



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

CENÁRIOS DA PANDEMIA DE INFLUENZA A (H1N1) 2009 NO CEARÁ: PADRÕES DE
MORBI-MORTALIDADE

AUTORA: Daniele Rocha Queiroz Lemos
ORIENTADOR: Roberto da Justa Pires Neto

Fortaleza

2013

DANIELE ROCHA QUEIROZ LEMOS

CENÁRIOS DA PANDEMIA DE INFLUENZA A (H1N1) 2009 NO CEARÁ: PADRÕES DE
MORBI-MORTALIDADE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Comunitária, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública. Área de Concentração: Epidemiologia.

Prof. Orientador: Roberto da Justa Pires Neto

Fortaleza

2013

DANIELE ROCHA QUEIROZ LEMOS

CENÁRIOS DA PANDEMIA DE INFLUENZA A (H1N1) 2009 NO CEARÁ: PADRÕES DE
MORBI-MORTALIDADE

Defesa de pesquisa científica apresentado à Banca Examinadora do Mestrado em Saúde Pública, do Departamento de Saúde Comunitária, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará – UFC, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto - Orientador
Universidade Federal do Ceará

Dr^a. Fernanda Montenegro Carvalho Araújo
Laboratório Central do Ceará da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará

Dr. Marcelo Alcantara Holanda
Universidade Federal do Ceará

Dr. Luciano Pamplona Goes de Cavalcanti
Secretaria da Saúde do Estado do Ceará / Universidade Crísthus

Dedicatória

A Deus, minha família, meu marido, meu filho, amigos, colegas de trabalho e orientadores pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus pais, por todo amor e educação que me dispensaram e por terem me encaminhado por caminhos na busca constante do saber.

Ao meu marido João Lemos, por toda compreensão, paciência apoio e abnegação durante todo esse processo.

Ao meu filho primogênito Rubens, que surgiu durante esse processo, sendo fonte de constante inspiração e contentamento, me abastecendo de forças para continuar essa caminhada.

Aos meus irmãos Sandra, Ivanovitch e Daniel, por acompanharem e vibrarem por minha caminhada.

À minha sogra Tatice, pelo força e apoio contínuo.

Aos meus queridos chefes Dra. Dina Cortez e Dr. Manoel Fonseca, por serem exemplos de profissionais da Saúde Pública e por acreditarem em mim, no meu potencial e por me apoiarem nesse processo.

Aos meus queridos “amigos” de trabalho, Madalena Isabel, Luciano Pamplona, Suzana Glória, Glaucia Martins, Maria José (*in memoriam*) que tanto vibraram e acompanharam todos essa caminhada, me nutrindo com forças e energias para continuar.

As minhas amigas, Thiara, Thaisy e Adriana por entenderem a minha ausência e sempre me estimularem a continuar.

Aos meus orientadores, Dr. Roberto da Justa e Dr. Luciano Pamplona, por toda paciência, compreensão, vibração e estímulo, sem eles nada seria feito.

*“Uma paixão forte por qualquer objeto assegurará o sucesso,
porque o desejo pelo objetivo mostrará os meios.”*

William Hazlitt

RESUMO

INTRODUÇÃO - A gripe é uma doença infecciosa aguda de origem viral, de distribuição universal, que acomete o trato respiratório. Segundo estatísticas da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 5 a 15% da população mundial se infecta com o vírus da influenza anualmente. Em março de 2009, com mudança no padrão da ocorrência da influenza no México, o vírus da influenza A (H1N1), um quádruplo recombinante nunca antes visto, foi identificado através da análise de amostras de secreção de nasofaringe de crianças americanas sintomáticas, confirmando o vínculo epidemiológico com os casos no México (CDC/Atlanta, 2009) e em meses seguintes, com a transmissão sustentada de pessoa para pessoa e acometimento de vários países e nações, foi deflagrada uma nova pandemia. **OBJETIVOS** - Os objetivos deste estudo foram descrever a evolução temporal, caracterizar os padrões de morbi-mortalidade e identificar os fatores associados à ocorrência de gravidade e óbitos nas diferentes fases da pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Ceará. **MÉTODOS** - Trata-se de estudo descritivo, retrospectivo, dos casos notificados e confirmados de influenza pandêmica (H1N1) 2009, no Estado do Ceará, nos anos de 2009 e 2010. **RESULTADOS E DISCUSSÃO** - A pandemia deu-se em três pequenas ondas, uma na fase de contenção, caracterizada por casos leves, com resolução rápida. As duas segundas ondas, na fase de mitigação, com casos com maior gravidade, maior taxa de hospitalização, a totalidade de pacientes que necessitaram de cuidados intensivos (UTI) e todos os pacientes que evoluíram para óbito. Foram notificados 615 casos, destes 144 foram confirmados. 55,5% eram do sexo feminino, 30% eram pardos, 72,5% dos casos graves possuíam alguma comorbidade e 40 pacientes necessitaram de hospitalização. A letalidade hospitalar foi de 20% e a letalidade em UTI foi de 66%. Foram significantes para evolução para cura ou óbito aspectos relacionados à procura por assistência médica, atraso no início da terapia antiviral, obesidade, ter baixa escolaridade, uso de ventilação mecânica e ser hospitalizado em hospitais com atendimento especializado. **CONCLUSÃO** - A análise dos dados do presente estudo permitiu conhecimento aprofundado acerca do padrão de morbi-mortalidade causado pela pandemia de influenza A (H1N1) 2009 no Estado do Ceará. O estudo sugere que a pandemia de influenza A (H1N1) 2009 nesta região do Brasil teve magnitude menor se comparado a outros estados de outras regiões do país, com baixa incidência, porém altas taxas de letalidade em pacientes internados em UTI.

PALAVRAS – CHAVE: Epidemiologia, pandemia de influenza A (H1N1) 2009, morbi-mortalidade por influenza

ABSTRACT

INTRODUCTION - Influenza is an acute infectious disease of viral origin, universal distribution, which affects the respiratory tract. According to statistics from the World Health Organization (WHO), about 5-15% of the world population is infected with influenza virus annually. In March 2009, with change in the pattern of occurrence of influenza in Mexico, influenza virus A (H1N1), a quadruple recombinant never seen before, was identified by analyzing samples of nasopharyngeal secretions from symptomatic American children, confirming the epidemiological link with the cases in Mexico (CDC / Atlanta, 2009) and months, with sustained transmission from person to person and involvement of various countries and nations, was sparked a new pandemic. **OBJECTIVES** - The objectives of this study were to describe the temporal evolution, characterize the patterns of morbidity and mortality in different periods and to identify factors associated with the occurrence and severity of deaths in different phases of pandemic Influenza A (H1N1) 2009 in Ceará. **METHODS** - This study is a descriptive, retrospective study of cases reported and confirmed pandemic influenza (H1N1) 2009 in the state of Ceará, in the years 2009 and 2010. **RESULTS AND DISCUSSION** - The pandemic occurred in three small waves, one at retention phase, characterized by mild, with rapid resolution. The second two waves, the mitigation phase, with more severe cases, higher rates of hospitalization, all patients who required intensive care (ICU) and all patients who died. 615 cases were reported, 144 of these were confirmed. 55.5% were female, 30% were mixed race, 72.5% of the cases had some serious comorbidity and 40 patients required hospitalization. Hospital mortality was 20%, and mortality in the ICU was 66%. Were significant for evolution to cure or death issues related to the demand for medical care, delay in initiation of antiviral therapy, obesity, low education, use of mechanical ventilation and be hospitalized in hospitals with specialized care. **CONCLUSION** - The data analysis of this study allowed in-depth knowledge about the pattern of morbidity and mortality caused by pandemic influenza A (H1N1) 2009 in the state of Ceará. The study suggests that pandemic influenza A (H1N1) 2009 in this region of Brazil was magnitude lower compared to other states in other regions of the country with low incidence but high mortality rates in ICU patients.

KEYWORDS: Epidemiology, pandemic influenza A (H1N1) 2009 influenza morbidity and mortality

LISTA DE FIGURA

FIGURA 1. Vírus da Influenza A H1N1.	21
FIGURA 2. Reservatórios na natureza do vírus Influenza A.	22
FIGURA 3. Transmissão do vírus da influenza entre diferentes espécies.	24
FIGURA 4. Classificação de uma pandemia de Influenza em fases, proposta da OMS.	40
FIGURA 5. Hospital militar nos Estados Unidos - gripe espanhola de 1918.	47
FIGURA 6. Hospital Militar nos Estados Unidos – Gripe espanhola de 1918.	47
FIGURA 7. Ciclo epidemiológico da Influenza Aviária.	54
FIGURA 8. Rearranjo genético do vírus da influenza pandêmica (H1N1) 2009, quadruplo recombinante.	56
FIGURA 9. Fluxograma descrevendo casos notificados de influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, classificação e evolução, 2009-2010, Ceará.	65
FIGURA 10. Casos notificados e confirmados de Influenza A (H1N1) 2009, por semana epidemiológica, 2009-2010, Ceará.	68
FIGURA 11. Municípios com casos notificados e confirmados de influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.	69
FIGURA 12. Sinais e sintomas, por sexo, dos casos confirmados de influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.	73

FIGURA 13. Percentual de comorbidades entre os acometidos por Influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.	74
FIGURA 14. Distribuição dos casos graves de influenza A (H1N1) 2009, por data de início dos sintomas, primeiro atendimento, hospitalização, admissão na UTI e óbito, 2009-2010, Ceará.	77
FIGURA 15. Percentual de acometidos hospitalizados e letalidade hospitalar, dos casos graves de influenza A (H1N1) 2009, por tipo unidade de saúde, 2009-2010, Ceará.	81
FIGURA 16. Médias, em dias, de intervalos entre procedimentos, por evolução, entre hospitalizados por influenza A (H1N1), 2009-2010, Ceará.	83
FIGURA 17. Descrição, por paciente hospitalizado por influenza A (H1N1) 2009, do tempo entre DPS - 1ºATT, 1ºATT - ADM e ADM –ALTA, 2009-2010, Ceará.	84
FIGURA 18. Dispersão dos pacientes hospitalizados em torno da média do tempo entre DPS e início do tratamento e tempo de hospitalização em dias, nos grupos que evoluíram para cura e óbito, 2009-2010, Ceará.	85

LISTA DE TABELAS E QUADROS

QUADRO 1. Comparação entre os testes diagnósticos disponíveis para Influenza.	26
TABELA 1. Casos notificados de Influenza A (H1N1) 2009 por classificação final, gravidade da doença e fase pandêmica, Ceará, 2009-2010.	66
TABELA 2. Casos de Influenza A (H1N1) 2009 por sexo e faixa etária, por fase pandêmica, incidência, mortalidade e letalidade, Ceará, 2009/2010.	71
TABELA 3. Variáveis epidemiológicas em pacientes afetados pela pandemia de influenza A (H1N1) 2009, contenção e mitigação fases, Ceará, 2009-2010.	72
TABELA 4. Investigação laboratorial dos casos notificados de Influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.	75
TABELA 5. Distribuição dos casos graves de Influenza A (H1N1) 2009, por ano de ocorrência e evolução, 2009-2010, Ceará.	76
TABELA 6. Casos de influenza A (H1N1) 2009, com hospitalização, por faixa etária e sexo, incidência, mortalidade e letalidade, Ceará, 2009-2010.	79
TABELA 7. Casos de influenza A (H1N1) 2009, com hospitalização, por sexo, evolução, mortalidade e letalidade, 2009-2010, Ceará.	79
TABELA 8. Casos de influenza A (H1N1) 2009, com hospitalização, por raça/ cor, evolução, 2009-2010, Ceará.	80
TABELA 9. Casos de influenza A (H1N1) 2009 em hospitalização, considerando fatores associados/Co-morbidades e Sinais e sintomas, segundo evolução, 2009-2010, Ceará.	88

TABELA 10. Aspectos clínicos e laboratoriais entre os acometidos hospitalizados por influenza A (H1N1) 2009, por evolução, 200-2010, Ceará.	89
TABELA 11. Cuidados intensivos entre acometidos hospitalizados por A (H1N1) 2009, 2009-2010, Ceará.	90
TABELA 12. Pacientes do sexo feminino, segundo evolução da doença por influenza A (H1N1) 2009, se gestante, evolução da gravidez, 2009-2010, Ceará.	92
TABELA 13. Sumário clínico de todas as 15 gestantes hospitalizadas por influenza A (H1N1) 2009, 2009-2010, Ceará.	93

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	Influenza	18
2.1.1	<i>Aspectos Epidemiológicos da Influenza</i>	18
2.1.2	<i>Aspectos Clínicos da Influenza</i>	19
2.1.3	<i>Agente Etiológico da Influenza</i>	20
2.1.4	<i>Diagnóstico clínico e laboratorial</i>	25
2.1.5	<i>Profilaxia e Tratamento Antiviral</i>	27
2.1.6	<i>Medidas Preventivas</i>	28
2.1.6.1	<i>Imunobiológico</i>	28
2.1.6.2	<i>Prevenção na comunidade</i>	29
2.2	Sistema Mundial da Vigilância da Influenza	32
2.2.1	Contexto histórico da vigilância da gripe	32
2.2.2	<i>Sistema de Vigilância de Influenza no Brasil</i>	33
2.2.3	<i>Análise da Resposta do Serviço de Saúde</i>	25
2.3	Pandemia de Influenza	36
2.3.1	<i>Fases de uma Pandemia de Influenza</i>	38
2.3.2	<i>Histórico das Pandemias de Influenza</i>	40
2.3.3	<i>“A gripe Espanhola”</i>	42
2.3.4	<i>A gripe “Asiática”</i>	48
2.3.5	<i>A gripe de Hong-Kong</i>	49
2.3.6	<i>A gripe Russa</i>	50
2.3.7	<i>A gripe Aviária</i>	52

2.3.8	<i>Pandemia de influenza A (H1N1) 2009</i>	54
2.3.8.1	<i>Pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Brasil</i>	57
3	OBJETIVOS	59
3.1	<i>Objetivo Geral</i>	59
3.2	<i>Objetivos Específicos</i>	59
4	MATERIAS E MÉTODOS	60
4.1	<i>Local do Estudo</i>	60
4.2	<i>População do Estudo</i>	60
4.3	<i>Análise dos dados</i>	60
4.4	<i>Etapa I: Evolução temporal da pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Ceará</i>	61
4.5	<i>Etapa II: Fatores associados à ocorrência de gravidade e óbitos nas diferentes fases da pandemia</i>	63
4.6	<i>Aspectos Éticos</i>	64
5	RESULTADOS	65
5.1	<i>Evolução temporal dos casos de Influenza pandêmica (H1N1) 2009</i>	66
5.2	<i>Variáveis geográficas</i>	69
5.3	<i>Variáveis epidemiológicas dos pacientes</i>	70
5.4	<i>Variáveis clínicas e sintomatologia</i>	73
5.5	<i>Análise dos Casos Graves e Óbitos</i>	76
5.5.1	<i>Avaliação clínica dos Casos Graves e Óbitos</i>	80
5.5.2	<i>Análise das Gestantes hospitalizadas por influenza A (H1N1) 2009</i>	91

6	DISCUSSÃO	94
	<i>6.1 Análise dos casos graves e óbitos</i>	97
7	CONCLUSAO	102
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
	ANEXOS	121
	ANEXO 1. CID´S J-09 A J-18	122
	ANEXO 2. Ficha de Notificação e Investigação de Influenza causada por novo Subtipo – Ministério da Saúde	125
	ANEXO 3. Instrumento de coleta de dados dos casos graves	127
	ANEXO 4. Aprovação do Comitê de Ética	130
	ANEXO 5. Artigo Científico Publicado	133

1. INTRODUÇÃO

A gripe é uma doença infecciosa aguda de origem viral, de distribuição universal, que acomete o trato respiratório. Cerca de 5 a 15% da população mundial se infecta com o vírus da influenza anualmente (WHO, 2012). Em cálculo simples, com a população mundial de 7 bilhões de habitantes e uma taxa de ataque de 10%, a influenza causa cerca de 700 milhões de casos anualmente e entre 250 e 500 mil óbitos. A cada inverno, mais de 300 milhões de pessoas adquirem a doença (OXFORD e LAMBKIN, 1998) demonstrando a sua elevada capacidade de propagação e difusão. Crianças, idosos e pacientes imunodeprimidos podem desenvolver complicações mais sérias como pneumonia, podendo ser fatal em alguns casos (MONTO, 2002).

O Sistema de Vigilância Mundial da Influenza traz ferramentas para detecção de alterações no padrão de acometimento da doença, em diversos países membros da OMS. Através desse sistema, em março de 2009, com mudança no padrão da ocorrência da influenza no México, após constatação do número elevado de casos de síndrome gripal, aumento das internações por pneumonia grave, casos internados em faixas etárias atípicas, óbitos de pacientes jovens e sem comorbidades prévias, o vírus da influenza A (H1N1) 2009, um quádruplo recombinante nunca antes visto, foi identificado através da análise de amostras de secreção de nasofaringe de crianças americanas sintomáticas, confirmando o vínculo epidemiológico com casos ocorridos no México (CDC, 2009).

Baseado no Regulamento Sanitário Internacional de 2005 (RSI 2005), o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC/Atlanta/EUA), após primeiro isolamento do novo vírus A H1N1, notificou o achado à Organização Mundial da Saúde (OMS). Em 25 de abril de 2009, a OMS confirmou que o vírus se transmitira de forma eficaz entre humanos e declarou esse evento como uma “Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII)”. Após circular na América do Norte no primeiro semestre de 2009, o vírus disseminou-se rapidamente por todo o mundo e conseqüentemente a declaração de pandemia constituiu a confirmação científica de que um vírus emergente se difundia globalmente (BAUTISTA e cols, 2010).

No Brasil, os primeiros casos foram confirmados em maio de 2009. Iniciou-se, após a primeira confirmação laboratorial, a primeira fase operacional da pandemia: Fase de Contenção, que compreendeu as semanas epidemiológicas (SE) entre 16 e 28. Esse período

caracterizou-se pela circulação restrita do vírus e casos confirmados relacionados às viagens internacionais ou contato com pessoas doentes que tinham realizado viagens internacionais. Nesta fase foram registrados 12.919 casos suspeitos, com 2.878 (22,3%) casos de síndrome gripal e 1.556 (12%) de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) confirmados. A região com maior frequência de casos notificados foi o sudeste com 7.004 (54,2%) casos, seguido pela região sul com 4.712 (36,5%) casos (BRASIL, 2010A).

Após declaração de transmissão sustentada do vírus em todo o território nacional, iniciou-se a segunda fase pandêmica: Fase de Mitigação, que abrangeu as semanas epidemiológicas a partir da SE 29. O monitoramento da doença tornou-se específico para os casos de SRAG, definidos como paciente com febre, tosse, dispneia e hospitalizados, independente da história de viagem internacional. Nesta fase 81.171 casos foram notificados e 44.544 (54,87%) casos confirmados com predomínio de casos notificados na região sul 48.451 (55,7%) seguido pelo sudeste com 31.048 (35,6%) casos (Brasil, 2010D). No momento da declaração do fim da pandemia (10 de agosto de 2010), um total de 105.227 casos, com 54.171 confirmações e 2.232 óbitos tinham sido notificados no país (FRANCISCO e cols, 2011).

A divisão da pandemia em fases refletiu diretamente nas ações de vigilância da nova doença no Ceará, que enfrentou notificações de casos de Influenza A (H1N1) 2009, com maior intensidade em meados de 2009 e nos meses iniciais de 2010(CEARÁ, 2010). Este estudo objetivou analisar os cenários da pandemia de influenza A (H1N1) 2009 no Ceará, padrões de morbi-mortalidade e ocorrência da doença, em busca de fatores de riscos para gravidade, específicos na população em estudo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Influenza

2.1.1 Aspectos Epidemiológicos da Influenza

A influenza pode manifestar-se por meio de surtos anuais de magnitude, gravidade e extensão variáveis. A incidência da doença apresenta padrão sazonal em áreas de clima temperado, com picos bem demarcados durante o inverno. No hemisfério Norte, a gripe ocorre no inverno, nos meses de outubro a abril de cada ano, porém o pico de incidência geralmente acontece entre dezembro e março. No hemisfério Sul, a atividade dos vírus influenza ocorre no outono-inverno, correspondendo ao período de abril a setembro. Em contrapartida, nos países de clima tropical, a epidemiologia do vírus influenza é diferente, podendo ocorrer em qualquer época do ano, porém as epidemias tendem a acontecer após mudanças nos padrões climáticos, por exemplo, relacionadas à estação de chuvas (NEUZIL e cols, 2002).

No Brasil, a epidemiologia do vírus influenza é conhecida nas regiões Sul e Sudeste, onde a sazonalidade das estações climáticas está caracterizada, ocorrendo nos meses de maio a julho. No entanto, casos esporádicos podem ser detectados em outros meses do ano. Nas regiões Norte e Nordeste, ainda não existe a identificação de um padrão da ocorrência da doença, porém, as epidemias ocorrem principalmente nos meses com índices pluviométricos mais elevados e com temperaturas mais amenas, geralmente entre novembro e maio. (BRASIL, 2009A).

O vírus influenza causa uma rápida infecção e é de fácil transmissão, não existindo, assim, barreiras geográficas que impeçam a ocorrências de extensas epidemias (CHAKRAVERTY e cols, 1986). A transmissão pessoa a pessoa é feita através da inalação de aerossóis de secreção nasal (BEBY-DEFAUX e cols., 2003; HAYDEN & PALESE, 1997). Um indivíduo pode contraí-la várias vezes ao longo da vida e, em geral, tem evolução autolimitada. Contudo, de acordo com a diversidade antigênica de seu agente etiológico, esta doença pode se apresentar de forma mais ou menos grave. Desse modo, na perspectiva da Saúde Pública, esta doença se constitui em distintos problemas que, apesar de

interrelacionados, demandam abordagens específicas de vigilância e controle, dependendo da gravidade das manifestações clínicas e do potencial pandêmico (BRASIL, 2009A).

A circulação anual do vírus da influenza, cuja cepa é considerada endêmica em anos anteriores, denomina-se influenza sazonal. Para epidemias com extensa abrangência geográfica, com identificação de um novo vírus A, podendo num curto espaço de tempo atingir regiões globais, denomina-se influenza pandêmica. Outro problema de saúde pública é a influenza aviária, causada por vírus A (H5N1) e mais recentemente pelo vírus A (H7N9) (BRASIL, 2009A, RONGBAO e cols., 2013).

Os reservatórios conhecidos na natureza são os seres humanos, os suínos, os equinos, as focas e as aves. Em geral, a transmissão ocorre dentro da mesma espécie, exceto no porco, cujas células têm receptores para os vírus humanos e aviários. A taxa de disseminação torna-se maior em comunidades fechadas. Os vírus são viáveis por 24 horas após a aerossolização em condições de baixa umidade relativa do ar (17-24%), mas perde a infectividade dentro de uma hora em alta umidade. Os vírus podem manter a atividade após dois dias em superfície não porosa. A disseminação via fômites ainda não está clara, mas deve ser considerada durante surtos de influenza nosocomiais, por ser através transmitido através do contato dos profissionais de saúde com materiais contaminados e pacientes suscetíveis (CHAKRAVERTY e cols., 1996; HAYDEN & PALESE, 1997). Tais características mostram a grande capacidade que o vírus influenza tem de se disseminar no ambiente.

2.1.2 Aspectos Clínicos da Influenza

Os sintomas da gripe em humanos foram descritos por Hipócrates há 2.400 anos (ALIJA, 2009), mas o espectro clínico do vírus da Influenza é bastante amplo. Pode apresentar-se como uma infecção viral assintomática, oligossintomática ou até mesmo infecção letal. A severidade da doença é alterada em diferentes contextos geográficos e em diferentes condições sazonais, podendo variar em função de o vírus adaptar-se ou não ao seu novo hospedeiro (PEIRIS, POON e GUAN, 2009).

A gripe é uma doença que possui um curto período de incubação podendo levar de um a dois dias (KUSZEWSKI & BRYDAK, 2000), tendo um período agudo que pode durar até sete dias. Um indivíduo pode contraí-la várias vezes ao longo da vida e, em geral, tem

evolução autolimitada (BRASIL, 2005). A sintomatologia clássica é comum a várias outras infecções respiratórias: febre, dor de garganta, cefaleia, mialgia, prostração, mal estar geral, tosse e coriza (ZAMBON e cols, 2001).

Na maioria dos casos e na ausência de complicações a doença se resolve entre 3 a 7 dias. Tosse e mal-estar podem persistir por até duas semanas. A influenza pode exacerbar condições pré-existentes como a doença pulmonar e cardíaca. Em casos graves, quando há o aparecimento de pneumonia viral, o dano ao epitélio respiratório diminui a resistência às infecções bacterianas propiciando desta forma infecções secundárias e co-infecções com outros vírus e bactérias (KUSZEWSKI & BRYDAK, 2000).

São considerados grupos de risco para evolução para a forma grave da doença crianças menores de dois anos e idosos acima de 60 anos, gestantes, portadores de imunossupressão (transplantados, pacientes com câncer, AIDS, ou usuários de medicamentos imunossupressores) e indivíduos com comorbidades crônicas (hemoglobinopatias, cardiopatias, pneumopatias, doenças renais crônicas, doenças metabólicas e obesidade mórbida) (BRASIL, 2009B).

2.1.3 Agente Etiológico da Influenza

O vírus da gripe ou influenza representa, juntamente com o HIV, o exemplo mais extensivamente estudado de vírus que têm se associado ao homem (SHOHAM, 2006). Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae* e baseado nas suas principais diferenças antigênicas, os vírus influenza são classificados em três gêneros: influenza A, influenza B e influenza C (COX e SUBBARAO, 1999).

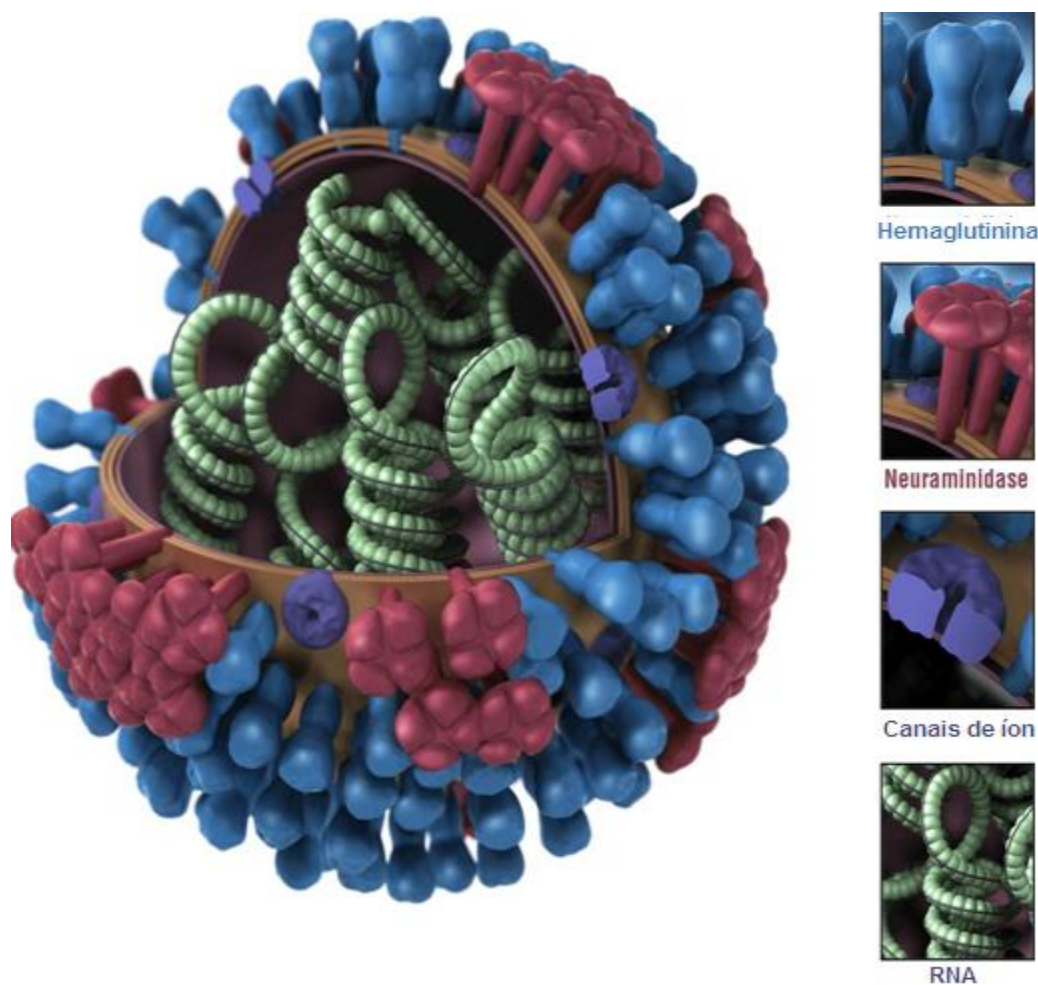
O vírus do tipo B infecta somente humanos (gripe sazonal), sendo identificado raramente em focas e causa pequenas epidemias, enquanto o vírus C não é epidêmico, causa infecções mais brandas em humanos, sendo encontrado raríssimas vezes em suínos. O vírus do tipo A é o principal responsável pelas grandes epidemias, infectando humanos e outros animais (aves, mamíferos). Tipicamente, as propriedades antigênicas dos vírus tipo A variam a cada ano, o que acarreta uma incapacidade do organismo hospedeiro em manter uma resistência duradoura. Contudo, em três ocasiões durante o século XX, as propriedades antigênicas do vírus A se modificaram radicalmente. Essas mudanças propiciaram o

surgimento de uma nova cepa variante, induzindo formação de novos anticorpos pelo hospedeiro e pandemias que resultaram em aumento significativo de morbimortalidade (BRASIL, 2009B).

Os vírus da gripe foram caracterizados, inicialmente, na década de 1933 e o primeiro sorotipo identificado foi denominado H1N1. Têm formato esférico ou alongado e medem entre 80 a 120 nm e têm envoltório lipídico onde se projetam as duas importantes glicoproteínas de superfície: a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA), codificadas por oito genes distintos (Figura 1) (DOLIN, 2008).









A HA tem a função principal de ligar o vírus ao receptor da célula hospedeira, e a NA, é uma enzima capaz de destruir os receptores celulares e têm o papel de liberar os vírus da célula infectada após a replicação viral.

Figura 1 – Vírus da Influenza A H1N1.



Existem 16 subtipos de HA e nove de NA que resultam em 144 combinações possíveis das proteínas. Dessas combinações, apenas três (H1N1, H2N2 e H3N2) são capazes de infectar humanos. Outras combinações, como o H5N1, causador da gripe aviária, podem ocasionalmente atingir humanos, porém com capacidade reduzida de se disseminar (MORENS e cols, 2009). Além disso, os seres humanos têm sido recentemente afetados, embora de forma limitada, pelos subtipos H7 e H9, que normalmente afetam as aves, sem nenhum caso de transmissão pessoa-a-pessoa (a não ser em circunstâncias excepcionalmente raras) (BRASIL, 2010B) (Figura 2).

Figura 2 – Reservatórios na natureza do vírus Influenza A.

Subtipo de Hemaglutinina					Subtipo de Neuraminidase				
									
H1	*	*		*	N1	*	*		*
H2					N2				
H3					N3				
H4					N4				
H5					N5				
H6					N6				
H7					N7				
H8					N8				
H9					N9				
H10									
H11									
H12									
H13									
H14									
H15									
H16									

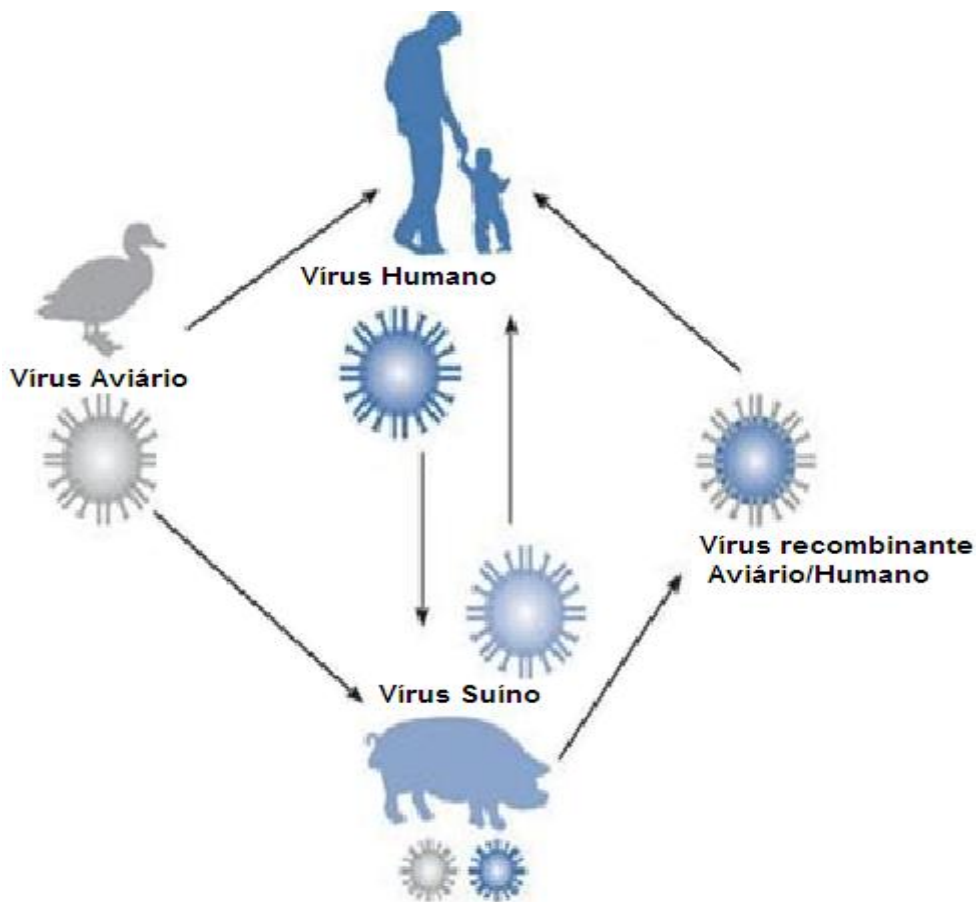
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention

Os vírus influenza apresentam variações antigênicas significativas que ocorrem periodicamente, sendo estas as responsáveis por graves pandemias na história da humanidade. Variações antigênicas podem ocorrer por variação antigênica gradual (“antigenic drift”) que envolvem pequenas mudanças antigênicas na HA e NA e por variação antigênica brusca (“antigenic shift”) que são variações maiores, resultando em substituição do segmento do genoma. Normalmente “*antigenic drift*” ocorrem anualmente e são responsáveis por epidemias sazonais de menor extensão e gravidade (TAUBENBERGER e cols, 1997). Respostas imunes contra HA são os principais determinantes da proteção contra o vírus, enquanto que resposta imune contra o receptor NA limita a disseminação viral e contribui para a redução da infecção. Abaixo do envoltório lipídico encontra-se uma membrana (matriz) e no seu interior as nucleoproteínas (NP) e o material genético formado por RNA (RACZ, 2005).

As variações bruscas ou “*antigenic shifts*” são restritas ao vírus influenza A e podem estar associadas a pandemias. Tais variações são definidas com o surgimento na população de um novo vírus influenza, formado por uma nova HA ou HA e NA que são imunologicamente distintas daquelas dos vírus influenza circulantes em anos anteriores. Uma pandemia é instalada quando ocorre a transmissão pessoa-pessoa causando doenças em larga escala entre humanos susceptíveis. Pandemias vêm ocorrendo em intervalos irregulares, causando grande impacto na humanidade desde 1918, após a gripe espanhola que causou a morte de mais de 40 milhões de pessoas ao redor do mundo (MASUREL e MARINE, 1973).

Para entender melhor o que aconteceu desde 1918 com o vírus influenza A H1N1, destaca-se que esse patógeno dispõe de mecanismo de replicação que facilita frequentes mutações. Seu material genético é fragmentado e, ao se dividir, compartilha material com outros vírus. Em especial no caso dos suínos, susceptíveis aos vírus influenza de várias espécies, existe a possibilidade de ocorrer infecção simultânea com vários vírus diferentes. Nessa situação, havendo troca de material genético, uma nova cepa poderá aparecer com mais ou menos virulência (MORENS e cols, 2009) (Figura 3).

Figura 3 – Transmissão do vírus da influenza entre diferentes espécies



Fonte: *Centers for Disease Control and Prevention*

Os vírus da influenza suína tipo A, com triplo rearranjo, contendo genes de humanos, de suínos e de aves, vêm sendo identificados nos EUA desde 1998. No período de 2005-2009, 12 casos de infecção humana por esses vírus foram identificados nos EUA. Em abril de 2009, os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) identificaram dois casos de infecção humana com o vírus influenza A de origem suína de características singulares (MORENS e cols, 2009).

O sistema de nomenclatura da Organização Mundial de Saúde (OMS), para os vírus Influenza, especifica o gênero, o hospedeiro (para espécies animais), a localização geográfica do primeiro isolamento, o número da amostra e o ano do isolamento. A descrição antigênica da hemaglutinina (HA) e da neuraminidase (NA), glicoproteínas de superfície, é dada entre parênteses, somente para o vírus da Influenza A [ex. A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1), A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)] (WHO, 2000).

2.1.4 Diagnóstico clínico e laboratorial

Doenças com sintomatologia semelhante a da gripe podem ser causadas por uma variedade de patógenos virais e não virais, como o vírus Influenza, parainfluenzavirus, adenovirus, vírus respiratório sincicial, rinovirus, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, dificultando o diagnóstico clínico específico em todas as faixas etárias (CDC, 2009).

Em adultos com síndrome gripal clássica, num período de epidemia, o diagnóstico clínico pode ter uma acurácia de 60 a 70%. Já em crianças e idosos, essa acurácia tende a ser menor (LYNCH e WALSH, 2007). Estudos científicos, mostram que em adultos internados, a presença de tosse, febre acima de 38°C e sintomas com duração de até sete dias foram as melhores características para diagnosticar influenza, com sensibilidade de 78% e especificidade de 74% (WALSH, COX, FALSEY, 2002). Em crianças, o diagnóstico clínico é mais difícil, pois além de não existirem sinais e sintomas específicos, outras infecções respiratórias virais febris ocorrem frequentemente durante a epidemia de gripe. A sensibilidade do diagnóstico clínico pode variar entre 38 e 80%, sendo maior durante as epidemias, porém menor a medida que a faixa etária do paciente diminui (FRIEDMAN e ATTIA, 2004).

A confirmação laboratorial de influenza e o diagnóstico precoce são instrumentos importantes para o controle da propagação da doença e para a otimização do tratamento, permitindo a utilização de terapia antiviral específica (BESSELAAR e cols, 2004). As amostras de secreção nasofaríngea, obtidas por *swab* ou aspirado nasal, são as espécimes de escolha. Essas devem ser obtidas, preferencialmente, durante as primeiras 72 horas da doença, uma vez que a quantidade de vírus eliminada diminui após este período (KAMPS e cols, 2006).

O método laboratorial padrão para o diagnóstico do vírus Influenza é baseado no isolamento do vírus em cultura de células ou em ovos embrionados, seguido de detecção dos antígenos virais utilizando anticorpos específicos. Apresenta como vantagens a alta sensibilidade e especificidade, permite o isolamento de novos vírus, porém, requer infraestrutura e pessoal especializado, é uma técnica demorada (KAMPS e cols, 2006; HERRMANN e cols, 2001).

Métodos alternativos de diagnóstico mais rápido são utilizados, como ensaios de imunofluorescência (IFA) e imunoenzimático (ELISA), reação de hemaglutinação e de inibição de hemaglutinação e amplificação de ácidos nucleicos. A reação em cadeia pela polimerase após a transcrição reversa (RT-PCR) e suas re-variações, como a multiplex RT-PCR, são métodos rápidos e sensíveis para a detecção do vírus, apresentam melhor sensibilidade analítica e diagnóstica que o método padrão. O PCR em tempo real (rPCR) apresenta vantagens em relação à técnica tradicional por ser um método que apresenta maior rapidez, sensibilidade, reprodutibilidade e redução do risco de contaminação durante o procedimento (MACKAY e cols, 2002). Este é o método disponível no Ceará para a subtipagem do vírus da Influenza A, ao mesmo tempo a amostra é analisada com a técnica de Imunofluorescência, que informa se a amostra foi negativa ou positiva para um dos seguintes sete vírus respiratórios: Influenza A, Influenza B, Parainfluenza 1, 2 ou 3, Adenovírus e Vírus respiratório sincicial.

Podemos observar no quadro 1 as principais técnicas utilizadas atualmente para diagnóstico laboratorial do vírus da Influenza.

Quadro 1. Comparação entre os testes diagnósticos disponíveis para Influenza¹.

Testes de diagnóstico para os vírus Influenza	Método ²	Disponibilidade	Tempo de processamento típico	Sensibilidade ³ ao vírus H1N1 2009	Distingue entre o vírus Influenza H1N1 2009 e os outros vírus Influenza?
Testes de diagnósticos rápidos para influenza ⁴	Detecção de antígeno	Ampla	0,5 hora	10 - 70%	Não
Métodos de imunofluorescência direta e indireta ⁵	Detecção de antígeno	Ampla	2 - 4 horas	47 - 93%	Não
Isolamento viral em cultura celular de tecido	Isolamento viral	Limitada	2 - 10 dias	-	Sim ⁶
Testes de amplificação de ácidos nucleicos (incluindo rRT-PCR) ⁷	Detecção do RNA	Limitada	48 - 96 horas (6 - 8 horas para realizar o teste)	86 - 100%	Sim

Fonte: CDC, 2009b.

1. Exame sorológico com soro pareado (dentro de 1 semana do início da doença) e em fase convalescente (coletado 2 a 3 semanas mais tarde) é limitado aos estudos epidemiológicos e de investigação e não está rotineiramente disponível nos laboratórios clínicos e podem não informar as decisões clínicas.

2. Quantidade de tempo necessário para a coleta do espécime até os resultados.

3. Em comparação com os testes rRT-PCR; os testes rRT-PCR são comparados com outras modalidade de testes, incluindo outros métodos de RT-PCR.

4. Testes de diagnóstico rápidos para influenza que são mais simples (podem ser realizados no leito do paciente) e testes que são moderadamente complexos (podem ser realizados somente em laboratório). Espécimes clínicos aprovados para RITDs variam teste a teste, e podem não incluir todos os espécimes respiratórios.

5. O desempenho desses ensaios depende muito da experiência do laboratório e exige um microscópio de fluorescência.

6. Requerer teste adicional do isolado viral.

7. A realização de ensaios do rRT-PCR específica para o vírus Influenza H1N1 2009 não foi estabelecida para o lavado bronquialveolar e aspirado traqueal. Se os testes desses espécimes para H1N1 2009 testar em paralelo com swab de nasofaringe, nasal ou de orofaringe ou um aspirado nasal.

2.1.5 Profilaxia e Tratamento Antiviral

A terapêutica para a infecção viral é necessária devido à gravidade da doença. Devem ser considerados para tratamento específico contra influenza pandêmica todos os pacientes que apresentarem sintomas de febre associada a tosse e/ou dor de garganta há menos de 48 horas, exceto em casos graves, quando devem ser medicados até mesmo em pacientes que manifestaram sintomas há mais tempo (TAYLOR e cols, 2010).

Em estudos anteriores, que investigaram os aspectos clínicos relacionados à infecção por influenza, alguns grupos de pacientes foram considerados prioritários devido ao risco potencial de evoluir com formas graves da enfermidade (crianças menores de 2 anos de idade, idosos acima de 65 anos de idade, portadores de doenças crônicas, obesos mórbidos, gestantes, populações de origem indígena). Portanto, o tratamento deverá ser prescrito mediante a suspeição clínica, independente de fatores de risco ou de confirmação laboratorial. Os inibidores de neuraminidases (oseltamivir e zanamivir) são as drogas de escolha para o tratamento e profilaxia da influenza (JEFFERSON e cols, 2009).

O oseltamivir deve ser considerado a primeira escolha terapêutica, enquanto o zanamivir deve ser reservado para o tratamento de pacientes cujo vírus tenha demonstrado resistência ao oseltamivir ou para aqueles que apresentarem reações adversas. A suspensão oral de oseltamivir (12 mg/mL) pode ser usada em crianças e em pacientes com dificuldade de deglutir a formulação em cápsulas. Cápsulas de 30, 45 e 60 mg são opções na ausência da solução oral, para a população pediátrica, conforme orientação da bula do fabricante. Na falta desta poderá ser confeccionada uma suspensão, na farmácia de manipulação, com o conteúdo de uma cápsula de 75 mg, até uma concentração final do produto de 15 mg/mL ou diluir o conteúdo de uma cápsula em um líquido adocicado (NAYAK e TREATOR, 2009).

O peramevir é um inibidor da neuraminidase em fase de investigação para uso endovenoso. Nos Estados Unidos, o fármaco está sendo disponibilizado para casos que não responderam a terapêutica inalatória ou oral e para pacientes que só podem utilizar a via endovenosa (SCHOUT e cols, 2009).

2.1.6 Medidas Preventivas

2.1.6.1 Imunobiológico

A principal medida de prevenção da Influenza é a imunoprofilaxia. A vacina contra influenza é composta de vírus inativados e registra uma efetividade média maior que 95%. A resposta máxima na produção de anticorpos é observada entre o 14º e o 21º dia após a vacinação. Para pacientes pediátricos menores de 9 anos é necessária uma dose de reforço após 21 dias da primeira dose (TREMBLAY e cols, 2010).

O controle da influenza através da imunização oferece vantagens para o sistema público de saúde. Reduz a morbimortalidade e, conseqüentemente, diminui a busca por serviços de saúde, este já superlotado para resolução de outras afecções de saúde (BARRET e cols, 2010). A imunização reduz, também, o risco de transmissibilidade da doença entre os trabalhadores de saúde, o que proporciona e mantém o funcionamento dos serviços de saúde (TOSH e cols, 2010).

A vacina contra o vírus influenza é segura e, em função disso, as contraindicações à sua administração são bastante restritas (antecedentes de reação anafilática severa aos componentes da vacina e doenças agudas graves) (KELSO, 2010). Porém, eventos adversos temporalmente associados à vacina como anafilaxia, óbitos súbitos inesperados e outros eventos graves ou inusitados podem ocorrer. Estes devem ser notificados imediatamente para autoridades de saúde do local de ocorrência (PARTRIDGE e cols, 2010).

Casos de Guillan-Barré associados a vacina contra influenza podem ser reportados, apesar de a relação entre vacinação contra influenza e a ocorrência da síndrome não ter sido comprovada cientificamente. A OMS refere uma estimativa de incidência aproximada de 10 a 100 eventos agudos pós-vacinais por 100 mil doses de vacinas aplicadas e dentre incidência de 0,5 a 2 eventos adversos graves por 100 mil doses de vacinas distribuídas (TREMBLAY e cols, 2010).

O Brasil implantou a vacinação contra influenza no ano de 1999, inicialmente tendo como população alvo os indivíduos com 65 anos e mais e, a partir do ano seguinte, para os de 60 anos e mais. O Ministério da Saúde do Brasil, através do Programa Nacional de Imunizações, disponibiliza a vacina contra a influenza, de forma gratuita, nas unidades

básicas de saúde da família e/ou unidades especializadas em imunização. A vacinação anual dos grupos prioritários tem contribuído ao longo dos anos para a prevenção da gripe nos grupos vacinados, além de apresentar impacto de redução das internações hospitalares e mortalidade e diminuição dos gastos com medicamentos para tratamento de infecções secundárias. Os grupos prioritários são: crianças de 6 meses a menores de 2 anos de idade; gestantes independente da idade gestacional; puérperas até 45 dias após o parto; pessoas com 60 anos de idade e mais; indígenas; trabalhadores de Saúde; pessoas portadoras de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições que possam favorecer o surgimento de casos graves de influenza e população privada de liberdade (asilados, encarcerados) (BRASIL, 2010C).

A composição da vacina contra influenza é anualmente alterada de acordo com as recomendações da OMS, que preconiza a presença de três cepas de vírus influenza (duas cepas do vírus tipo A e uma cepa do tipo B). Tais recomendações para a composição da vacina surgem a partir de um programa global de vigilância da influenza. Duas vezes ao ano, a OMS formaliza as recomendações para a produção das vacinas contra influenza, em fevereiro para aquelas utilizadas no Hemisfério Norte e em setembro para o Hemisfério Sul (WHO, 2000).

No Brasil, os laboratórios nacionais de referência para a caracterização dos vírus da influenza são o Instituto Adolfo Lutz (IAL) em São Paulo, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Rio de Janeiro e o Instituto Evandro Chagas (IEC) em Belém. Em (29). Para a temporada 2013 no Hemisfério Sul, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu os seguintes tipos virais: A/Califórnia/7/2009 (H1N1); A/Victoria/361/2011 (H3N2) e B/Wisconsin/1/2010 (BRASIL, 2013).

2.1.6.2 Prevenção na comunidade (BRASIL, 2009A)

Como medida geral de prevenção e controle de doenças de transmissão respiratória, recomenda-se para prevenção da influenza:

a) População em geral

- higiene das mãos com água e sabão (depois de tossir ou espirrar; depois de usar o banheiro, antes de comer, antes de tocar os olhos, boca e nariz);

- evitar tocar os olhos, nariz ou boca após contato com superfícies;
- usar lenço de papel descartável;
- proteger com lenços a boca e nariz ao tossir ou espirrar, para evitar disseminação de aerossóis;
- orientar para que o doente evite sair de casa enquanto estiver em período de transmissão da doença (até 5 cinco dias após o início dos sintomas);
- evitar aglomerações e ambientes fechados (deve-se manter os ambientes ventilados);
- é importante que o ambiente doméstico seja arejado e receba a luz solar, pois estas medidas ajudam a eliminar os possíveis agentes das infecções respiratórias;
- restrição do ambiente de trabalho para evitar disseminação;
- hábitos saudáveis, como alimentação balanceada, ingestão de líquidos e atividade física.

b) Cuidados no manejo de crianças em creches:

- encorajar cuidadores e crianças a lavar as mãos e os brinquedos com água e sabão quando estiverem visivelmente sujas;
- encorajar os cuidadores a lavar as mãos após contato com secreções nasais e orais das crianças, principalmente quando a criança está com suspeita de síndrome gripal;
- orientar os cuidadores a observar se há crianças com tosse, febre e dor de garganta, principalmente quando há notificação de surto de síndrome gripal na cidade;
- os cuidadores devem informar os pais quando a criança apresentar os sintomas citados acima;

- evitar o contato da criança doente com as outras. Recomenda-se que a criança doente fique em casa, a fim de evitar transmissão da doença;
- orientar os cuidadores e responsáveis pela creche que notifiquem a secretaria de saúde municipal caso observem um aumento do número de crianças doentes com síndrome gripal ou com absenteísmo pela mesma causa na creche;

c) Medidas específicas em situação de epidemia de influenza:

- Pessoas com condições clínicas graves da infecção ou suas complicações (pneumonia viral primária ou bacteriana, por exemplo), recomenda-se procurar tratamento médico-hospitalar. Para esses locais, recomenda-se a adoção estrita de medidas de biossegurança, conforme as orientações técnicas do MS.
- restringir visitas ao paciente, principalmente no período de transmissibilidade da doença (até 5 cinco dias após o início dos sintomas);
- colocar máscaras no paciente, se possível, quando o mesmo for transportado;
- Avaliar a necessidade de suspensão temporária das atividades coletivas do grupo etário de crianças e pré-escolares, como forma de reduzir a transmissão ampliada da doença na comunidade.
- Cuidados adicionais com gestantes (2º e 3º trimestre) e bebês para evitar infecções secundárias (pneumonia), e parturientes para evitar transmitir a doença para o bebê:

Gestante:

- buscar o serviço de saúde caso apresente sintomas de síndrome gripal;
- na internação para o trabalho de parto, priorizar o isolamento se a mesma estiver com diagnóstico de influenza;

Parturiente:

- após o nascimento do bebê, se a mãe estiver doente, usar máscara e lavar bem as mãos com água e sabão antes de amamentar e após manipular suas secreções;

- estas medidas devem ser seguidas até sete dias após o início dos sintomas da mãe;

- a parturiente deve evitar tossir ou espirrar próximo ao bebê;

o bebê:

- priorizar o isolamento em berçários

- os profissionais e mães devem lavar bem as mãos e outros utensílios (mamadeiras, termômetros, etc);

- Além dessas recomendações outras medidas de controle e prevenção poderão ser adotadas, de acordo com a gravidade, extensão geográfica e magnitude do surto.

2.2 Sistema Mundial da Vigilância da Influenza

2.2.1 Contexto histórico da vigilância da gripe

O Sistema Global de Vigilância e Resposta à Influenza (SGVRI), anteriormente conhecido como a Rede Global de Vigilância da Influenza (RGVI), vem realizando vigilância virológica da gripe desde 1952. Esta rede tem desempenhado um papel crítico no desenvolvimento de nossa atual compreensão da circulação global do vírus da gripe. Os três principais objetivos do sistema de vigilância da gripe são: monitorar mudanças na antigenicidade dos vírus da gripe, orientar a seleção de cepas para a vacina contra a gripe anual e fornecer amostras de vírus para produção de vacinas. O SGVRI consiste em mais de 130 Centros Nacionais de Influenza, em todo o mundo, que coletam e testam amostras clínicas e submetem amostras destes para Centros Colaboradores da OMS (OMS CC) e laboratórios de referência para caracterização viral (WHO, 2012).

Nos últimos anos, houve uma crescente conscientização da necessidade de ampliação da vigilância virológica da influenza e complementação das informações epidemiológicas já recolhidos pela SGVRI. Esta necessidade foi reconhecida formalmente

pela Assembléia Mundial da Saúde em 2011, na Resolução 64,5 e na adoção do Plano de preparação para enfrentamento de uma Pandemia de Influenza (WHO, 2012).

A pandemia de 2009 mostrou a existência de várias lacunas na capacidade da resposta global à emergência em saúde pública, como é o caso de uma pandemia de gripe. A avaliação e acompanhamento do evento foi comprometida pela falta de qualquer vigilância estabelecida para doença grave, na maioria dos países e a consequente falta de dados históricos. A ausência de vigilância dos casos graves anteriormente à pandemia também limitou os Estados-Membros de avaliar a capacidade de resposta e a gravidade do evento local, no contexto das temporadas anteriores, relacionado a mudanças no comportamento do vírus (WHO, 2012).

2.2.2 Análise da Resposta do sistema de saúde à Pandemia de Influenza A (H1N1) 2009

A análise aprofundada, feita por peritos externos, que avalia a resposta global à pandemia do vírus H1N1 e identifica as lições para o futuro, já foi iniciada. Segundo a OMS (2010) as análises mais apuradas da pandemia só poderiam ser feitas após dois anos do decreto de fim da pandemia. O Comitê de Revisão analisou também o funcionamento geral do Regulamento Sanitário Internacional (WHO, 2010).

A avaliação da resposta global à pandemia de H1N1 é conduzida pelo Regulamento Sanitário Internacional Review Committee, um comitê de especialistas com um vasto leque de conhecimentos científicos e experiências práticas em saúde pública. Os membros são alguns dos principais especialistas do mundo em seus respectivos campos (WHO, 2011).

O Regulamento Sanitário Internacional (RSI) é um acordo internacional legal, que é obrigatório em 194 nações, incluindo todos os Estados-membros da OMS. A finalidade básica do RSI é ajudar a comunidade internacional a prevenir e responder a graves riscos de saúde pública que têm o potencial para cruzar fronteiras e ameaçar as pessoas no mundo inteiro (OPAS, 2011).

Em janeiro de 2010, o Conselho Executivo da OMS solicitou uma proposta do diretor-geral sobre a forma de avaliar a resposta internacional à pandemia de gripe, e depois aprovou sua sugestão de convocar o Comitê de Revisão do RSI para rever tanto a resposta da

pandemia e quanto o funcionamento do RSI. Os três objetivos principais foram: avaliar o funcionamento do Regulamento Sanitário Internacional (2005); avaliar a resposta do curso global da pandemia de H1N1 (incluindo o papel da OMS) e identificar lições aprendidas importante para o reforço da preparação e resposta para pandemias no futuro e emergências de saúde pública (VENTURA, 2010).

A pandemia de H1N1 é a primeira emergência sanitária pública de preocupação internacional que ocorre desde que o RSI entrou em vigor, em 15 de junho de 2007. O RSI desempenhou um papel central na resposta global à pandemia e assim, o RSI e a revisão do tratamento global à pandemia de gripe estão intimamente relacionados (NOVEL, 2009).

O Comitê de Revisão do RSI é composto por cerca de 30 membros que foram selecionados a partir da lista de peritos no âmbito da estrutura do RSI ou de outras comissões de peritos da OMS. Os membros da comissão representam um vasto leque de conhecimentos, experiências práticas e experiências, e inclui especialistas dos países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Os membros são alguns dos principais especialistas do mundo em seus respectivos campos. Eles não fazem parte do quadro institucional da OMS e, não recebem o financiamento da OMS para as suas contribuições para o processo de revisão (WHO, 2011).

Em resposta à solicitação do Governo Brasileiro, realizou-se uma reunião de avaliação, entre os meses de maio e junho de 2011, com um grupo de especialistas do Escritório Central da OPAS, em Washington e Escritório da OPAS no Brasil, para a caracterização da Resposta do País para a Pandemia de Influenza H1N1 2009. O relatório contendo as conclusões da avaliação será liberada até o fim do ano de 2011 (OPAS, 2011).

A falta de um mecanismo internacional pré-existente para compartilhamento de dados epidemiológicos apresentou-se como desafio para a compreensão global dos padrões de transmissão e ocorrência da doença. E, finalmente, a abordagem não-padronizadas para coleta de dados e investigações de surtos no início do evento resultou em dados que muitas vezes não foram compreendidas fora do contexto local (WHO, 2012).

2.2.3 Sistema de Vigilância de Influenza no Brasil

Em 2000, foi implantado no Brasil o Sistema de Vigilância de Influenza baseado numa estratégia de vigilância sentinela que tem por função monitorar a circulação das cepas e a carga de morbidade por síndrome gripal nas cinco regiões brasileiras (BRASIL, 2009A). Diversos centros colaboradores distribuídos pelas regiões do país são responsáveis pela captação de amostras de secreção orofaríngea de paciente com síndrome gripal. Essas amostras, após coletadas, são encaminhadas para identificação e classificação dos tipos e subtipos dos vírus da influenza para posteriormente serem enviadas ao *CDC de Atlanta* (FORLEO-NETO e cols, 2003).

Em 2009, com a pandemia de influenza em vigência, foi implantada a vigilância da SRAG no País, através da notificação compulsória de casos graves que apresentavam febre, tosse e dispneia. Em 2010, essa vigilância passou a se deter aos casos graves que necessitavam de hospitalização, utilizando como sistema de informação para registro dos dados o SinanWeb, plataforma que contém informações *online*. Em 2012, iniciou-se o processo de implantação do novo modelo de vigilância da influenza no País, baseado no modelo global proposto pela OMS, também em 2012. Este modelo foi desenvolvido após repetidas reuniões com especialistas no assunto, originários dos países membros da OMS. Os objetivos principais desse sistema são:

- ✓ Identificar a sazonalidade da influenza no país;
- ✓ Adequar a Vacina de Influenza Sazonal para o Hemisfério Sul;
- ✓ Realizar isolamento de espécimes virais e enviar ao Centro Colaborador de Influenza para as Américas da Organização Mundial da Saúde (OMS);
- ✓ Conhecer a patogenicidade e virulência dos vírus respiratórios em cada período sazonal, visando a orientação terapêutica de acordo com o agente;
- ✓ Garantir representatividade mínima da circulação viral em todos os Estados do país, tanto em casos graves/moderados e leves;
- ✓ Identificar situações inusitadas e precocemente de novo subtipo viral.

A estrutura da vigilância sentinela da influenza, a partir de 2013, conta com 150 unidades sentinelas para vigilância da SRAG e 169 unidades sentinelas para vigilância da SG em todo o País. As unidades sentinelas para vigilância da SRAG monitoram a doença em pacientes internados em UTI e internações através dos CIDs J09 a J18 (ANEXO I). Estas unidades devem notificar, no mínimo, 80% dos casos de SRAG internados na UTI e coletar secreção nasofaríngea (ou lavado bronco-alveolar, ou aspirado de tubo endo-traqueal) de 100% dos casos notificados e informar semanalmente, através do sistema de informação SIVEP-Gripe, o número de internações por CID J09 a J18, em sua unidade hospitalar, com regularidade de 90% das semanas epidemiológicas. Já as unidades de síndrome gripal devem identificar, em sua demanda espontânea, pacientes com sintomas de síndrome gripal e coletar secreção nasofaríngea, totalizando cinco amostras semanais. O ideal é que esses pacientes sejam identificados ao longo da semana, e não concentrados em um só dia. Devem, também, informar a proporção de atendimentos por SG, especificamente, e por outras causas. Deve cumprir a meta de 80% das coletas propostas (no mínimo quatro por semana) e informar, através do SIVEP-Gripe, em pelo menos 90% das semanas epidemiológicas (BRASIL, 2012).

No Ceará, estão em processo de implantação sete unidades sentinelas de vigilância da SG (seis na capital do estado - Fortaleza e uma no município de Caucaia) e cinco unidades sentinelas de vigilância da SRAG, todos em UTI de hospitais de Fortaleza. Destas, três em hospitais do Sistema Único de Saúde e duas em hospitais particulares. Em Fortaleza, as unidades de SG estão divididas uma em cada secretaria executiva regional de saúde, garantindo um elevado percentual de representatividade dos vírus respiratórios circulantes no município.

2.3 Pandemia de Influenza

Uma pandemia é um evento global que se materializa em uma série de epidemias, acometendo extensos contingentes da população. Pode se estender em um horizonte de eventos de um ano ou mais, de gravidade variável (PEIRIS; POON; GUAN, 2009). As pandemias apresentam extrema importância pelo seu impacto mundial, devido à rápida disseminação e às elevadas taxas de ataque e de letalidade, observadas conforme a área de ocorrência (TUMPEY e cols, 2005). Esse impacto é reflexo da interação entre a variação antigênica viral, o nível de proteção da população para as cepas circulantes e o grau de virulência dos vírus. Além disso, é

importante ressaltar que os vírus Influenza pandêmicos nunca se comportam de maneira igual aos vírus sazonais (MORENS e cols, 2009).

Uma pandemia de influenza pode ser definida como um acontecimento epidemiológico caracterizado pela circulação mundial de um novo subtipo de um vírus influenza ao qual a população apresenta pouca ou nenhuma imunidade; ou de um vírus que causa morbidade e mortalidade que excedem significativamente as taxas médias registradas nos países em surtos e epidemias sazonais e que tenha abrangência mundial (CANALS, 2010).

Embora não seja possível prever a ocorrência de uma nova pandemia, desde o século XVI o mundo experimentou em média três pandemias por século, ocorrendo em intervalos de 10 a 50 anos (ZIMMER e BURKE, 2009).

As consequências de uma pandemia de influenza não se limitam à área específica da saúde, pois são fenômenos populacionais com potencial para impactos econômicos e sociais graves. Sendo assim, o enfrentamento do fenômeno não pode e não deve se limitar à área de saúde pública, devendo ser encarado como um problema de toda a estrutura governamental e da sociedade. Os objetivos no enfrentamento de pandemias de influenza são: limitar a incidência da doença, reduzir a mortalidade, reduzir a letalidade, diminuir o impacto econômico da pandemia, e manter a infra-estrutura e o funcionamento normal dos serviços básicos de saúde e outros serviços essenciais. Sem intervenção, mesmo pandemias menos graves podem gerar um grande número de casos com impactos econômicos e sociais significativos (MELTZER, COX e FUKUDA, 1999).

As pandemias gripais ocorrem quando se concretizam três requisitos principais. O primeiro é a emergência e disseminação de um vírus Influenza que possua uma hemaglutinina ou uma combinação de hemaglutinina e neuraminidase para a qual a maior parte da população não tenha sido exposta, ou seja, não possua resistência imunitária. Essas novas combinações são geradas pelo rearranjo durante a transmissão interespecies (NEUMANN e cols, 2009). O segundo é a capacidade de replicar-se em humanos, e o terceiro é o potencial de transmissão eficiente de pessoa a pessoa (VAQUE RAFART, GIL CUESTA e BROTONS AGULLO, 2009).

2.3.1 Fases de uma Pandemia de Influenza

Na natureza, os vírus Influenza circulam continuamente entre os animais, principalmente entre as aves. Ocasionalmente, esses vírus podem transformar-se em um vírus pandêmico. Frente a essa situação, visando a elaboração de um plano de preparo para o manejo e controle da situação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu 6 fases de alerta de uma pandemia de Influenza. Essas definições foram revisadas em 2009, a fim de facilitar a compreensão e incorporação das medidas sanitárias por parte das autoridades de saúde de cada país.

A *Fase 1* de alerta pandêmico é definida pela existência de um vírus de circulação predominante entre os animais, sem registro de causar infecção em humanos. Na *Fase 2*, é referida a infecção em humanos por um vírus circulante entre animais domésticos ou selvagens, sendo então considerado como uma cepa potencialmente pandêmica. Na *Fase 3*, um vírus Influenza animal, ou recombinante animal/humano, desencadeia casos esporádicos ou pequenos surtos da doença em humanos, mas sem haver transmissão comunitária. A *Fase 4* é caracterizada pela transmissão de humanos para humanos de um vírus animal ou recombinante animal/humano capaz de provocar a transmissão sustentada na comunidade. Essa habilidade denota um significativo aumento no risco de ocorrência de uma pandemia, mas ainda não significa que haja uma pandemia. A *Fase 5* é caracterizada pela transmissão entre humanos difundida em pelo menos dois países. A declaração dessa fase é um forte indício de que uma pandemia é iminente e que o tempo para organizar, comunicar e implementar as medidas de um plano de mitigação é curto. A última fase, a *Fase 6*, é caracterizada pela transmissão comunitária em mais de dois países de diferentes regiões mundiais. A designação desta fase irá indicar que uma pandemia global está prestes a ocorrer (WHO, 2010).

Quando a atividade pandêmica começar a decrescer em relação aos níveis mundiais, é definido o *Período Pós-Pico*. Entretanto, é incerto que novas ondas poderão ocorrer, e, portanto, os países deverão preparar-se para a possibilidade de uma segunda onda pandêmica, cuja gravidade não pode ser prevista em relação ao primeiro episódio (WHO, 2010).

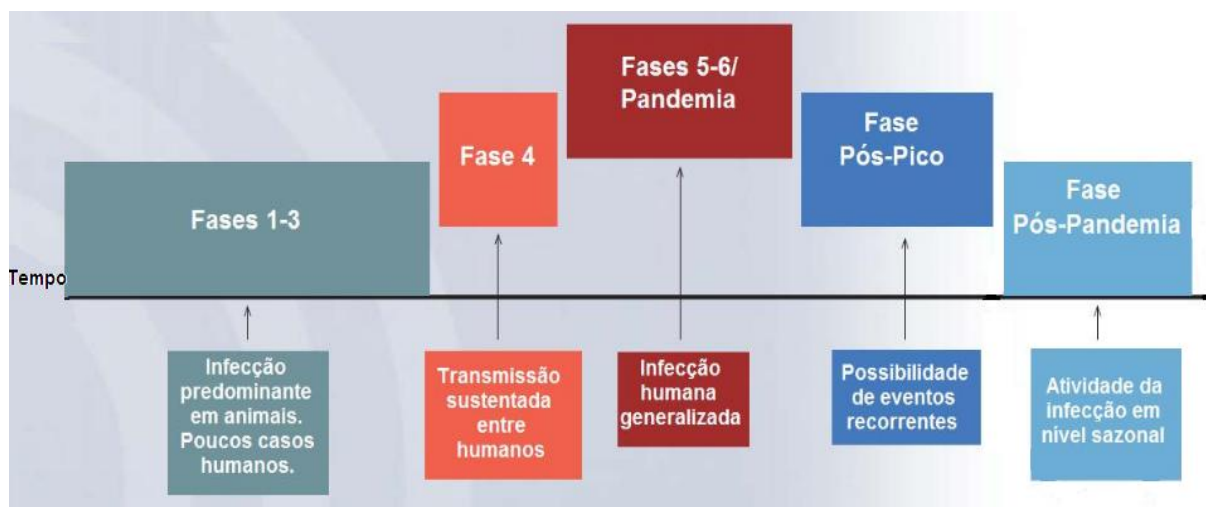
O término da pandemia é designado como *Período Pós-Pandêmico*. A partir deste momento, os níveis de atividade da doença Influenza retornam aos observados na Influenza

sazonal. Um esquema ilustrativo dessas fases de alerta definidos pela OMS, ao longo de um período pandêmico, pode ser visto na Figura 4.

As Fases de 1 a 3 se correlacionam com o preparo das autoridades de saúde, incluindo a capacidade de desenvolvimento de planos de resposta, enquanto que as fases 4 a 6 são um claro sinal da necessidade de implementação das medidas de mitigação e contenção.

Há um conceito que avalia a severidade de uma pandemia, proposto pelo Centro de Controle de Doenças (*CDC*) de Atlanta – Estados Unidos da América (EUA), sem a menor relação com as fases de uma pandemia descritas pela OMS. Trata-se de uma proposta com prerrogativas absolutamente diferentes, não havendo relação de comparação entre uma e outra. O indicador proposto pelo *CDC* de Atlanta aponta a severidade das pandemias de influenza, baseado na *letalidade* percebida para um determinado vírus pandêmico, classificando-as em cinco categorias. Segundo tal indicador, que é análogo aos utilizados para determinar a gravidade de tornados e furacões, as pandemias mais graves seriam as de categoria “5” com letalidade igual ou superior a 2,00%. Como exemplo desta categoria, cita-se a gripe espanhola de 1918. Essa classificação pretende também nortear as ações de controle, em especial aquelas denominadas de distanciamento social, quanto à sua abrangência e intensidade. No escore sugerido pelo *CDC* as pandemias de “categoria 1” ocorrem quando a taxa de letalidade encontra-se abaixo de 0,10%, similar a da influenza sazonal. Aquelas com letalidade variando entre 0,10% e 0,50% são classificadas como de “categoria 2”, como as observadas nas pandemias de 1957-1958 e 1968. Não são conhecidos exemplos históricos de pandemias de “categoria 3 ou 4” com letalidades superiores a 0,50% e inferiores a 2,00%. A pandemia de 1968 apresentou uma letalidade estimada entre 0,10 e 0,50% e um excesso de mortes entre 30 a 150/100 mil habitantes. A mais grave das pandemias até hoje conhecida, em 1918-1919, cursou com uma letalidade estimada de 2,00% e um excesso de óbitos de 600/100 mil habitantes, sendo classificada como a de maior severidade até hoje conhecida (DAVEY e GLASS, 2008).

Figura 4 – Classificação de uma pandemia de Influenza em fases, proposta da OMS.



FONTE: Adaptado de (WHO, 2010).

2.3.2 Histórico das Pandemias de Influenza

O vírus influenza causa epidemias recorrentes de doença respiratória febril a cada um de três anos há pelo menos 400 anos (BRASIL, 2005). Foram descritas, em vários países, epidemias de doença acompanhada de arrepios, febre, tosse, dores e suores, que seriam devidas a gripe. No passado acreditava-se que estes episódios, que dizimavam as populações, eram devidos à influência dos astros e, daí, a adoção do nome Influenza (ANDRADE, 2002).

Pandemias de influenza já causaram graves danos durante toda a História. Nos últimos três séculos ocorreram pelo menos dez grandes pandemias, que em poucas semanas, causaram grande impacto na morbimortalidade, afetando principalmente crianças e adultos jovens e provocando situações de ruptura social (BRASIL, 2005).

Os historiadores da medicina afirmam que a gripe já era conhecida desde a Antiguidade. Existe a possibilidade de que a epidemia descrita por Hipócrates, no “Livro IV das Epidemias”, que ocorrera no Norte da Grécia, no ano 412 a.C. fôra de gripe (ANDRADE, 2002). Outra epidemia de perfil similar foi a que afetou o exército grego no sitio de Siracusa, no ano 395 a.C. O primeiro registro de uma grande pandemia de gripe se refere a que ocorreu na Europa, no ano de 1170 d.C., que foi seguido por pelo menos 47 epidemias importantes (AGUILAR, 2002).

O primeiro surto indiscutível ocorreu na Europa em 1510 e foi descrito por Willis e Sydenham, em 1658 e documentado na Revista *“Cartas de Ciências e Artes”*, volume LXXVII, ano 1838, em Roma. Neste documento, a gripe era definida como um reumatismo (relativa à intensa artralgia e mialgia ocasionada pela virose) catarral (relacionada aos sintomas respiratórios da doença), produzido por eventos atmosféricos (devido à sazonalidade marcada da influenza, nos países da Europa em que as estações climáticas são bem definidas e reforçada pela teoria miasmática bastante difundida na época) (RECANATI, 1838).

Para alguns autores a data em que se individualizam as epidemias de gripe deve fixar-se nos séculos XIV a XVI, correspondendo às epidemias Italianas do Renascimento. É a partir desta época, que, pelas descrições dos cronistas, se inicia a história conhecida da gripe epidêmica (ANDRADE, 2002).

Segundo Noble, nos séculos seguintes à grande pandemia de 1530, produziram-se pequenas epidemias que foram diminuindo de frequência (ANDRADE, 2002). Uma grande epidemia destaca-se em 1580 por sua ampla difusão e grande virulência, originando-se na Ásia e estendendo-se à Europa. Segundo os cronistas, a Espanha foi fortemente acometida, com a população de Madrid dizimada e cerca de 20 mil pessoas infectadas em Barcelona num curto espaço de tempo. A epidemia quase atrapalhou as batalhas de Portugal, que estava no auge das suas conquistas territoriais; Felipe II adoeceu gravemente e sua mulher Ana de Áustria morreu (YOURI, 1995).

Em 1781 ocorreu outra epidemia, não muito virulenta, que se deu entre os adultos jovens da França e Inglaterra. Este padrão de acometimento manteve-se nas pandemias seguintes (AGUILAR, 2002). Porém, mesmo com essas características de acometimento, há muito se observava a ocorrência da doença e pôde-se concluir que a gripe não possui especificidade, ocasionando doença em indivíduos de qualquer idade, sexo, comportamento social, condição, sem qualquer característica especial, e pode ser agravada em pessoas com doenças pré-existentes e em condições especiais de saúde como gestantes, recém-nascidos e idosos (RECANATI, 1838). Até que, entre 1847-1889, a gripe desapareceu da Europa Ocidental (Período de Eclipse da Gripe), persistindo de forma endêmica na Ásia Central (ANDRADE, 2002).

As investigações realizadas após as últimas experiências epidêmicas de gripe resultavam em pouco progresso, fazendo da influenza uma das patologias menos conhecidas pela medicina, nos primeiros anos do século XX. Entre as características reconhecidas da

moléstia estavam sua extrema contagiosidade e disseminação e seu caráter proteiforme – isto é, que se apresenta sob formas variadas, determinando a ausência de uma sintomatologia própria – o que dificultava a percepção e a identificação clara dos primeiros casos e fazia supor a ineficácia de qualquer medida preventiva. Por outro lado, a familiaridade e a frequente benignidade de suas manifestações justificavam a ausência de maiores preocupações em relação à doença (SILVEIRA, 2005).

As pandemias do século XX foram: a gripe “espanhola” (H1N1) em 1918; a gripe “asiática” (H2N2) de 1957, a gripe de Hong-Kong (H3N2), de 1968 e a gripe “russa” de 1977 (RUSS, 2009). A primeira pandemia do século XXI foi a de Influenza A (H1N1) 2009, denominada a gripe “suína”. Pode-se citar, também, como evento de importância para a saúde pública mundial as ocorrências de casos de gripe causados pelo vírus H5N1, denominada a gripe “aviária” ou gripe do frango.

2.3.3 – “A gripe Espanhola”

A origem geográfica desta pandemia é desconhecida. A designação de “Gripe Espanhola” deu origem a um amplo debate na literatura médica da época. É muito provável que a doença tenha chegado primeiro a França, através de chineses que vieram trabalhar na retaguarda dos exércitos aliados. Os primeiros casos de gripe ocorreram em Abril de 1918 em tropas francesas, inglesas e americanas estacionadas nos portos de embarque em França. Em Maio a doença atinge a Grécia, Espanha e Portugal, em Junho a Dinamarca e a Noruega e em Agosto a Holanda e Suécia. Em Setembro atinge a América. Todos os exércitos estacionados na Europa foram severamente afetados pela doença, calculando-se que cerca de 80% das mortes na armada dos Estados Unidos se deveram à gripe (ANDRADE, 2002).

A gripe Espanhola, tornou-se, até o momento, o parâmetro moderno de pandemia de influenza devido a sua rápida disseminação e incomparável virulência (CARNEIRO e cols, 2010). Foi a maior e mais devastadora das doenças que grassaram no século XX, infectou mais de seiscentos milhões de pessoas em todo o mundo (REID e cols, 2001). Parcela significativa dos estudiosos da época supõe que adoeceram entre 80 e 90% da população do planeta, o que somaria um bilhão de pessoas (BERTUCCI, 2002).

Enquanto a Primeira Guerra Mundial, de 1914-1918, matou, aproximadamente oito milhões de pessoas, a gripe espanhola, contemporânea dos últimos dias do conflito, foi fatal para mais de quarenta milhões de pessoas em todo o mundo, podendo ter chegado a cinquenta milhões de mortos. Nada matou tanto em tão pouco tempo (BERTUCCI, 2002).

A pandemia manifestou-se em quatro ondas – a primeira irrompeu em fevereiro/março de 1918, apresentando baixo coeficiente de mortalidade e, por isso, não motivou preocupação excessiva; a segunda, altamente virulenta, espalhou-se pelo mundo a partir de agosto do mesmo ano; a terceira onda, menos virulenta, emergiu em janeiro de 1919, estendendo-se, em alguns lugares, até 1920, considerada como quarta onda (PHILLIPS e KILLINGRAY, 2003).

Enquanto a primeira onda de gripe atingiu especialmente os Estados Unidos e a Europa, a segunda devastou o mundo inteiro: também caíram doentes as populações da Índia, Sudeste Asiático, Japão, China e Américas Central e do Sul (TEIXEIRA, 1993).

Durante a pandemia da gripe espanhola, cientistas e autoridades médicas e sanitárias de várias partes do mundo buscaram respostas para a crise epidêmica. Nesse processo, o conhecimento alcançado e a estabilidade do fim da primeira onda pandêmica foram subitamente abalados com as segundas e terceiras ondas, iniciando período de incertezas, controvérsias, experimentação e negociação, a fim de se estabelecer um diagnóstico e uma terapia acertada para aquela doença (PHILLIPS e KILLINGRAY, 2003).

As autoridades brasileiras ouviram com descaso as notícias vindas de Portugal sobre os sofrimentos provocados pela pandemia de gripe na Europa. Acreditava-se que o oceano impediria a chegada do mal ao país. Mas, com tropas em trânsito por conta da guerra, essa aposta se revelou rapidamente um engano (TEIXEIRA, 1993). A epidemia chegou ao final de setembro de 1918: marinheiros que prestaram serviço militar em Dakar, na costa atlântica da África, desembarcaram doentes no porto de Recife. Em pouco mais de duas semanas, surgiram casos de gripe em outras cidades do Nordeste, nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, que era então a capital do país (KOLATA, 2002).

O Brasil acompanhava a tragédia à distância, através das reportagens que descreviam a trajetória da doença na Europa, publicadas nos jornais de diversos estados da federação. Em agosto de 1918, uma pequena nota publicada no Diário de Notícias (7 ago. 1918, p.1) informava que a ‘influenza espanhola’, originária da Áustria e da Alemanha, estava

provocando “terríveis estragos na Suíça, matando famílias inteiras”, cujos funerais e enterramentos eram realizados à noite, “sendo proibido aos parentes acompanharem o enterro”.

A pandemia de gripe espanhola teve lugar em um momento no qual a comunidade científica e a sociedade em geral comemoravam os triunfos alcançados pelas descobertas da microbiologia. O pressuposto da bacteriologia, de que cada doença tinha uma causa específica e que o seu estabelecimento permitiria o desenvolvimento de estratégias mais adequadas para o seu combate, levava à crença de que, em breve tempo, a humanidade se veria protegida de qualquer moléstia, em especial das de caráter contagioso (GOULART, 2005).

Porém, o vírus responsável pela influenza só seria conhecido na década de 1930. Sua alta capacidade de mutação torna seu controle e profilaxia, ainda hoje, complexa e nem sempre exitosa. Desta forma, a influenza espanhola seria percebida, entre muitos de seus contemporâneos e entre os estudiosos que a ela se dedicaram, como um grande tropeço, como o maior fracasso da bacteriologia (TOGNOTTI, 2003).

A cidade do Rio de Janeiro contava com uma população de 910.710 habitantes no mês de setembro de 1918, sendo 697.543 na zona urbana e 213.167 nos subúrbios e na zona rural. Nesse período, apenas 48 pessoas morreram de gripe. No decorrer da epidemia, a cifra elevou-se a níveis nunca vistos, sendo que apenas no dia 22 de outubro de 1918 foram computados 930 óbitos de gripe em um total de 1.073 óbitos. Ou seja, ocorreu um aumento no coeficiente de mortalidade no decorrer do evento em quase 2.000%. A gripe espanhola fez fenecer no Rio de Janeiro algo em torno de 15 mil pessoas, levando para o leito, segundo as fontes, seiscentos mil cariocas — ou seja, cerca de 66% da população local (GOULART, 2005).

Pedro Nava, historiador que presenciou os acontecimentos no Rio de Janeiro em 1918, escreve que: “aterrava a velocidade do contágio e o número de pessoas que estavam sendo acometidas. Nenhuma de nossas calamidades chegara aos pés da moléstia reinante: o terrível não era o número de casualidade, mas não haver quem fabricasse caixões, quem os levasse ao cemitério, quem abrisse covas e enterrasse os mortos. O espantoso já não era a quantidade de doentes, mas o fato de estarem quase todos doentes, a impossibilidade de ajudar, tratar, transportar comida, vender gêneros, aviar receitas, exercer, em suma, os misteres indispensáveis à vida coletiva” (NAVA, 1918 apud KOLATA, 2002).

Durante a pandemia, Carlos Chagas assumiu a direção do Instituto Oswaldo Cruz, reestruturando sua organização administrativa e de pesquisa. A convite do então presidente da república, Venceslau Brás, Chagas liderou ainda a campanha para combater a gripe espanhola, implementando cinco hospitais emergenciais e 27 postos de atendimento à população em diferentes pontos do Rio de Janeiro (TEIXEIRA, 1993).

Era 10 de outubro de 1918 quando o jornal *O Combate* anunciou: “A ‘espanhola’ em S. Paulo. Numerosos casos suspeitos”. Três dias depois, deu entrada no Hospital de Isolamento o primeiro caso registrado como de gripe espanhola: um estudante vindo do Rio de Janeiro. No dia 15, o Serviço Sanitário do Estado de São Paulo, sob a direção do doutor Arthur Neiva, confirmava a existência de casos de gripe epidêmica na localidade (BERTUCCI, 2005).

Os comentários variavam: uns de crítica, outros de elogio. Para alguns, os órgãos governamentais de saúde haviam demorado em reconhecer a presença da influenza espanhola na cidade, enquanto, para outros, eram dignas de elogios às medidas anunciadas pelo Serviço Sanitário na tentativa de debelar a epidemia – os médicos haviam mandado publicar uma série de considerações sobre a enfermidade (*A Gazeta*, 16.10.1918; *O Combate*, 10 e 16.10.1918; *O Estado de S. Paulo*, 15.10.1918 e 16.10.1918). Os pareceres, resumidos com o nome de “Conselhos ao Povo”, foram repetidamente divulgados na imprensa na tentativa de instruir a população sobre como evitar e combater a gripe espanhola (BERTUCCI, 2005).

(...) A epidemia reinante

CONSELHOS AO POVO

(Extraídos pelo *Estado* do comunicado do Serviço Sanitário, já publicado)

- Evitar aglomerações, principalmente à noite.
- Não fazer visitas.
- Tomar cuidados higiênicos com o nariz e a garganta: inalações de vaselina mentolada, gargarejos com água e sal, com água iodada, com ácido cítrico, tanino e infusões contendo tanino, como folhas de goiabeira e outras.
- Tomar, como preventivo, internamente, qualquer sal de quinino nas doses de 25 a 50 centigramas por dia, e de preferência no momento das refeições.
- Evitar toda a fadiga ou excesso físico.

- O doente, aos primeiros sintomas, deve ir para a cama, pois o repouso auxilia a cura e afasta as complicações e contágio. Não deve receber, absolutamente, nenhuma visita.
- Evitar as causas de resfriamento, é de necessidade tanto para os sãos, como para os doentes e os convalescentes.
- Às pessoas idosas devem aplicar-se com mais rigor ainda todos esses cuidados.

(O Estado de S. Paulo, 21.10.1918).

O Serviço Sanitário organizou também o atendimento aos acometidos (destaque para os postos de socorro com médicos, remédios e alimentos), e a mobilização de toda a sociedade se intensificou na mesma proporção em que aumentou o número de enfermos. Muitos colaboraram prestando auxílio aos doentes e socorrendo famílias desamparadas, distribuindo comida ou fazendo doações (BERTUCCI, 2003). Cenário idêntico pôde ser identificado em vários outros países, como mostram as Figura 5 e 6.

A disseminação rápida, dos focos iniciais para pontos de aglomeração de pessoas e, em seguida, para toda a cidade, levou o médico à conclusão de que se tratava da mesma doença epidêmica que grassava na Europa desde 1889. Tal como veio a ocorrer anos mais tarde durante a epidemia de 1918-1919, não houve consenso em torno do diagnóstico apresentado por Gustavo dos Santos. Criou-se então polêmica entre os clínicos da cidade – enquanto uns corroboravam a opinião de Santos, v.15, n.4, p.945-972, out.-dez. 2008 949 “A epidemia de gripe espanhola” - outros se empenhavam em negar a existência de uma epidemia de influenza em Salvador. Os que negavam a existência de uma epidemia argumentavam tratar-se apenas de “uma afecção catarral ligada às condições locais e causas meteorológicas gerais que atuaram ao mesmo tempo sobre um grande número de indivíduos” (Nina Rodrigues, 1891, p.551). Outros buscavam no revolvimento do solo urbano as causas dessas febres endêmicas que sazonalmente irrompiam na Bahia. Alguns suspeitavam que fosse dengue ou que esta doença estivesse associada à gripe, devido a ocorrência esporádica de erupções escarlatiniformes ou morbiliformes nos acometidos pela doença.

Figura 5. Hospital militar nos Estados Unidos - gripe espanhola de 1918.



(Fonte: Fotos National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology).

Figura 6. Hospital Militar nos Estados Unidos – Gripe espanhola de 1918



(Fonte: Fotos National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology).

2. 3.4 – A gripe “Asiática”

Em Fevereiro de 1957, no Norte da China, emergiu um novo vírus do subtipo A (H2N2) que passou a infectar seres humanos e desencadeou uma pandemia conhecida como “Gripe Asiática”. Compreende-se que, no plano psicossocial, a descrição dos fenômenos e as imagens da pandemia de 1918 tenham provocado grande preocupação com uma nova pandemia de gripe. Tal como antecipara a Organização Mundial da Saúde sabia-se que a epidemia propagar-se-ia a todos os continentes. Assim aconteceu. Primeiro a Ásia, Médio Oriente, depois África, Austrália, seguida das Américas e Europa (SAMPAIO e CAEIRO, 1958).

O vírus dá a volta ao mundo em menos de 10 meses. A rápida difusão da pandemia deveu-se a dois fatores fundamentais: a rapidez dos transportes e o aumento das viagens internacionais e, o vírus sofre a mais importante variação antigénica. O novo subtipo (H2N2), não apresenta nenhuma semelhança com o subtipo anterior (H1N1) devido a variações antigénicas nos dois antígenos de superfície. A nível mundial, a morbidade associada a esta pandemia foi muito elevada, calculando-se que afetou 20 a 80% da população (ANDRADE, 2005).

Os primeiros relatos de gripe nos países asiáticos são publicados a 26 de Maio de 1957 no Diário de Notícias, jornal tradicional de Portugal. No entanto, em 2 de Junho é noticiado, no mesmo jornal que, segundo declarações de um representante da Organização Mundial da Saúde, "não é provável que a epidemia asiática de gripe atinja as zonas temperadas da Europa, uma vez que os três tipos de vírus de gripe A, B e C não se manifestam, habitualmente, nas épocas quentes nas zonas temperadas" (WILSCHUT e McELHANEY, 2005).

Em 16 de Agosto de 1957, há relato da gripe nos Estados Unidos da América, com menção ao adiamento da abertura das aulas e à suspensão das manobras dos barcos Americanos em águas Espanholas. São, também, referidas as primeiras manifestações da doença na Austrália. Em 18 de Agosto de 1957, no jornal “*O Século*” é anunciada a gripe no Brasil. As notícias referem, no entanto, que "não há motivo para alarme, por se tratar de uma doença com carácter benigno" (SAMPAIO e CAEIRO, 1958).

Em Setembro de 1957, o jornal “*O Século*” escreve que "a gripe asiática progride na Europa, África e América do Sul, mas que, em contrapartida, parece ter atingido o seu

máximo na Austrália e na Ásia, estando mesmo a declinar". Durante os primeiros 15 dias de Setembro, são vários os relatos de mortes e de novos casos em vários países da Europa e da América do Sul, com vários registros de fechamento de escolas, baixas nos empregos com consequente encerramento de empresas e quebras nos serviços de transporte (ANDRADE e cols, 2003).

Em Outubro de 1957, é destacada a benignidade da gripe asiática que se alastra em grandes regiões do mundo, sendo mesmo referido o seu carácter "brando". Mesmo assim, a Organização Mundial de Saúde indica medidas que devem ser tomadas para que a epidemia não se alastre mais (PIKE, 2011). Em contrapartida, era anunciada "a epidemia de gripe com muita gravidade em cidades como Paris, Londres, Zurique, Bruxelas, Viena de Áustria e na União Soviética". Os números oficiais e os estudos realizados contradizem essa benignidade (SAMPAIO e CAEIRO, 1958).

A pandemia de gripe asiática resultou em cerca de 70.000 mortes nos Estados Unidos. Cerca de 30.000 mortes ocorreram na Inglaterra e País de Gales de no ano de 1957 e 6.716 mortes foram atribuídas a gripe em si. Estimativas no Reino Unido variaram 1,3-3,5 mortes / 1.000 casos. Na Inglaterra, a estimativa geral foi de 2,3 mortes por 1.000 casos atendidos (PIKE, 2011).

Em dezembro de 1957, o pior parecia ter passado. No entanto, durante janeiro e fevereiro de 1958, houve outra onda da doença entre os idosos. Este é um exemplo da "segunda onda" potencial de infecções que podem se desenvolver durante uma pandemia. A doença infecta um grupo de pessoas em primeiro lugar, as infecções parecem diminuir e, em seguida, infecções aumentam em uma parte diferente da população (PIKE, 2011).

2.3.5- A gripe de Hong-Kong

A pandemia de influenza que ocorreu em 1968, conhecida como a gripe de Hong Kong (surto de H3N2), resultou em quase 34 mil mortes somente nos Estados Unidos. A nível mundial, a estimativa é de ter causado cerca de 1 milhão de mortes. A pandemia de 1968-1969, foi considerada mais branda do que a de 1957. No início de 1968, a pandemia de gripe foi detectada pela primeira vez em Hong Kong. Em seguida, se espalhou pelo mundo durante

os dois invernos seguintes, causando maior morbidade em alguns países no primeiro inverno e outras no segundo (PIKE, 2002).

A mortalidade por este vírus atingiu o pico entre dezembro de 1968 e janeiro de 1969. Aqueles com mais de 65 anos foram mais propensos a morrer. O mesmo vírus voltou um ano depois, no final de 1969 e início dos anos 1970 (pico no Reino Unido em janeiro de 1970) e em 1972. O número de mortes entre setembro 1968 e março de 1969 para esta pandemia foi 33.800, tornando-se a mais suave pandemia do século XX. A vacina contra o vírus da influenza pandêmico (H3N2) tornou-se disponível um mês após os surtos terem atingido um pico nos EUA (BUESCHER e cols, 1970).

Poderia haver várias razões pelas quais poucas pessoas no mundo morreram devido a este vírus. Primeiro, o vírus da gripe de Hong Kong foi similar ao vírus da gripe asiática que circulou entre 1957 e 1968. Infecção anterior pelo vírus da gripe asiática poderia ter fornecido alguma imunidade contra o vírus da gripe de Hong Kong, fato que pode ter ajudado a reduzir a gravidade da doença durante a pandemia de Hong Kong. Em segundo lugar, em vez de pico em setembro ou outubro, como ocorreu nas duas últimas pandemias, esta pandemia não ganhou força até perto das férias escolares em Dezembro. As crianças estavam em casa e, a taxa de infecção por influenza em escolares e suas famílias diminuiu. Em terceiro lugar, estavam disponíveis, para aqueles que ficaram doentes, melhores cuidados médicos e antibióticos mais eficazes para o tratamento de infecções bacterianas secundárias (PIKE, 2002).

2.3.6 - A gripe Russa

Estritamente falando, houve uma quarta pandemia no século XX. Esta foi considerada uma pandemia "benigna", principalmente envolvendo pessoas nascidas após 1950, ou seja, crianças e adultos jovens. A explicação para esse padrão de acometimento deve-se pelo fato de que, possivelmente, a população mais velha tinha imunidade protetora resultante da experiência anterior com cepas de H1N1 (KILLBOURNE, 2004).

A gripe russa começou em maio de 1977, quando o vírus influenza A/H1N1 isolado no norte da China se espalhou rapidamente e causou surtos em crianças e adultos jovens no mundo todo. Mais tarde conhecida como gripe vermelha, chamou a atenção em

novembro de 1977, na União Soviética, onde tomou maiores proporções. Devido a este fato, foi denominada de gripe russa (KOBASA e KAWAOKA, 2005).

Em janeiro de 1978, o vírus se espalhou ao redor do mundo. De novembro de 1977 até meados de janeiro de 1978, a população com menos de 25 anos na, então, União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (Rússia) experimentou uma epidemia generalizada de gripe leve causada por um vírus H1N1 semelhante ao vírus que circulou em todo o mundo durante o início dos anos 1950. Muitos outros países notificaram surtos do vírus H1N1 no inverno de 1978 (MURPHY and cols, 1980).

A predominância etária dos acometidos foi atribuída à ausência de circulação do vírus H1N1 entre os seres humanos depois de 1957, com circulação subsequente do H2N2 e H3N2 nos anos posteriores. Devido ao aparecimento desses vírus, as pessoas nascidas antes de 1957 provavelmente já tinham sido expostas ao vírus A/H1N1 e desenvolveram imunidade específica. Com o reaparecimento do A/H1N1 em 1977, muitas pessoas com idade acima de 23 já tinham alguma proteção contra o vírus (KILLBOURNE, 2004).

Em janeiro de 1978, o vírus se espalhou em todo o mundo, incluindo os países da América, África e Ásia. Pelo fato da doença ter sido restrita a crianças e adultos jovens, esse evento não foi considerado uma “verdadeira pandemia” (MURPHY and cols, 1980).

A vacina contendo o vírus da gripe russa não foi produzida a tempo para os anos 1977-1978, porém foi incluída na vacina dos anos 1978-1979. Embora a vacina usada contra a gripe russa no ano de 1977 devesse fornecer alguma proteção contra o vírus circulante, o nível de proteção previsto era incerto. De acordo com o *CDC - Atlanta (Center Diseases for Control)*, anualmente, as imunizações contra a gripe devem ser concluídas até final de novembro para maior eficácia das campanhas de vacinação e a partir de novembro os vírus circulantes identificados começam a ser replicados em laboratórios para produção das vacinas da próxima temporada. O cronograma de vacinação contra a gripe nos anos 1978-1979 foi originalmente planejado para atender a essa programação. No entanto, até o final de novembro, menos de 600 mil doses foram administradas (KOBASA e KAWAOKA, 2005).

Quanto à caracterização antigênica e molecular do vírus da gripe russa, observou-se que ambas as proteínas de superfície (hemaglutinina e neuraminidase) eram muito semelhantes aos do vírus A (H1N1) da década de 1950, e este resultado teve implicações profundas. Por onde circulava o vírus que se mantinha relativamente inalterado depois de 20 anos? Se em série (e misteriosamente) transmitidos em seres humanos, a deriva antigênica

deveria ter conduzido a muitas mudanças depois de duas décadas. A reativação de uma infecção latente era uma possibilidade, porém esse período de latência era conhecido e infinitamente inferior a 20 anos. Tinha sido o vírus conservado em um congelador? Este era um pensamento perturbador porque isso implicava em experimentação secreta com vírus vivo, talvez para ser utilizada como arma biológica ou na produção de uma vacina. Mutações atrasadas e consequente estase evolutiva em um animal hospedeiro não eram razoáveis, mas em qual máquina? E se uma epidemia de vírus fugitivo fosse comprovada, seria a primeira a ser documentada na história da moderna virologia. Após anos de estudos, a resposta final para a epidemia de 1977 ainda não é conhecida (KILLBOURNE, 2004).

2.3.7 A gripe Aviária

Influenza aviária (IA), também conhecida como “Gripe Aviária”, “Gripe do Frango” e “Peste Aviária”, é uma enfermidade antiga e Perroncito, em 1878, a descreveu como uma doença grave em aves italianas. Inicialmente, ela foi confundida com uma forma aguda e septicêmica de cólera aviária e somente em 1955 o vírus foi caracterizado como de IA. Na metade do século XX, a IA foi notificada na Europa, na Ásia, na África, na América do Norte e na América do Sul (WHO, 2005).

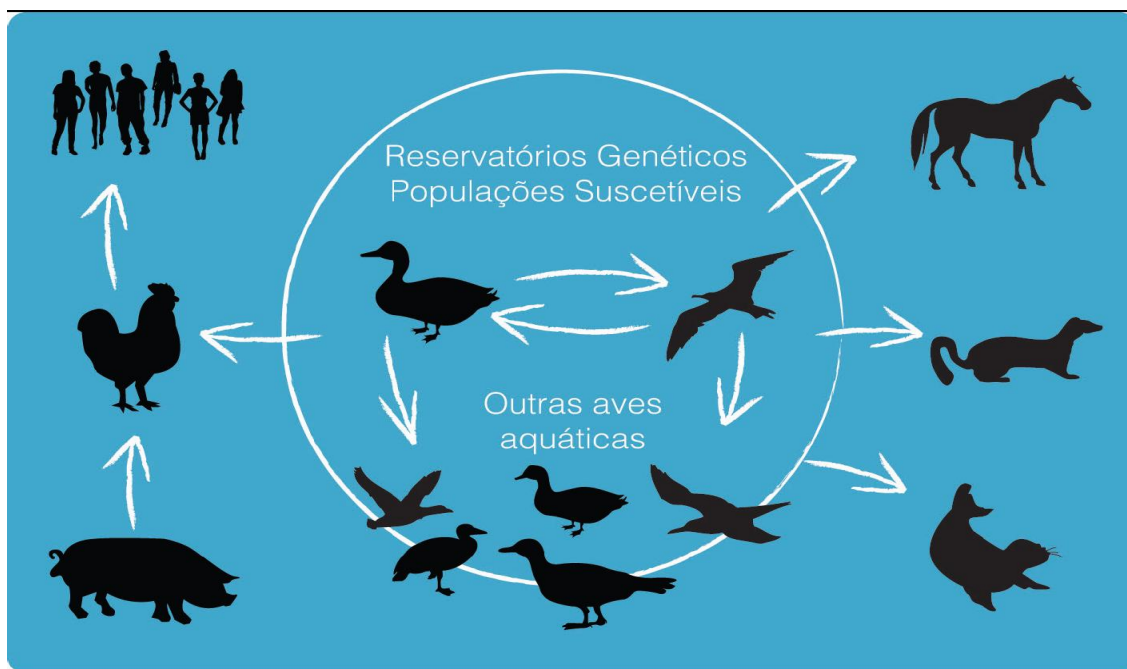
A partir de 1998, muitos países têm notificado surtos de influenza aviária de alta patogenicidade pelo subtipo H5N1 em galinhas, patos e perus além das aves selvagens. A China, Coreia do Sul, Indonésia, Tailândia e Vietnã são os principais exemplos de perda e mortalidade por este vírus neste século, sendo que a partir de 2005 os surtos têm avançado pelo ocidente e países como a Turquia, Grécia, Romênia, além de França e Alemanha que detectaram atividade viral em seu território. A partir de 2006, a presença da influenza aviária já era uma realidade na Europa e na África. Até meados de 2007 já ocorreram a notificação de 4.465 focos epizooticos, em aves industriais em 36 países, o que explica e justifica a grande capacidade de disseminação do vírus da influenza aviária. Não se pode relegar a preocupação de que a partir desta intensidade de ocorrências, uma nova pandemia pelo vírus possa surgir, uma vez que 622 casos confirmados de infecção do vírus aviário A (H5N1) em humanos, por critério laboratorial, foram reportados à OMS entre os anos de 2003 e março de 2013. Estes casos foram originários de 15 países diferentes, com 371 óbitos registrados e uma letalidade de 59% (WHO, 2012).

No Brasil, até o momento, nenhum caso de influenza aviária foi diagnosticada em humanos. As razões que levam o Brasil a não ter notificação desta enfermidade podem estar ligadas aos fatores que inter-relacionam a doença com as aves silvestres aquáticas e as criações industriais, principalmente de perus e patos. Como a produção de perus no Brasil é feita dentro de galpões fechados e ainda há pouca criação de patos, o contato das aves silvestres aquáticas com estas espécies fica restrito e esporádico, além do que o vírus resiste pouco às temperaturas mais elevadas, dificultando assim, a sua difusão através da avicultura industrial brasileira (BRASIL, 2009a). A Figura 7 mostra o ciclo epidemiológico da influenza aviária em aves, humanos e suínos.

Um grande número de aves domésticas, e silvestres, são suscetíveis à infecção pelo vírus da IA. A maioria dos isolamentos foi oriunda de patos. Recentemente, foi notificada a presença do vírus em aves migratórias no Brasil. Os pesquisadores nacionais foram capazes de isolar o vírus da IA em 27% das amostras estudadas, mas não relataram quais as HA e NA presentes. Os métodos utilizados no trabalho em questão foram microscopia eletrônica e provas moleculares. A preocupação é geral e as Organizações Não Governamentais (ONGs) alertam para os riscos de introdução do vírus, através da avicultura industrial, em reservas biológicas como as Ilhas Galápagos. Alguns países, como a Holanda, já estudam a vacinação das aves nos zoológicos para protegê-las da enfermidade

Os sintomas de IA altamente patogênica podem variar muito, dependendo de inúmeros fatores como idade das aves, virulência do agente, doenças intercorrentes, principalmente as imunodepressoras e fatores ambientais. Há redução no consumo de alimento e de água. Os aviários ficam silenciosos, pois os animais estão deprimidos e há drástica redução da postura. As principais manifestações são: edema da face, crista e barbelas, hemorragias nas patas, tosse, espirros, secreção nasal, penas arrepiadas, inapetência, queda na postura, prostração, diarreia, paresia, paralisia, torcicolo, opistótomos, convulsão e morte. Também pode ser observada morte súbita sem apresentação de sinais clínicos. A morbidade e a mortalidade dependem dos mesmos fatores determinantes para o aparecimento dos sintomas. Desta forma, dependendo das condições, podem alcançar 100%, tanto de morbidade como de mortalidade. (SALLE e MORAES, 2007). A infecção do vírus aviário em humanos, também é severa, evoluindo rapidamente para síndrome respiratória aguda grave (BRASIL, 2009A).

Figura 7. Ciclo epidemiológico da Influenza Aviária.



FONTE: Adaptado de (WHO, 2010).

2.3.8 - Pandemia de influenza A (H1N1) 2009

Há anos se esperava a emergência de um novo vírus de gripe humano e que seria proveniente da adaptação de um vírus aviário, surgindo no continente asiático (BAUTISTA e cols, 2010). A circulação do vírus influenza aviário A, H5N1, naquela região, com mais de 622 casos reconhecidos entre humanos e com letalidade de 59% entre os acometidos, parecia confirmar tais previsões, bastando ocorrer uma mutação que viabilizasse a transmissão eficaz entre humanos (LAGACÉ-WIENS, 2010). No entanto, também era sabido que um novo tipo de vírus pandêmico poderia, eventualmente, aparecer em qualquer local do mundo, como acabou por acontecer com o novo vírus A (H1N1), que teve origem comum: suína, aviária e humana e determinou a primeira pandemia de gripe do século XXI (FISHER, 2009).

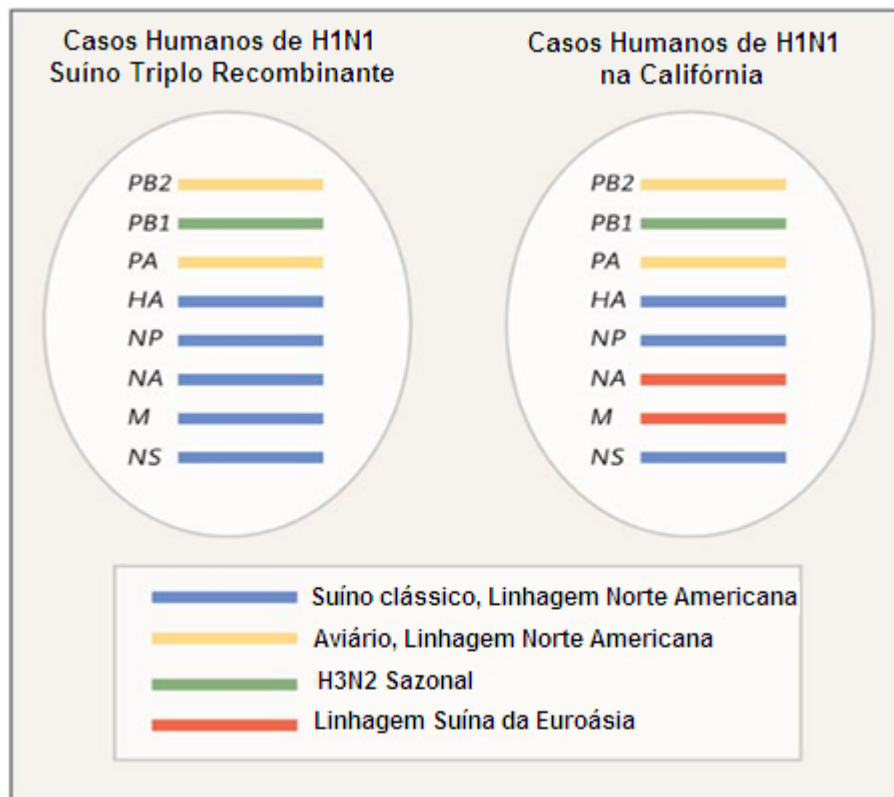
A pandemia de gripe causada pelo vírus da influenza A, subtipo H1N1, culminou em março de 2009, com a notificação dos primeiros casos no México (São Luís do Potosi e Oaxaca), que já observavam um número elevado de casos, aumento das internações por pneumonia grave, casos internados em faixas etárias atípicas, óbitos de pacientes jovens e sem comorbidades prévias. Em 17 de abril de 2009, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças,

Atlanta, através da análise de amostras de secreção de nasofaringe de crianças americanas sintomáticas, possibilitou a efetiva identificação do novo vírus nos Estados Unidos (CUTLER e cols, 2009).

Em 23 de abril o México confirmou os mesmos achados encontrados pelos americanos. Uma nova cepa viral havia sido descoberta com desconhecimento da capacidade de transmissão, virulência, sensibilidade aos antivirais disponíveis e capacidade de causar uma pandemia (FLAHAULT e cols, 2009). O vírus identificado foi caracterizado como um quádruplo recombinante com genes de influenza suína de linhagem norte americana, genes de influenza suína de linhagem europeia e asiática, genes de influenza de linhagem humana sazonal (H3N2) e genes de influenza aviária de linhagem norte americana, subtipo A (H1N1) (VIAL, 2009) (Figura 8).

Com o alerta pré-pandêmico declarado, medidas de “distanciamento social” foram propostas, como: evitar aglomerações, usar máscaras e higienizar frequentemente as mãos, além do isolamento sanitário de doentes e seus comunicantes foram encorajadas. Posteriormente, o fechamento de escolas e de estabelecimentos comerciais foi proposto. A onda epidêmica foi levada por trabalhadores e turistas e focos independentes da enfermidade foram surgindo em todo hemisfério norte (FLAHAULT e cols, 2009).

Figura 8 – Rearranjo genético do vírus da influenza pandêmica (H1N1) 2009, quadruplo recombinante.



Fonte: *Centers for Disease Control and Prevention*

PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M, NS – Antígenos de superfície viral

Em 29 de abril de 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou um alerta pandêmico em fase 5, o que indicava que o vírus se transmitia efetivamente de pessoa a pessoa, em ao menos 2 países do mundo. Ao final do mês de maio do mesmo ano, o vírus havia sido identificado em mais de quarenta países, com um número de casos que globalmente superava os cinco mil (VIAL, 2009).

No dia 11 de junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) formaliza a ocorrência de uma pandemia de influenza após um hiato de 40 anos, elevando o nível de alerta para fase 6, indicando que no mundo havia iniciado uma pandemia, com um vírus que se transmite em forma efetiva e continua entre indivíduos em várias nações. No mês de julho, do mesmo ano, mais de 94.000 casos laboratorialmente confirmados de gripe, pelo vírus H1N1, foram reportados por 100 países diferentes (CUTLER e cols, 2009).

Para efeitos teóricos podemos dividir a pandemia em quatro momentos distintos:

1º – Momento de incertezas, pavor e desconhecimento do vírus, com percepção que a sua variação gênica seria altamente agressiva e letal;

2º - Vários países com transmissão sustentada e vírus mostrando-se menos agressivo, com letalidade e mortalidade decrescentes;

3º - Vírus se espalha em mais de cem países e a letalidade se assemelha ao do vírus sazonal;

4º – Momento estável, com ações de promoção à saúde articuladas, casos confirmados com sintomas leves a moderados evoluindo para cura (BRASIL, 2010A).

Em 10 de agosto de 2010, após período pandêmico pós-pico, a OMS declarou o fim da pandemia e início do período pós-pandêmico. As conclusões no momento do anúncio foram que: o vírus continua circulando junto com outros vírus sazonais, com força diferenciada em alguns territórios do mundo, mas que seu potencial pandêmico acabou; 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 (BRASIL, 2010b).

2.3.8.1 Pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Brasil

Em 7 de maio, foram divulgados os primeiros resultados laboratoriais com casos confirmados para o novo vírus da influenza. Estes exames foram realizados pelos Laboratórios da Fiocruz/RJ e Instituto Adolfo Lutz/SP, ambos de referência nacional para o processamento de amostras de influenza. Eram quatro adultos jovens, dois de São Paulo, um do Rio de Janeiro e outro de Minas Gerais e todos com histórico de viagem recente ao México ou aos EUA (NEUMANN e cols, 2009).

Em 28 de junho, ocorreu o primeiro óbito por influenza pandêmica no Brasil e a orientação era que pessoas com fatores de risco de agravamento para a doença adiassem suas viagens a países com transmissão sustentada declarada. Em 16 de julho o Brasil declara

transmissão sustentada do vírus no território nacional, encerrando a fase de contenção e iniciando a fase de mitigação da pandemia no país (BRASIL, 2010a).

No Brasil, na fase de mitigação foram registrados 12.919 casos suspeitos de síndrome gripal (SG) e SRAG. A região com maior frequência de casos notificados foi a sudeste, com 54,2%. Na fase de contenção, dos 4.434 casos confirmados por critério laboratorial ou clínico epidemiológico, 35% (1.556) apresentaram quadro clínico de SRAG, definida por febre, tosse e dispneia. Destes, 14,5% evoluíram para óbito. Se considerarmos o total de casos confirmados por SG e SRAG, a taxa de letalidade foi de 5,1% para o período (BRASIL, 2010a).

A evolução da pandemia pelo vírus caracterizou-se, no Brasil e no mundo, por predominância de casos clinicamente leves a moderados e de baixa letalidade, apesar de os dados iniciais serem alarmantes quanto ao risco de sua capacidade letal. Cerca de 94% de todos os casos de síndrome gripal, durante o período da pandemia, foram causados pelo vírus Influenza Pandêmico (H1N1) 2009 (WHO, 2011).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Caracterizar o padrão de morbi-mortalidade da Influenza A (H1N1) 2009, no período pandêmico, no Ceará.

3.2 Objetivos Específicos

I - Descrever a evolução temporal da pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Ceará;

II - Caracterizar os padrões de morbi-mortalidade nos diferentes períodos da pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Ceará;

III - Identificar os fatores associados à ocorrência de gravidade e óbitos nas diferentes fases da pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Ceará.

4. MATERIAS E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, retrospectivo, dos casos notificados e confirmados de influenza pandêmica (H1N1) 2009, no Estado do Ceará, nos anos de 2009 e 2010. Para contemplar os objetivos específicos do estudo, este foi dividido em etapas, com metodologias diferentes, apresentadas a seguir.

4.1 – Local do Estudo

O estudo se desenvolveu em setores distintos como Secretaria da Saúde do Estado do Ceará/Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Hospital São José de Doenças Infecciosas e Hospital e Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

4.2 – População do Estudo

Pacientes acometidos pelo vírus influenza A(H1N1) 2009, nos anos de 2009 e 2010, no Ceará. O critério de inclusão no estudo foi ter realizado exame diagnóstico para a presença da influenza A: H1N1, feito através de teste de Reação de Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) da secreção de naso/orofaringe, teste este realizado pelo Laboratório Central da Secretaria Estadual de Saúde do Ceará.

4.3 – Análise dos dados

O software utilizado para análise estatística dos dados foi o Epi Info[®] e SPSS. Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos, criados no módulo Excel – Microsoft Office[®].

4.4 – Etapa I: Evolução temporal da pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 no Ceará

Trata-se da descrição dos casos notificados e confirmados de influenza pandêmica (H1N1) 2009, no Estado do Ceará, nos anos de 2009 e 2010, segundo variáveis relativas à pessoa, tempo e espaço, e definindo o padrão clínico e epidemiológico dos acometidos pela doença.

A definição de caso utilizada para pesquisa foi de pacientes que atenderam os critérios de definição de caso suspeito de infecção pelo vírus influenza A (H1N1) 2009, de acordo com as definições do Ministério da Saúde e de acordo com as fases pandêmicas.

Na fase de contenção a definição de caso suspeito para notificação de infecção humana por influenza A (H1N1) e investigação epidemiológica e laboratorial era a seguinte:

“Indivíduo que apresentar doença aguda de início súbito, com febre (temperatura acima de 37,5°), ainda que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta, na ausência de outros diagnósticos, podendo ou não estar acompanhada de outros sinais e sintomas como cefaleia, mialgia, artralgia ou dispneia, vinculados aos itens A e ou B abaixo:

A) Ter retornado, nos últimos 10 dias, de países com casos confirmados de infecção pelo novo vírus A (H1N1);

OU

B) História de contato próximo, nos últimos 10 dias, com uma pessoa classificada como caso suspeito ou confirmado de infecção humana pelo novo vírus influenza A (H1N1)” (BRASIL, 2009).

A partir da notificação do caso suspeito eram desencadeadas medidas emergenciais com o objetivo de conter a disseminação do vírus no País.

A partir desta constatação da circulação sustentada do vírus A (H1N1) no País, o Ministério da Saúde declarou início da fase de mitigação. A partir dessa fase, o objetivo da vigilância epidemiológica era evitar que pacientes com fatores de risco ou pertencentes a grupos de risco evoluíssem para a forma grave da doença, já que a contenção do vírus já não

era mais possível. Nesta ocasião, a definição de caso para investigação epidemiológica e laboratorial era:

“Indivíduo de qualquer idade com doença respiratória aguda caracterizada por febre superior a 38°C, tosse e dispneia (independente da história de viagens nos últimos 10 dias, ou contatos com viajantes), acompanhada ou não de manifestações gastrointestinais ou dos seguintes sinais e sintomas: aumento da frequência respiratória (> 25 IRPM – incursões respiratórias por minuto); hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente; em crianças, além dos itens acima, observar também: batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. O quadro clínico pode ou não ser acompanhado de alterações laboratoriais e radiológicas listadas a seguir:

- Alterações laboratoriais: leucocitose, leucopenia ou neutrofilia;

- Radiografia de tórax infiltrado intersticial localizado ou difuso ou presença de área de condensação (BRASIL, 2010).

A partir de 2010, além de só serem investigados os casos graves, mais um critério foi incluído na definição de caso para que fosse desencadeada a investigação laboratorial, o acometido deveria estar hospitalizado.

Portanto, com a mudança na definição de caso suspeito, que acompanhava a especificidade de cada fase pandêmica, com objetivos de vigilância epidemiológica distintos, um caso na fase de contenção não é comparável a um caso na fase de mitigação em 2009-2010. Para que os casos se tornassem comparáveis entre si, foram analisadas todas as fichas de notificação, disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) na versão *Online*, no módulo influenza pandêmica (ANEXO I – Ficha de Notificação e Investigação de casos suspeitos de influenza por novo subtipo) e através dessa análise, os casos foram classificados como síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave.

Mesmo com as recomendações da OMS e MS de só investigar laboratorialmente casos graves em pacientes hospitalizados, em 2010, alguns casos de síndrome gripal foram investigados no Ceará, acompanhando a necessidade e situação epidemiológica local, pois ainda não estava constatada uma forte circulação viral do novo subtipo.

4.5 – Etapa II: Fatores associados à ocorrência de gravidade e óbitos nas diferentes fases da pandemia

Esta etapa trata-se de uma coorte observacional, no qual foram estudados todos os pacientes admitidos em hospitais da Capital do Ceará (Fortaleza), no período pandêmico 2009-2010, com diagnóstico de infecção aguda por vírus A (H1N1), através de exame laboratorial. Foi analisado o prontuário dos pacientes e os dados clínico-epidemiológicos, exames laboratoriais de admissão, parâmetros de oxigenoterapia e ventilação mecânica, e evolução hospitalar e na UTI. A coleta de dados foi realizada exclusivamente pela pesquisadora do presente estudo.

Para os casos graves, utilizou-se como instrumento de coleta de dados composto com a *Acute physiology and chronic health evaluation* – APACHE II (Anexo II) na admissão hospitalar e questionário contendo dados da hospitalização e exames clínicos e laboratoriais.

O índice APACHE II é um sistema de classificação de prognóstico. É um índice que pode ser calculado após admissão imediata do paciente no hospital, principalmente em unidade de terapia intensiva (UTI), e que leva em consideração variáveis fisiológicas, idade e doença crônica. É recomendado pelo Ministério da Saúde devido ao seu uso consagrado em pacientes adultos que precisam de cuidados intensivos. A partir da somatória dos escores, dá-se a classificação de gravidade da doença. Esse tipo de escore tem a função de:

- estratificar pacientes de acordo com a gravidade da doença e o prognóstico;
- acompanhar a evolução e resposta à terapêutica;
- avaliar o desempenho da UTI e compará-lo com o de outras unidades;
- comparar a mortalidade hospitalar observada com a esperada;
- avaliar indiretamente o custo/benefício de determinados procedimentos.

Para o cálculo do APACHE II, é necessário realizar a soma de 12 variáveis clínicas, fisiológicas e laboratoriais, determinando assim uma pontuação, ou seja, é um cálculo que depende da condição fisiológica e patológica do paciente. Utiliza-se um software

que calcula automaticamente o escore fisiológico, o APACHE II e o risco de óbito, disponível *online* no site <http://www.globalrph.com/apacheii.htm>.

Todos os itens que compõe o cálculo do escore da APACHE II foram identificados no prontuário do paciente, sendo selecionada a primeira medição após a internação do paciente na unidade hospitalar. Em alguns casos, a medições foram feitas em dias diferentes.

Após cálculo do escore da APACHE II, foi feita estatística descritiva, bivariada e comparação entre as percentagens com teste de chi-quadrado. As variáveis quantitativas foram comparadas com teste t de student, admitindo-se como significante um $p < 0,05$.

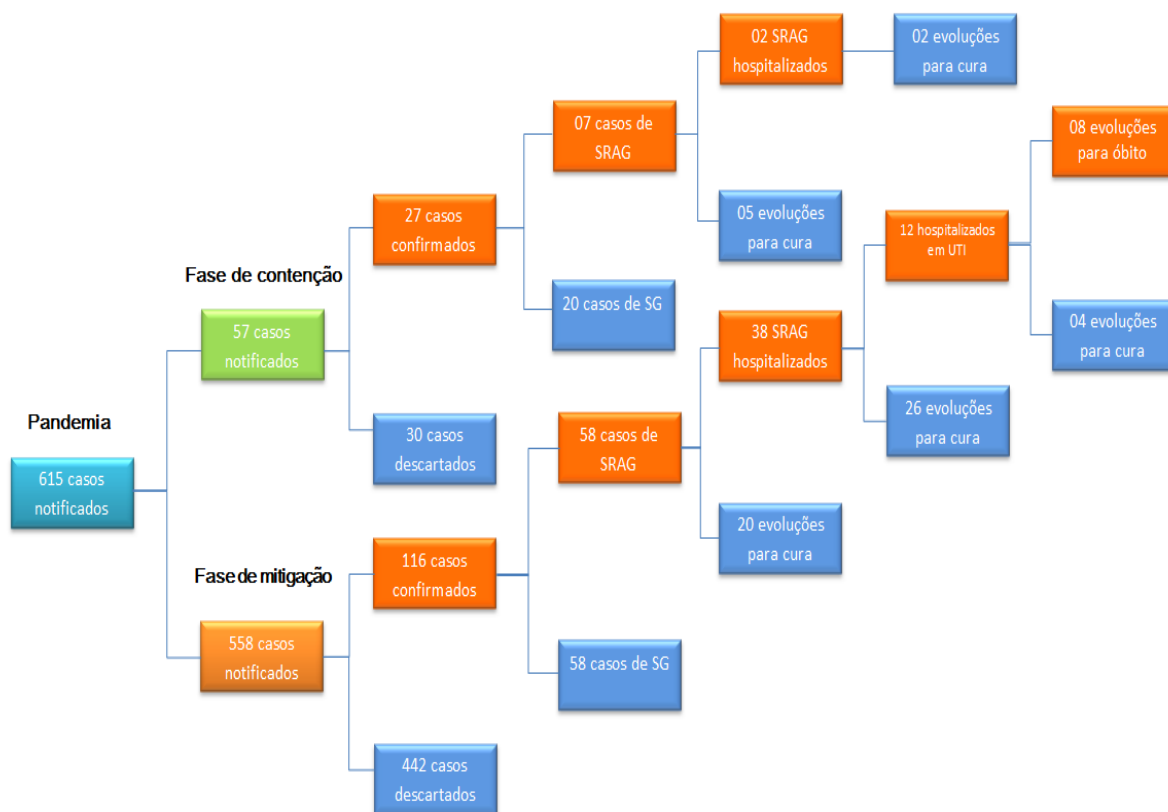
4.6. Aspectos Éticos

Os aspectos éticos envolvidos nesta pesquisa foram regulados pelas Diretrizes e Normas de Pesquisa em Seres Humanos, através da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas (C.A.A.E: 0012.0.042.000-11) e foi aprovado em 1º de Agosto de 2011 através do Protocolo nº 009/2011 (ANEXO III).

5. RESULTADOS

No Ceará, durante a pandemia de influenza A (H1N1) (19/04/2009 a 18/11/2010), foram notificados 615 casos suspeitos, sendo 57 (9,2%) na fase de contenção e 558 (90,8%) na fase de mitigação. Na fase de contenção 77,2% (44/57) dos casos notificados eram de síndrome gripal e 22,8% (13/57) de síndrome respiratória aguda grave. Foram confirmados 47,3% (27/57) dos casos notificados e descartados 56,7% (30/57) destes, sendo entre os confirmados 74% (20/27) de síndrome gripal e 26% (7/27) de síndrome respiratória aguda grave. Na fase de mitigação 45,5% (254/558) dos casos notificados eram de síndrome gripal e 54,4% (304/558) de síndrome respiratória aguda grave. Foram confirmados 20,8% (116/558) e descartados 79,2% (442/558). Destes confirmados, 50% (58/116) eram de síndrome gripal e 50% (58/116) de síndrome respiratória aguda grave (Figura 9 e Tabela 1).

Figura 9. Fluxograma descrevendo casos notificados de influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, classificação e evolução, 2009-2010, Ceará.



*SG: Síndrome Gripal **SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

Tabela 1. Casos notificados de Influenza A (H1N1) 2009 por classificação final, gravidade da doença e fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.

Casos e classificação	SG*	%	SRAG**	%	Total
Fase de contenção					
<i>Confirmados</i>	20	45,4	7	53,8	27
<i>Descartados</i>	24	54,5	6	46,2	30
Fase de mitigação					
<i>Confirmados</i>	58	22,8	58	19	116
<i>Descartados</i>	196	77,2	246	81	442
<i>Total</i>	298		317		615

*SG: Síndrome Gripal **SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

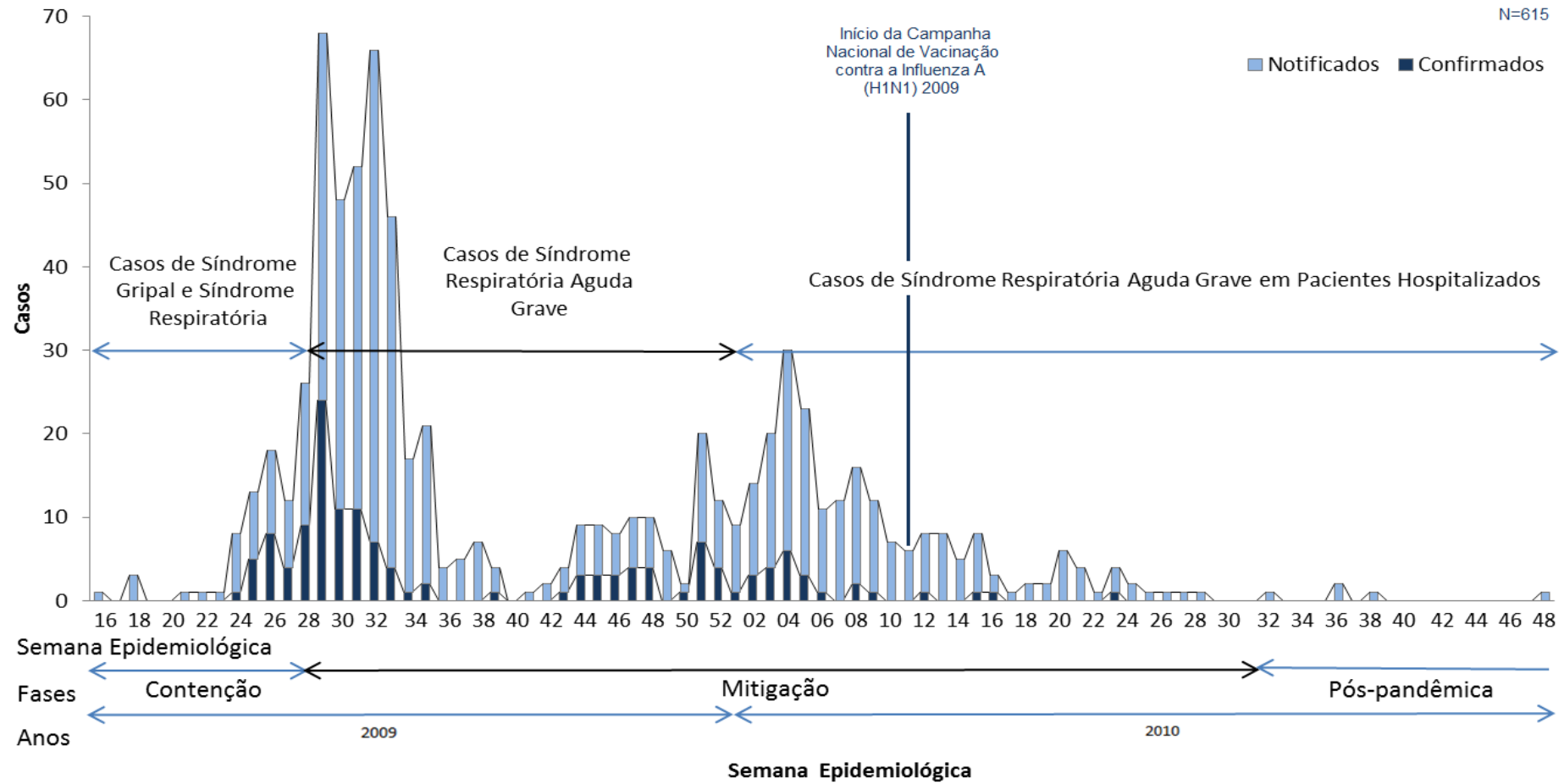
5.1 Evolução temporal dos casos de Influenza pandêmica (H1N1) 2009

Na SE 16/2009 (19 a 25 de abril de 2009) foram notificados os primeiros casos suspeitos de influenza A (H1N1). Houve um aumento nas notificações entre as semanas epidemiológicas 16/2009 e 23/2009, com a confirmação do primeiro caso na semana epidemiológica 24/2009 (14 a 20 de junho de 2009). Após a primeira confirmação, as notificações e confirmações de casos continuaram a aumentar entre as SE 26/2009 e 28/2009. Nessa SE, encerrou-se a fase de contenção, após a declaração do Ministério da Saúde do Brasil de que o vírus já estava circulando de forma sustentada, iniciando-se, assim, a fase de mitigação no país. Na Figura 10, observa-se que a semana epidemiológica 4/2010 apresentou a maior frequência de casos confirmados de SRAG por influenza A (H1N1) no ano de 2010. Nesta semana foi observado um coeficiente de incidência de 0,03 casos por 100.000

habitantes. A partir da semana epidemiológica 6/2010, a incidência dos casos confirmados reduziu progressivamente, com apenas mais sete casos confirmados nas semanas epidemiológicas seguintes, sendo confirmado o último caso na SE 23/2010. Na SE 11/2010, iniciou-se a campanha nacional de vacinação contra a influenza. Neste primeiro momento, foram vacinados trabalhadores do setor saúde e posteriormente os grupos populacionais considerados de risco (menores de 2 anos e maiores de 60 anos, 19 a 29 anos, 29 a 39 anos, indígenas, gestantes), ou que possuíam algum fator de risco para complicação da doença (imunodeprimidos, portadores de doenças crônicas e/ou degenerativas, obesos grau III e etc.). Este pode ser considerado com fator impactante para o declínio na ocorrência de casos, já que grande parcela da população cearense foi vacinada.

Ainda no Figura 10, pode-se observar três ondas de notificações e confirmações de casos, a primeira entre as SE 24 e 34/2009, a segunda entre as SE 43 e 48/2009 e a terceira entre as SE 50/2009 e 06/2010. 87,5% (7/8) dos óbitos confirmados foram registrados na terceira onda de casos. Considerando que os casos notificados na segunda onda são de SRAG e na terceira onda são de SRAG em hospitalizados, podemos entender que se, todos os casos suspeitos que atendessem a *definição de caso para investigação epidemiológica* da primeira onda fossem notificados, o número de casos seria mais elevado na fase de mitigação.

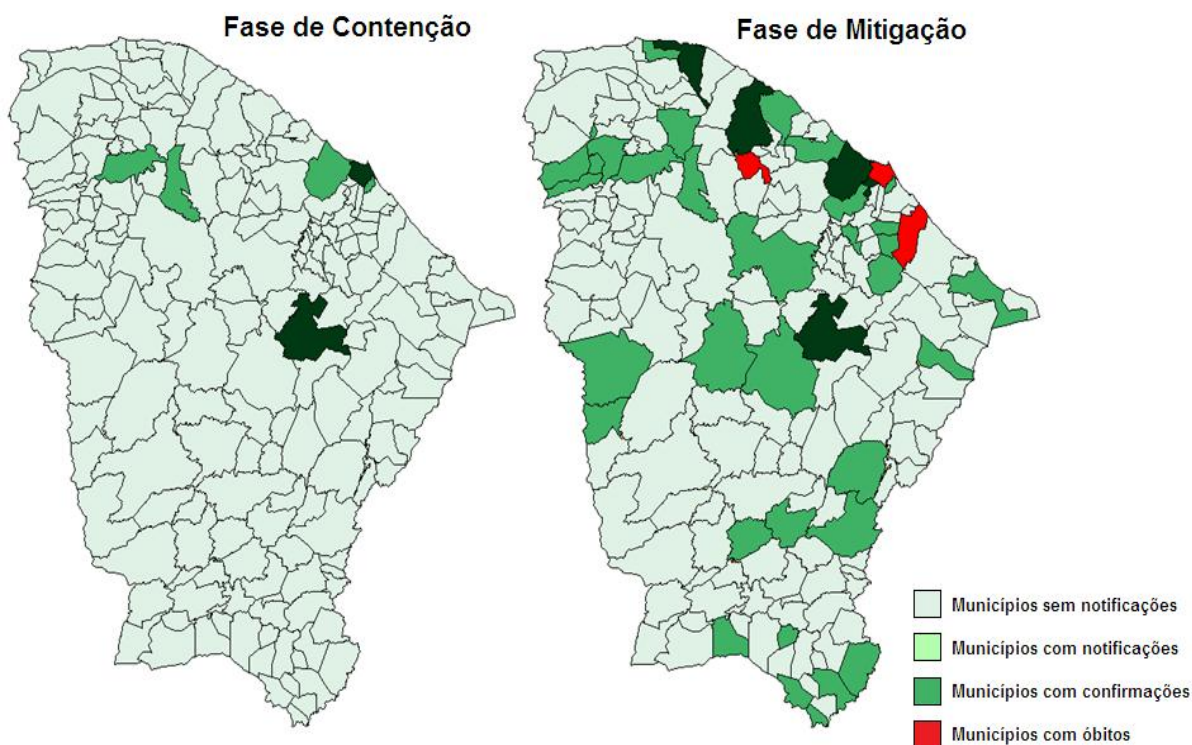
Figura 10. Casos notificados e confirmados de Influenza A (H1N1) 2009, por semana epidemiológica, 2009-2010, Ceará.



5.2 Variáveis geográficas

Na fase de contenção, o município com maior frequência de casos suspeitos foi Fortaleza-CE com 95,9% (47/49) dos casos notificados. O mesmo ocorreu na fase de mitigação, com 89,6% (275/567) dos casos suspeitos notificados por Fortaleza-CE. O município de residência em 85,2% (23/27) dos casos confirmados foi Fortaleza. Outros 11,1% (3/27) residiam em outros estados (Rio de Janeiro e São Paulo) e 3,7% (1/27) era de Quixadá-CE. Novamente, o maior percentual dos acometidos, na fase de mitigação, residia em Fortaleza-CE (89% - 103/116) e 5,4% (6/116) residiam em outros estados (Rio de Janeiro e São Paulo). Na figura 11, estão destacados os municípios com notificações de casos suspeitos, com casos confirmados e com registro de óbitos por complicações decorrentes da infecção pelo vírus da influenza. Nota-se um discreto processo de interiorização das notificações entre as fases pandêmicas, porém as confirmações e óbitos concentraram-se da região norte do Estado.

Figura 11. Municípios com casos notificados e confirmados de influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.



5.3 Variáveis epidemiológicas dos pacientes

Na fase de contenção, a proporção geral de pessoas acometidas por influenza foi discretamente maior no sexo feminino (15/27; 55,5%). Dividindo-se os acometidos por faixas etárias essa proporção continuou semelhante, sendo visto diferença apenas na faixa etária de 20 a 29 anos, onde a proporção é de 3 mulheres para 1 homem (Tabela 2). Nenhuma das mulheres acometidas pela doença era gestante mesmo que 93,3% (14/15) das mulheres encontravam-se em idade fértil (10 a 49 anos). O coeficiente de incidência foi maior na faixa etária de 20 a 29 anos, seguida da faixa etária de 10 a 19 anos e de 30 a 39 anos. A média das idades das pessoas acometidas por influenza foi de 26 anos (5-63). A mediana da idade foi de 23 anos. Relacionado à escolaridade, 4% (1/27) tinham o ensino fundamental incompleto, 8% (2/27) tinham o ensino médio incompleto, 4% (1/27) tinham o ensino médio completo, 51,8% (14/27) tinham ensino superior incompleto e 36% (9/27) tinham ensino superior completo. Quando questionados sobre cor ou raça 84% (21/27) se declararam brancos e 12% (3/27) se declararam pardos. Todos os pacientes residiam em zona urbana (Tabela 3).

Na fase de mitigação a proporção geral de pessoas acometidas por influenza, também, foi maior entre as mulheres (62/116; 53,4%). Dividindo-se os acometidos por faixas etárias, essa proporção se mantém (Tabela 2). Dentre as mulheres acometidas pela doença 78,7% (48/62) estavam em idade fértil (10 a 49 anos) e 22,6% (14/62) eram gestantes. O coeficiente de incidência foi maior na faixa etária de 20 a 29 anos, seguida da faixa etária de 30 a 39 anos e em menores de 2 anos. A letalidade foi maior na faixa etária de 3 a 5 anos com 20% (1/5), seguida pela faixa etária de menores de 2 anos e maiores de 60 anos com 16,6% (1/6) cada. A média das idades das pessoas acometidas por influenza foi de 27 anos, com a idade mínima de nove dias e a máxima de 79 anos. A mediana de idades foi de 24 anos e a moda foi 27 anos.

Relacionado à escolaridade, 10,7% (11/109) tinham o ensino fundamental incompleto, 1% (1/116) tinham o ensino fundamental completo, 22,3% (23/109) tinham o ensino médio incompleto, 15,6% (16/109) tinham o ensino médio completo, 4,9% (5/109) tinham o ensino superior incompleto e 18,4% (19/109) tinham ensino superior completo. Quando questionados sobre cor ou raça 44% (48/109) se declararam brancos, 2,8% (3/109) pretos e 47,7% (52/109) pardos. A quase totalidade de casos era de residentes em zona urbana, 99,1% (105/106) e 0,9% (1/106) dos pacientes residiam em zona rural (Tabela 3).

Tabela 2. Casos de Influenza A (H1N1) 2009 por sexo e faixa etária, por fase pandêmica, incidência, mortalidade e letalidade, 2009/2010, Ceará.

Faixa Etária	Total	%	Segundo Sexo		Óbitos	População do Estado*	Incidência**	Mortalidade***	Letalidade (%)
			Feminino	Masculino					
<i>Fase de Contenção</i>									
≤ 2 anos	0	0	0	0	0	463.481	0	0	0
3 a 5 anos	1	3,7	0	1	0	480.732	0,20	0	0
6 a 9 anos	1	3,7	0	1	0	667.152	0,14	0	0
10 a 19 anos	8	29,6	4	4	0	1.707.693	0,46	0	0
20 a 29 anos	9	33,3	6	3	0	1.637.059	0,54	0	0
30 a 39 anos	5	18,5	3	2	0	1.206.311	0,41	0	0
40 a 49 anos	1	3,7	1	0	0	976.164	0,10	0	0
50 a 59 anos	1	3,7	1	0	0	642.796	0,15	0	0
60 anos e +	1	3,7	0	1	0	806.362	0,12	0	0
Subtotal	27	100	15	12	0	8.547.750	0,31	0	0
<i>Fase de Mitigação</i>									
≤ 2 anos	6	5,2	3	3	1	463.481	1,29	0,0021	16,6
3 a 5 anos	5	4,3	3	2	1	480.732	1,04	0,0020	20
6 a 9 anos	5	4,3	3	2	-	667.152	0,74	0	0
10 a 19 anos	22	19,1	11	11	-	1.707.693	1,28	0	0
20 a 29 anos	42	36,5	22	20	3	1.637.059	2,56	0,0018	7,1
30 a 39 anos	19	16,5	12	7	2	1.206.311	1,57	0,0016	10,5
40 a 49 anos	5	4,3	3	2	-	976.164	0,51	0	0
50 a 59 anos	5	4,3	2	3	-	642.796	0,77	0	0
60 anos e +	6	5,2	2	4	1	806.362	0,74	0,0012	16,6
Subtotal	116	100	15	12	8	8.547.750	1,35	0,0009	6,8
TOTAL	143	100	77	66	8	8.547.750	1,67	0,0009	5,6

*População considerada foi a de 2009 segundo consulta realizada no DATASUS no mês Out. de 2011. **Número de casos por 100.000 habitantes. ***Número de óbitos por 1.000 habitantes

Tabela 3. Variáveis epidemiológicas em pacientes afetados pela pandemia de influenza A (H1N1) 2009, contenção e mitigação fases, 2009-2010, Ceará.

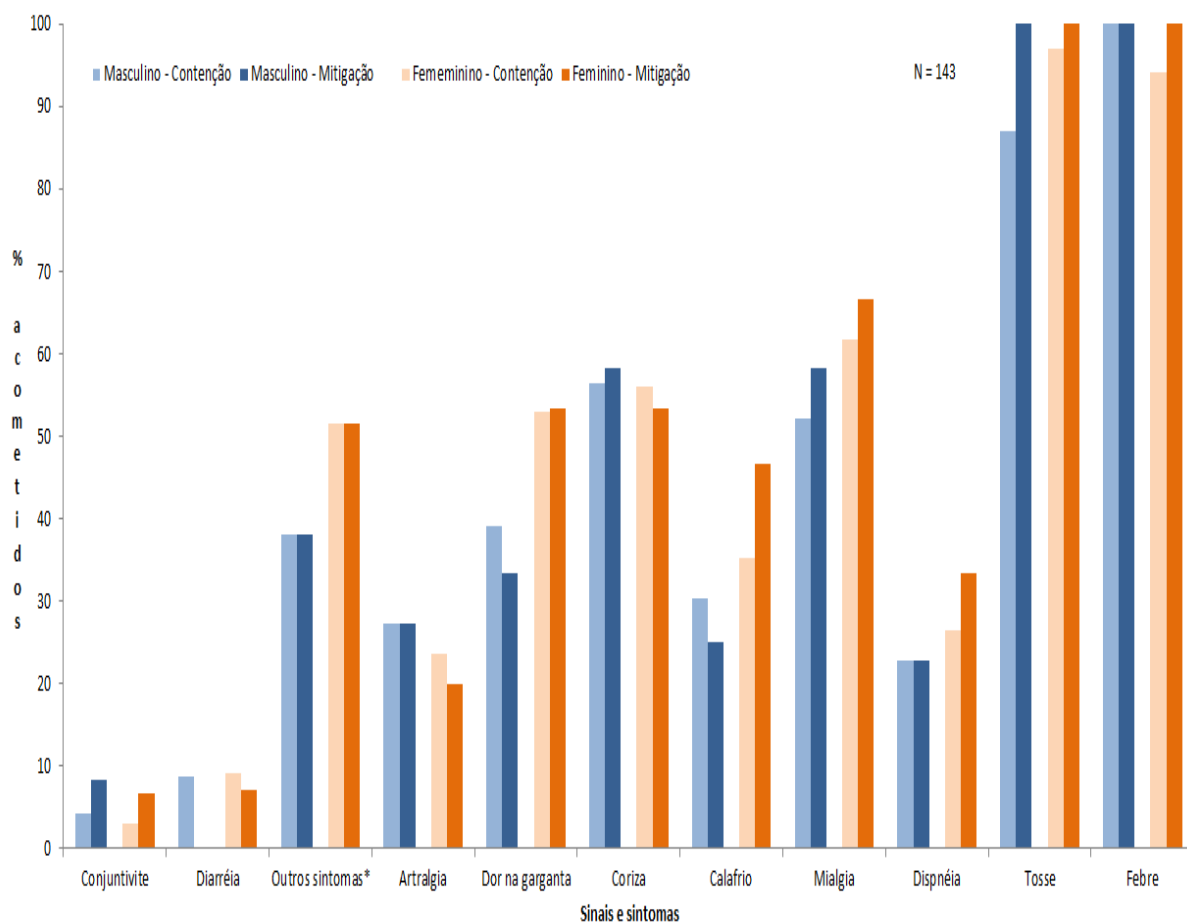
Variável	Fase de Contenção		Fase de Mitigação	
	N	%	N	%
Sexo				
<i>Feminino</i>	15/27	55,5	62/116	53,4
<i>Idade Fértil</i>	14/15	93,3	48/62	78,7
<i>Gestante</i>	-	-	14/62	22,6
Raça/Cor				
<i>Branco</i>	21/27	84	48/109	44
<i>Pardo</i>	3/27	12	52/109	47,7
<i>Preto</i>	-	-	3/109	2,8
Área de residência				
<i>Urbana</i>	27/27	100	105/106	99,1
<i>Rural</i>	-	-	1/106	0,9
Co-morbidades	9/27	33,3	28/116	24
Idoso*	1	3,7	6/116	5,2
Escolaridade**				
<i>EFI</i>	1/27	4	11/109	10,7
<i>EFC</i>	-	-	1/109	1
<i>EMI</i>	-	-	23/109	22,3
<i>EMC</i>	4/27	8	16/109	15,6
<i>ESI</i>	14/27	52	5/109	4,8
<i>ESC</i>	9/27	36	19/109	18,4
Idade				
<i>Média</i>	26 anos (5-63)		27 anos (9-79)	
<i>Mediana</i>	23 anos		24 anos	

* Idoso = > 60 anos **Escolaridade – EFI – Ensino Fundamental Incompleto / EFC – Ensino Fundamental Completo / EMI – Ensino Médio Incompleto / EMC – Ensino Médio Completo / ESI – Ensino Superior Incompleto / ESC – Ensino Superior Completo.

5.4 Variáveis clínicas e sintomatologia

Dentre os casos confirmados na fase de contenção, os sintomas mais frequentes foram febre e tosse, sendo febre referida por 100% dos pacientes acometidos do sexo masculino. A artralgia foi mais frequente no sexo masculino. As mulheres referiram mais dor na garganta, calafrio, mialgia, diarreia e dispnéia. *Outros sintomas também foram citados com grande frequência (56,6%), sendo a cefaleia o sintoma mais mencionado. Já na fase de mitigação, como febre, tosse e dispnéia eram sintomas determinantes na definição de caso suspeito, o percentual de acometidos que referiram febre e tosse foi de 100% para ambos os sexos e a dispnéia foi referida por quase 40% dos acometidos. Artralgia, conjuntivite e coriza foram mais frequentes no sexo masculino. Por outro lado, as mulheres referiram mais calafrio, dispnéia, dor na garganta, mialgia, coriza e outros sintomas (Figura 12).

Figura 12. Sinais e sintomas, por sexo, dos casos confirmados de influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.

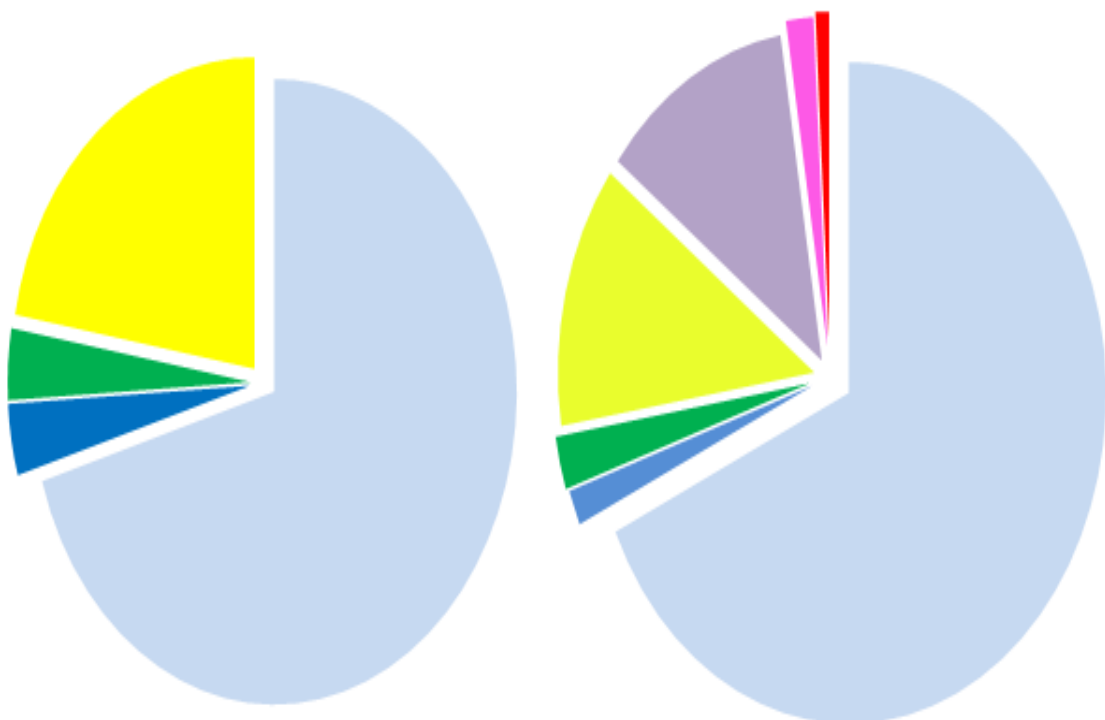


Do total de casos confirmados na fase de contenção, 33% (9/27) apresentaram alguma comorbidade crônica associada, como cardiopatia crônica, tabagismo e outras. O grupo com - outras comorbidades crônicas - foi o mais frequente, com 26% dos casos. Do total de casos confirmados na fase de mitigação, 24% (28/116) dos pacientes apresentavam algum tipo de condição crônica de saúde, como cardiopatia crônica, tabagismo e outros. Mais uma vez, o grupo com - outras comorbidades crônicas - foi o mais frequente, com 13 % dos casos (Figura 13).

Figura 13. Percentual de comorbidades entre os acometidos por Influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.

Fase de Contenção

Fase de Mitigação



- Sem comorbidades
- Cardiopata
- Tabagista
- Outas comorbidades
- Gestantes
- Imunodeprimidos
- Doença metabólica

A confirmação dos casos por critério laboratorial, na fase de contenção, se deu em 96,3% (26/27) e 3,7% (1/27) foram encerrados por vínculo epidemiológico. Dentre os 13 pacientes que evoluíram para SRAG 53,8% (7/13) foram hospitalizados, 84,5% (11/13) realizaram PCR em tempo real e 54,5% (6/13) tiveram o diagnóstico confirmado para Influenza A (H1N1) 2009. Dos casos confirmados, 7,4% (2/27) foram hospitalizados. Na fase de mitigação a confirmação dos casos por critério laboratorial se deu em 89% (103/116) e 11,2% (13/116) foram encerrados por vínculo epidemiológico. Dentre os casos notificados, 32% (170/558) foram hospitalizados, e 44,4% (75/170) foram hospitalizados em unidades de referencia estaduais. Do total de confirmados, 21,7% (25/116) foram hospitalizados. Já na fase de mitigação, dentre os acometidos pela doença e que evoluíram para SRAG, 42,1% (24/58) foram hospitalizados, 86,1% (50/58) realizaram PCR em tempo real e todos tiveram o diagnóstico confirmado para Influenza A (H1N1) 2009 (Tabela 4).

Tabela 4. Investigação laboratorial dos casos notificados de Influenza A (H1N1) 2009, por fase pandêmica, 2009-2010, Ceará.

Fase	Notificados		SRAG* suspeito		Hospitalizados suspeitos		Confirmados		Resultado PCR**	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Contenção</i>	57	9,2	13	5,0	7	4,0	2	5,0	26	20,0
<i>Mitigação</i>	558	90,8	246	95,0	170	96,0	38	95,0	103	80,0
<i>TOTAL</i>	615	100,0	259	100,0	177	100,0	40	100,0	129	100,0

*SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave / **PCR-Reação em Cadeia pela polimerase após a transcrição reversa.

5.5 Análise dos Casos Graves e Óbitos

Nos anos pandêmicos de 2009 e 2010 foram confirmados 40 casos de SRAG por influenza A (H1N1) 2009 em pacientes hospitalizados em unidades de saúde do Estado do Ceará. Destes, 47,5% (19/40) ocorreram em 2009 e 52,5% (21/40) em 2010. Sendo que, no ano de 2010, concentrou-se maior percentual de casos que evoluíram para gravidade, com 66,5% (8/12) do total de pacientes que foram internados na UTI e 62,5% (5/8) dos óbitos registrados durante a pandemia. Em 2010, os pacientes graves tinham duas vezes mais chances de serem internados na UTI e tiveram como desfecho o óbito em 1,5 mais vezes que em 2009. Porém, a análise bivariada, através do teste de Fisher e qui-quadrado, ($P=0,698$) revela que não houve diferença significativa entre a evolução para cura ou óbito nos dois anos de ocorrência (Tabela 5).

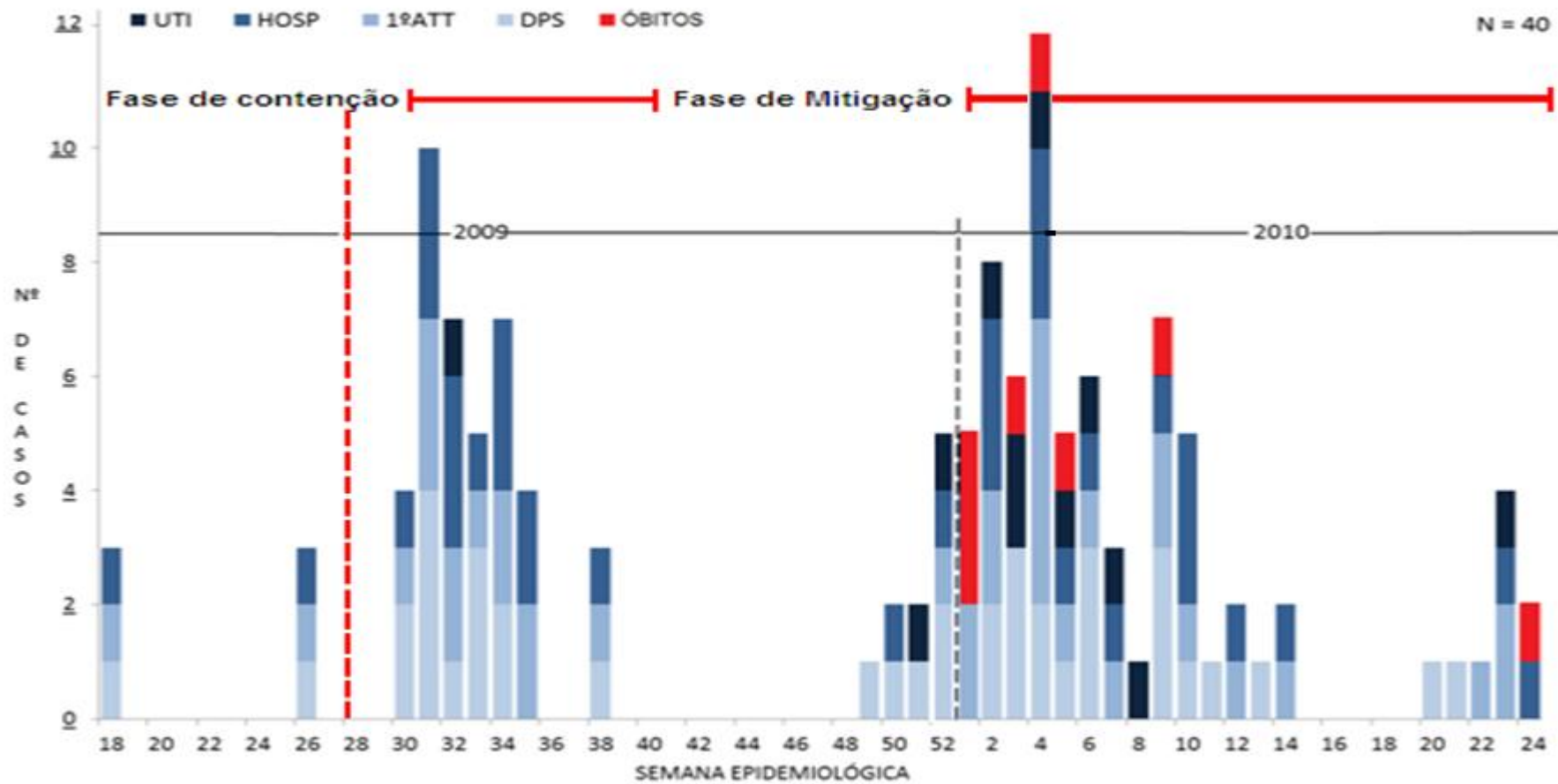
Na figura 14, podemos ver a evolução temporal dos casos graves, considerando a data do início dos sintomas, data do primeiro atendimento, data da hospitalização, data da admissão na UTI e data do óbito. Dois pacientes tiveram o início dos sintomas em 2009, porém foram a óbito em 2010. O agravamento dos casos concentrou-se nas SE 52/2009 a 10/2010. Em 2009, apenas dois casos graves necessitaram de internação na UTI. A letalidade entre os pacientes com infecção por A (H1N1) 2009 que foram hospitalizados foi de 20% e entre os que foram internados na UTI foi de 66,6%.

Tabela 5. Distribuição dos casos graves de Influenza A (H1N1) 2009, por ano de ocorrência e evolução, 2009-2010, Ceará.

Ano	Internados em UTI*				Evolução para óbito				Total	P valor	
	Não	%	Sim	%	Não	%	Sim	%			
2009	15	79	4	21	16	84	3	16	19	100%	0,698
2010	13	62	8	38	16	76	5	24	21	100%	
Total	28		12		32		8		40	100%	

*UTI – Unidade de Terapia Intensiva

Figura 14. Distribuição dos casos graves de influenza A (H1N1) 2009, por data de início dos sintomas, primeiro atendimento, hospitalização, admissão na UTI e óbito, 2009-2010, Ceará.



UTI – Unidade de Terapia Intensiva / HOSP – Hospitalização // 1º ATT – Data do primeiro atendimento (ambulatorial ou hospitalar) / DPS – Data dos primeiros sintomas

A média de idade entre os acometidos pela forma grave da doença foi de 26,6 (10 meses - 62 anos), mediana de 24 anos e moda 17 anos. A faixa etária mais acometida foi a de 20 a 29 anos, com 42,5% (17/40) dos casos. O maior coeficiente de mortalidade foi encontrado em menores de 2 anos e as maiores letalidades também em menores de 2 anos, 3 a 5 anos e 60 anos e mais. Em análise bivariada, dividindo os acometidos em grupos que evoluíram para cura e para óbito, ($P=0,5423$) não houve diferença estatística significativa entre a proporção das medianas.

O sexo feminino foi o mais acometido com 80% (32/40) dos casos, porém a letalidade foi 2,4 vezes maior entre os homens, com 37%, enquanto que entre as mulheres foi de 15,5%. Já o coeficiente de mortalidade foi maior entre as mulheres, com 0,11, sendo 0,07 entre os homens (Tabela 6 e 7). A análise bivariada entre sexo e evolução para cura ou óbito ($P=0,320$) revela que não houve diferença estatística entre o sexo feminino e masculino na ocorrência de óbito, porém, no grupo que evoluiu para óbito, a prevalência do sexo masculino foi 0,4 vezes maior que do sexo feminino.

A raça predominante entre os acometidos foi a parda, com 80% (32/40). Na análise bivariada, a ocorrência de óbitos por raça teve proporções diferentes e significativas estatisticamente ($P=0,018$). Dentre os pacientes que evoluíram para óbito, a prevalência de brancos era 0,3 maior que a de pardos e três vezes maior que a raça amarela. Sessenta e dois por cento (25/40) dos acometidos tinham como escolaridade o ensino fundamental completo. Em análise bivariada, existe diferença estatística significativa ($P=0,038$) entre a escolaridade dos acometidos e evolução para óbito. Os pacientes com até o ensino fundamental completo tinham 0,2 mais chances de evoluir para óbito que os acometidos com até ensino superior incompleto e 1 vez mais chances de evoluir para óbito que os acometidos pós-graduados. Fortaleza é o município de naturalidade e residência de 80% (32/40) e 82,5% (33/40), respectivamente, dos acometidos por SRAG. Não houve diferença estatística ($P=0,513$) entre a naturalidade dos acometidos e evolução para cura ou óbito. (Tabela 8).

Tabela 6. Casos de influenza A (H1N1) 2009, com hospitalização, por faixa etária e sexo, incidência, mortalidade e letalidade, 2009-2010, Ceará.

Faixa Etária	Total	%	Segundo Sexo		Óbitos	População do Estado*	Incidência p/100 mil hab.**	Coeficiente		P valor
			Feminino	Masculino				Mortalidade p/ 100 mil hab.***	Letalidade (%)	
≤ 2 anos	1	2,5	-	1	1	463.481	0,22	0,22	100,00	
3 a 5 anos	1	2,5	-	1	1	480.732	0,21	0,21	100,00	
6 a 9 anos	0	-	-	-	-	667.152	0,00	-	-	
10 a 14 anos	0	-	-	-	-	823.655	0,00	-	-	
15 a 19 anos	9	22,5	8	1	-	844.083	1,07	-	-	
20 a 29 anos	17	42,5	15	2	3	1.637.059	1,04	0,18	17,65	0,542
30 a 39 anos	8	20	7	1	2	1.206.311	0,66	0,17	25	
40 a 49 anos	1	2,5	-	1	-	976.164	0,10	-	-	
50 a 59 anos	2	5	2	-	-	642.796	0,31	-	-	
60 anos e +	1	2,5	-	1	1	806.362	0,12	0,12	100,00	
Total	40	100	32	8	8	8.547.750	0,47	0,09	20,00	

*População considerada foi a de 2009 segundo consulta realizada no DATASUS no mês Out. de 2011. **Número de casos por 100.000 habitantes.

Tabela 7. Casos de influenza A (H1N1) 2009, com hospitalização, por sexo, evolução, mortalidade e letalidade, 2009-2010, Ceará.

Sexo	N de casos de SRAG	%	N de Óbitos	%	População do Estado*	Coeficiente Mortalidade p/ 100 mil hab.**	Letalidade (%)	P valor
<i>Masculino</i>	8	20	3	37,5	4.172.407	0,07	37,5	
<i>Feminino</i>	32	80	5	62,5	4.375.343	0,11	15,6	0,320
Total	40	100	8	100	8.547.750	0,09	20,0	

*População considerada foi a de 2009 segundo consulta realizada no DATASUS no mês Out. de 2011. **Número de casos por 100.000 habitantes.

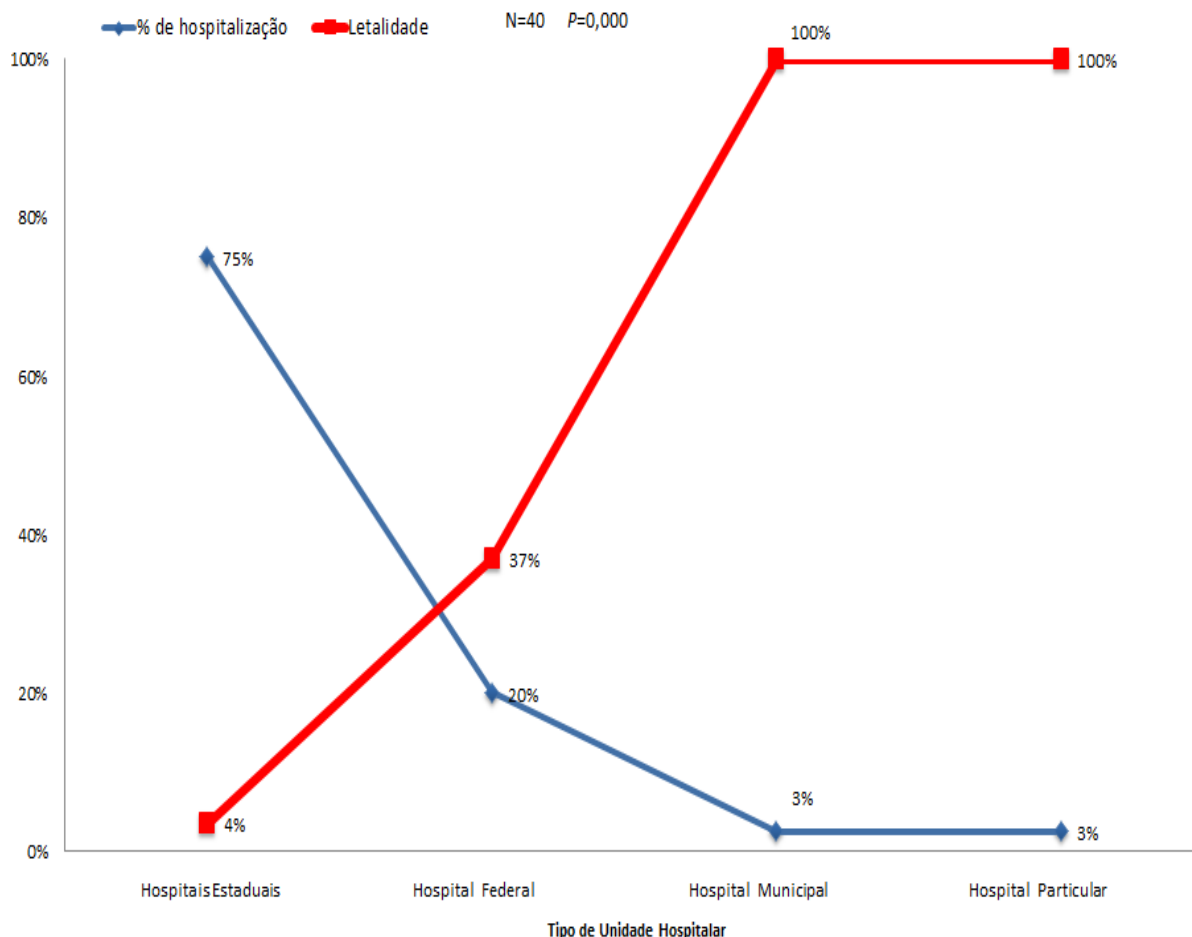
Tabela 8. Casos de influenza A (H1N1) 2009, com hospitalização, por raça/ cor, evolução, 2009-2010, Ceará.

Variáveis	Evolução		P valor	Risco Relativo	Intervalo de Confiança
	Cura	Óbito			
Raça/Cor					
<i>Branca</i>	4	2	0,01	Branca e Parda 0,37	0,08 - 1,60
<i>Parda</i>	28	4			
<i>Amarela</i>	0	2		Branca e Amarela 3,000	0,96 - 9,30
Escolaridade					
<i>Até EFC*</i>	3	2	0,03	Até EFC* e ESI** 0,20	0,03 – 1,10
<i>Até ESI</i>	23	2		Até EFC e Pós-	
<i>Pós-graduados</i>	6	4		graduados 1,00	
Município de Residência					
<i>Fortaleza</i>	27	6	0,43	0,33	0,20 - 7,95
<i>Outros</i>	5	2			

*EFC- Ensino Fundamental Completo **ESI – Ensino Superior Incompleto

O serviço hospitalar de origem, em 97,5% (39/40) dos casos foi de unidades de saúde federais, estaduais ou municipais (Figura 15). Houve diferença significativa estatística ($P=0,000$) entre as unidades de hospitalização e evolução para cura ou óbito. No hospital de referência Estadual para tratamento de doenças infecciosas, 67,5% (27/40) dos pacientes graves foram hospitalizados, com nenhuma letalidade, enquanto que 20% (8/40) se hospitalizaram na referência federal para atendimento de gestantes, com letalidade de 37%. Mais cinco unidades de saúde hospitalizaram acometidos graves, com letalidade de 100% cada.

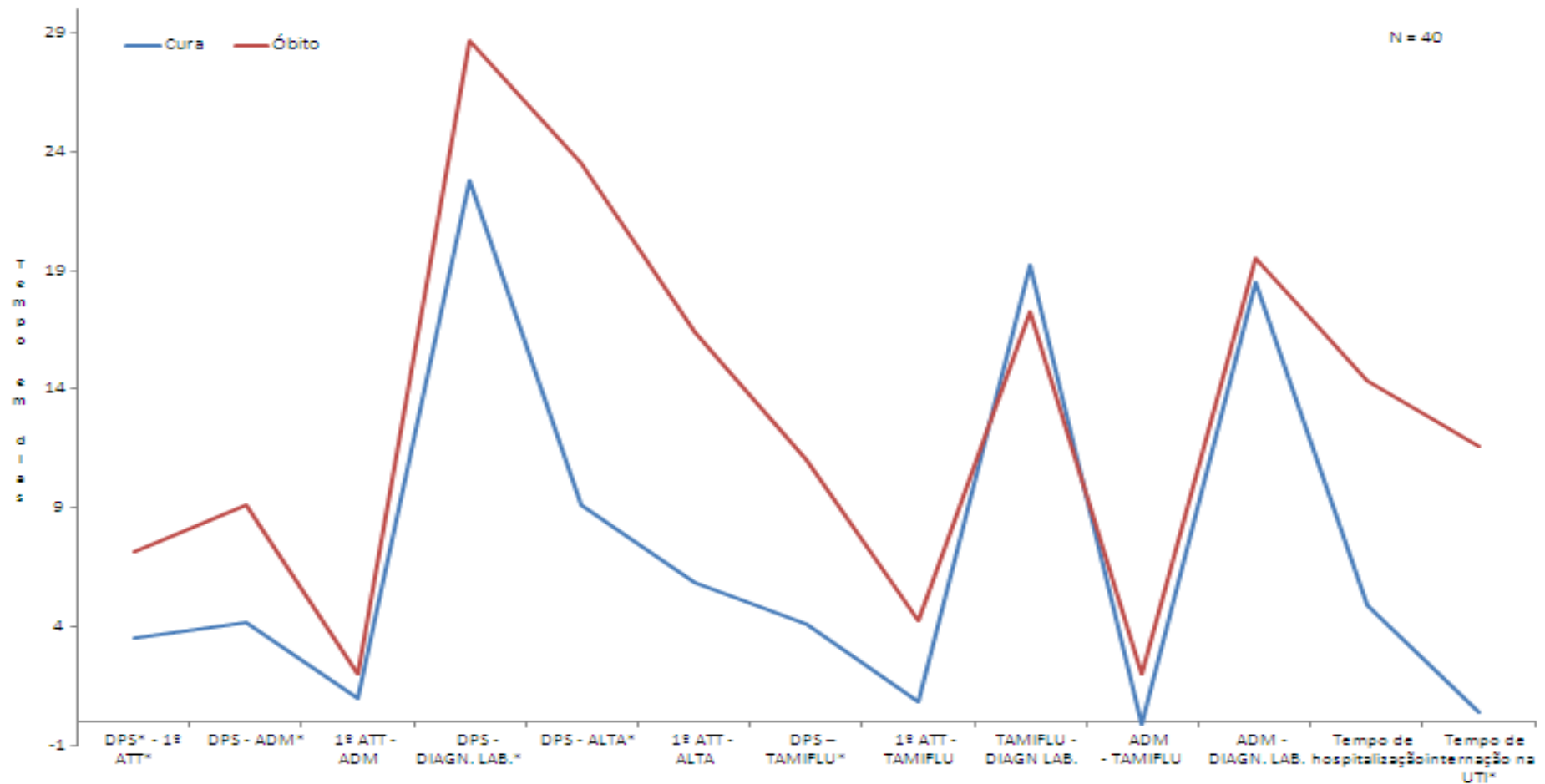
Figura 15. Percentual de acometidos hospitalizados e letalidade hospitalar, dos casos graves de influenza A (H1N1) 2009, por tipo unidade de saúde, 2009-2010, Ceará.



O tempo médio entre a data dos primeiros sintomas (DPS) e a data do primeiro atendimento (hospitalar ou não) (1º ATT) entre os pacientes que evoluíram para cura foi de 3,5 dias e entre os que evoluíram para óbito foi de 7,12 dias, sendo estatisticamente significativa ($P=0,004$) a diferença entre os dois grupos. Já o tempo médio entre a DPS e a admissão hospitalar (ADM) entre o grupos que evoluiu para cura foi de 4,21 dias e entre o grupo que evoluiu para óbito foi de 9,12 dias, o que estatisticamente foi significativo ($P=0,002$). O tempo médio entre o 1º ATT e a ADM para os pacientes que evoluíram para óbito foi de 0,98 dias, enquanto que essa média entre os pacientes que evoluíram para óbito foi de 2 dias, não sendo esse intervalo significativo estatisticamente ($P=0,186$). O tempo médio de diagnóstico laboratorial, relacionado à DPS, uso de Tamiflu e ADM não foi significativo ($P=0,097$, $P=0,907$ e $P=0,445$, respectivamente) se comparados nos grupos que

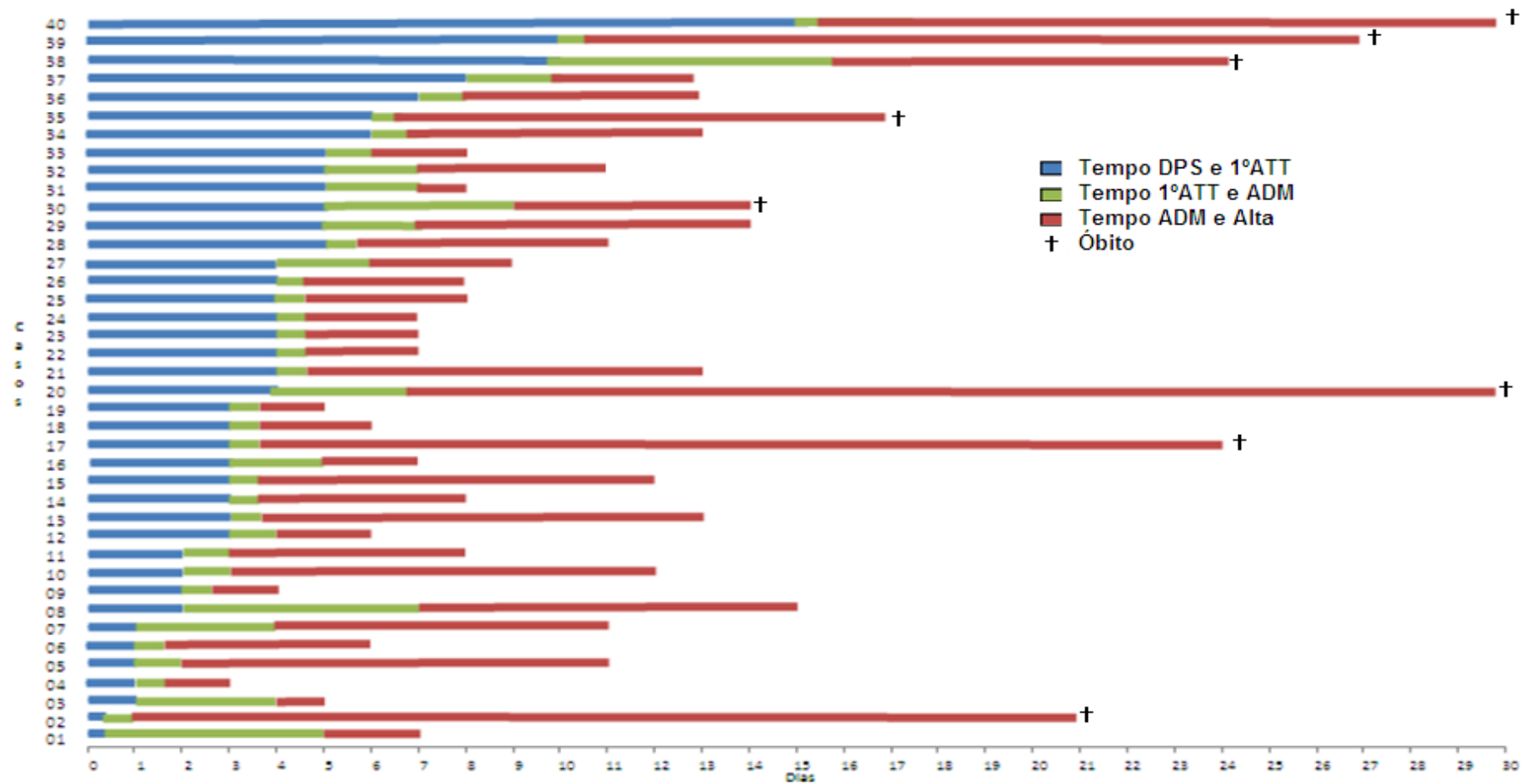
evoluíram para cura e óbito. O tempo médio entre a DPS e alta hospitalar (ALTA) no grupo que evoluiu para cura foi de 9,09 dias, enquanto que no grupo que evoluiu para óbito foi de 23,5 dias, sendo essa diferença estatística ($P=0,009$) significativa. O tempo médio entre o 1º ATT e a ALTA no grupo que evoluiu para cura foi de 5,86 dias, enquanto que no grupo que evoluiu para óbito foi de 16,37 dias, sendo diferença significativa ($P=0,040$) estatisticamente. O tempo médio entre a DPS e o início do tratamento com Tamiflu (TAMIFLU) foi de 4,13 dias entre os que evoluíram para cura e 11 dias entre os que evoluíram para óbito com $P=0,000$, estatisticamente significativa. O tempo médio entre 1º ATT e TAMIFLU também foi significativo, com $P=0,004$, sendo 0,8 dias para os que evoluíram para cura e 4,28 dias para os que evoluíram para óbito. O tempo médio entre a ADM e TAMIFLU para os que evoluíram para cura foi de -0,13 (desvio padrão de 1,07) e entre os que evoluíram para óbito foi de 2 dias, sendo estatisticamente significativo ($P=0,020$). O tempo médio de hospitalização para os que evoluíram para cura foi de 4,87 dias, enquanto os que evoluíram para óbito foi 14,37 dias, sendo $P=0,011$, significativo estatisticamente. Na Figura 16, podemos observar a diferença dessas médias, em dias, entre os grupos que evoluíram para cura e para óbito. O tempo médio de internação na UTI entre os acometidos que evoluíram para cura foi de 0,40 dias, enquanto os que evoluíram para óbito foi de 11,62 dias, diferença significativa ($P=0,000$) se considerado desfecho da doença para cura ou óbito (Figuras 16, 17 e 18).

Figura 16. Médias, em dias, de intervalos entre procedimentos, por evolução, entre hospitalizados por influenza A (H1N1), 2009-2010, Ceará.



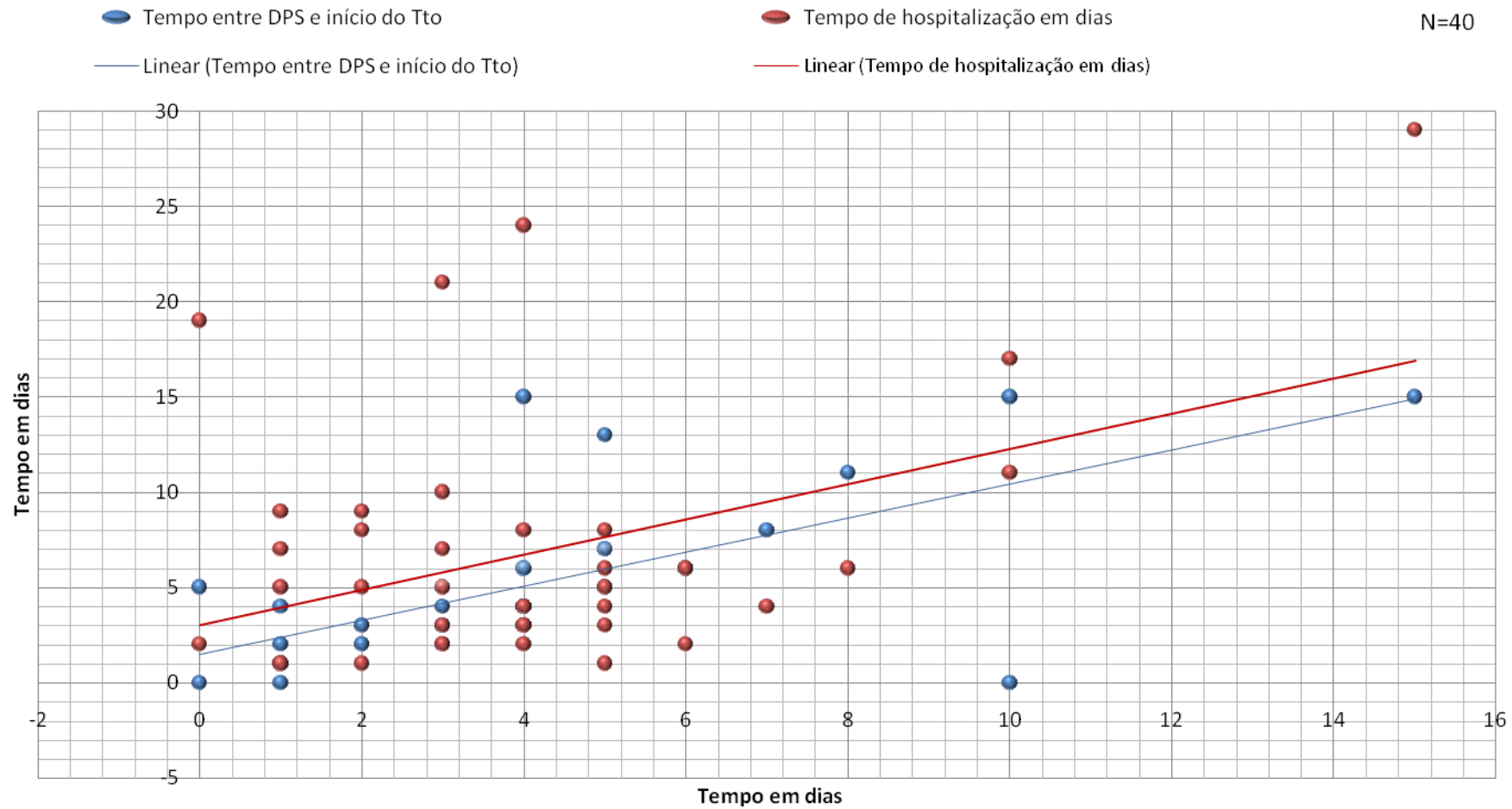
*DPS – Data dos primeiros sintomas / 1º ATT – Data do primeiro atendimento (ambulatorial ou hospitalar) / ADM – Data da Admissão hospitalar / TAMIFLU – Data do início do tratamento com TAMIFLU / DIAGN. LAB. – Data do diagnóstico laboratorial / ALTA – Alta hospitalar / UTI – Unidade de Terapia Intensiva

Figura 17. Descrição, por paciente hospitalizado por influenza A (H1N1) 2009, do tempo entre DPS - 1ºATT, 1ºATT - ADM e ADM –ALTA, 2009-2010, Ceará.



*DPS – Data dos primeiros sintomas / 1º ATT – Data do primeiro atendimento (ambulatorial ou hospitalar) / ADM – Data da Admissão hospitalar / ALTA – Alta hospitalar /

Figura 18. Dispersão dos pacientes hospitalizados em torno da média do tempo entre DPS e início do tratamento e tempo de hospitalização em dias, nos grupos que evoluíram para cura e óbito, 2009-2010, Ceará.



*DPS – Data dos primeiros sintomas / Tto– Data do início do tratamento

5.5.1. Avaliação clínica dos Casos Graves e Óbitos

Dentre os pacientes hospitalizados 72,5% (29/40) tinham algum fator associado ou co-morbidade, sendo estas: cardiopatia, imunodepressão, tabagismo, doença metabólica, etilismo, drogadição, puerpério e obesidade. Após análise bivariada entre os grupos de pacientes que evoluíram para cura e óbito, o único fator estatisticamente significativo foi a obesidade, com $P=0,000$, com risco de evoluir para óbito 5,6 vezes maior que os não obesos. Porém, foi identificado uma proporção de pneumopatas 1,2 vezes maior entre os que evoluíram para óbito do que os que evoluíram para cura. Entre os tabagistas, a chance de evoluir para óbito foi 1,5 vezes maior do que os não tabagistas, a drogadição foi fator de risco para evolução para óbito 5,5 vezes mais do que os que não usavam drogas. O puerpério e a imunodepressão são condições que trazem riscos iguais para desfecho para cura ou óbito (Tabela 9).

Os sinais e sintomas presentes nos acometidos foram: calafrio (27,5% - 11/40), dor na garganta (57,5% - 23/40), artralgia (32,5% - 13/40), mialgia (65% - 26/40), conjuntivite (2,5% - 1/40), coriza (37,5%,- 15/40), diarreia (17,5% - 7/40), cefaleia (60% - 24/40) e desconforto respiratório (95% - 38/40). Nenhum dos sinais e sintomas analisados em estatística bivariada foi significativo, quando comparados os grupos que evoluíram para cura ou para óbito (Tabela 9).

Todos os casos graves, após análise de prontuário, foram classificados em relação ao prognóstico, de acordo com a situação clínica no momento da admissão hospitalar. Pontuando na escala APACHE II, 60% (24/40) dos hospitalizados tinham score entre 0 a 8, 20% (8/40) tinham escore entre 9 a 18 e 20% (8/40) tinham escore entre 19 a 28. Sendo assim, 22,5% (9/40) dos hospitalizados tinham até 5% de risco de morte, 42,5% (17/40) tinham entre 5 e 10% de risco de morte, 25% (10/40) tinham entre 11 e 50% de risco de morte e 10% (4/40) tinham entre 50 e 63% de risco de morte. 20% (8/40) evoluíram para morte. A pontuação média dos pacientes que evoluíram para cura foi de 6,90 com desvio padrão de 4,48, enquanto que no grupo que evoluiu para óbito, a média foi de 24,62 com desvio padrão de 2,61 senda a proporção dessas medias estatisticamente significava com $P=0,000$. Com a aplicação da escala de Coma de Glasgow, na admissão, 60% (32/40) dos hospitalizados foram considerados normais, 10% (4/40) em injúria cerebral moderada e 10% (4/40) em injúria cerebral severa. Ainda na avaliação clínica do paciente na admissão, foi significante

estatisticamente a diferença entre as médias dos grupos que evoluíram para cura e óbito, da frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de O₂ em ambiente, com $P=0,038$, $0,0212$ e $0,001$, respectivamente (Tabela 10).

Considerando os exames clínicos na admissão, no grupo que evoluiu para cura a média da contagem de hemoglobina foi de 11,46 e no grupo que evoluiu para óbito foi de 8,93, com a diferença entre as médias estatisticamente significativa ($P=0,000$). A contagem de leucócitos teve uma média de 7.812 para os que evoluíram para cura e 14.701 para os que evoluíram para óbito, com um $P=0,005$ estatisticamente significativo. Outro parâmetro laboratorial que foi significativo foi o da contagem das enzimas hepáticas, TGO e TGP. Entre os acometidos que evoluíram para cura, a média do TGO foi de 33,89 e do TGP foi 27,63, enquanto que no grupo que evoluiu para óbito a média do TGO foi de 117 e do TGP foi 106,75, com $P=0,000$ e $0,001$, respectivamente. O *pH* arterial médio entre os que evoluíram para cura foi 7,39 e entre os que evoluíram para óbito teve uma média de 7,49, com $P=0,083$, não sendo estatisticamente significativo (Tabela 10).

Não houve diferença estatística entre a proporção de acometidos que fizeram uso de antiviral – Oseltamivir (Tamiflu®) e evoluíram para cura e óbito, com $P=0,364$, sendo o risco de evoluir para óbito entre os acometidos que não fizeram uso de oseltamivir 0,64 vezes maior do que os que fizeram uso da medicação. Em relação a necessidade de cuidados intensivos, todos os aspectos estudados foram significativos. Dentre os pacientes hospitalizados, 30% (12/40) necessitaram de internamento para cuidados críticos na UTI. A necessidade de ventilação mecânica (invasiva ou não) foi estatisticamente significativa com $P=0,000$. A proporção de acometidos com necessidade de uso de relaxante muscular foi 16,5 vezes maior entre os que evoluíram para óbito do que entre os que evoluíram para cura, enquanto que a necessidade de uso de droga vasopressora entre os acometidos foi 14,7 vezes maior entre os que evoluíram para óbito do que os que evoluíram para cura. Da mesma forma, a proporção dos acometidos com necessidade de traqueostomia e de hemodiálise foi 17 e 7,4 vezes maior, respectivamente, dos que evoluíram para cura, com $P=0,000$ (Tabela 11).

Tabela 9. Casos de influenza A (H1N1) 2009 em hospitalização, considerando fatores associados/Co-morbidades e Sinais e sintomas, segundo evolução, 2009-2010, Ceará.

Variáveis	Evolução		P valor	Risco Relativo	Intervalo de Confiança
	Cura	Óbito			
Fatores associados /Co-morbidades					
<i>Pneumopatia</i>	3	1	1,00	1,28	0,20 – 7,95
<i>Imunodepressão</i>	2	0	1,00	0	-
<i>Tabagismo</i>	5	2	0,61	1,57	0,39 – 6,22
<i>Doença metabólica</i>	3	1	1,00	1,28	0,20 – 7,95
<i>Etilismo</i>	3	1	1,00	1,28	0,20 – 7,95
<i>Drogadição</i>	0	1	0,20	5,57	2,84 – 10,89
<i>Puerpério</i>	1	0	1,00	0	-
<i>Obesidade</i>	2	4	0,00	5,66	1,92 – 16,69
Sinais e Sintomas					
<i>Calafrio</i>	9	2	1,00	0,87	0,20 – 3,71
<i>Dor na garganta</i>	18	5	1,00	1,23	0,34 – 4,46
<i>Artralgia</i>	8	5	0,08	3,46	0,97 – 12,31
<i>Mialgia</i>	22	4	0,41	0,53	0,15 – 1,83
<i>Conjuntivite</i>	1	0	1,00	0	-
<i>Coriza</i>	11	4	0,44	1,66	0,48 – 5,69
<i>Diarréia</i>	7	0	0,30	0	-
<i>Cefaléia</i>	19	5	1,00	1,11	0,30 – 4,01
<i>Desconforto respiratório</i>	30	8	1,00	0	-

Tabela 10. Aspectos clínicos e laboratoriais entre os acometidos hospitalizados por influenza A (H1N1) 2009, por evolução, 2009-2010, Ceará.

Parâmetro	Evolução para cura		Evolução para óbito		P valor
	Média	D. P.*	Média	D. P.	
Exame clínico e físico					
<i>Temperatura corpórea °C</i>	37,6	1,02	38,1	1,23	0,23
<i>Frequência cardíaca (bpm)*</i>	103	14	118	19	0,03
<i>Frequência resp. (mrpm)*</i>	27,9	9,04	38,2	18	0,02
<i>Pontuação - Glasgow</i>	14,96	0,17	6,87	3,79	0,00
<i>Pontuação - APACHE II</i>	6,90	4,48	24,62	2,61	0,00
<i>Saturação de O₂ (Sa O₂)</i>	92,04	12,04	72,5	9,8	0,00
Análise laboratorial					
<i>Hemoglobina</i>	11,46	2,15	8,93	0,77	0,00
<i>Leucócitos</i>	7.812	2.828	14.701	5.688	0,00
<i>Plaquetas</i>	213.000	67.000	182.000	101.000	0,25
<i>Neutrófilos</i>	5.093	2.331	7.401	3.529	0,17
<i>Linfócitos</i>	2.339	1.361	2.877	1.213	0,45
<i>Creatinina sérica</i>	0,74	0,26	0,65	0,14	0,21
<i>TGO</i>	33,89	50,66	117	96,37	0,00
<i>TGP</i>	27,63	29,93	106,75	69,65	0,00
<i>Bilirrubina direta</i>	0,1466	0,056	0,1385	0,056	0,90
<i>Bilirrubina indireta</i>	0,3533	0,1844	0,2357	0,7360	0,30
<i>Uréia</i>	25,2	18,44	29,5	12,75	0,24
<i>pH arterial</i>	7,39	0,10	7,49	0,10	0,08
<i>Sódio sérico</i>	137,53	4,15	138,35	5,54	0,97
<i>Potássio sérico</i>	3,81	0,47	3,61	1,01	0,13

*D.P. – Desvio Padrão / I.C. – Intervalo de confiança / bpm – batimentos por minuto / mrpm – movimentos respiratórios por minuto

Tabela 11. Cuidados intensivos entre acometidos que foram hospitalizados por A (H1N1) 2009, 2009-2010, Ceará.

Variáveis	Evolução		P valor	Risco Relativo	Intervalo de Confiança
	Cura	Óbito			
Internação na UTI					
<i>Sim</i>	4	8	0,000	-	-
<i>Não</i>	28	0			
Tipo de ventilação					
<i>Sim</i>			0,000	-	-
<i>Invasiva</i>	0	8			
<i>Não invasiva</i>	21	0			
<i>Não</i>	11	0			
Droga vasopressora					
<i>Sim</i>	1	7	0,000	14,7	2,96 – 12,82
<i>Não</i>	31	1			
Relaxante muscular					
<i>Sim</i>	3	8	0,000	16,5	4,30 – 63,21
<i>Não</i>	29	0			
Traqueostomia					
<i>Sim</i>	2	6	0,000	17	4,43 – 65,21
<i>Não</i>	30	2			
Hemodiálise					
<i>Sim</i>	0	3	0,006	7,4	3,27 – 16,72
<i>Não</i>	32	5			
Uso de Oseltamivir					
<i>Sim</i>	31	7	0,364	0,36	0,07 – 1,71
<i>Não</i>	1	1			

5.5.2 Análise das Gestantes hospitalizadas por influenza A (H1N1) 2009

Dentre os pacientes acometidos por influenza A (H1N1) 2009 que necessitaram de hospitalização, 80% (32/40) era do sexo feminino e destas, 93,7% (30/32) estavam na idade fértil (10 a 49 anos). Deste grupo, 50% (15/30) eram gestantes e 20% (3/15) das gestantes evoluíram para óbito.

Em análise bivariada entre sexo (se mulher) e o fato de ser gestante, a proporção de gestantes entre os acometidos hospitalizados que evoluíram para óbito foi 1,7 vezes maior que entre os que evoluíram para cura. Porém, a diferença entre essas proporções não foi significativa estatisticamente ($p=0,645$). A média da idade gestacional entre as acometidas hospitalizadas, que evoluíram para cura, foi de 27 semanas, enquanto que entre as que evoluíram para óbito foi de 29 semanas. Neste aspecto, não houve diferença estatística entre essas proporções nos grupos que evoluíram para cura e para óbito com um $p=0,562$. Também não foi significativo ao analisarmos o trimestre da gestação, com $p=0,185$.

O número da gestação atual também não teve diferença estatística significante entre os grupos que evoluíram para cura ou óbito ($p=0,418$). Já a resolução da gravidez no momento crítico da doença foi estatisticamente significativo entre os grupos que evoluíram para cura e óbito, com $p=0,022$. O tratamento utilizado relativo à gestação, como cesárea programada, cesárea de urgência, indução de aborto e tocólise, também foi significativo ($p=0,004$) se considerando os grupos que evoluíram para cura ou óbito. Em 13,3% (2/15) dos casos, houve parto com feto viável, em 20% dos casos (3/15) houve o parto, porém com feto inviável e em 66% dos casos a gravidez prosseguiu (Tabela 12 e 13).

Tabela 12. Pacientes do sexo feminino, segundo evolução da doença por influenza A (H1N1) 2009, se gestante, evolução da gravidez, 2009-2010, Ceará.

Variáveis	Evolução		P valor	Risco Relativo	Intervalo de Confiança
	Cura	Óbito			
Gestante					
<i>Sim</i>	12	3	0,64	1,7	0,32 - 8,84
<i>Não</i>	15	2			
Evolução da Gestação (Parto)					
<i>Sim</i>	2	3	0,02	3,7	0,03 – 1,10
<i>Não</i>	10	0			
Tratamento (Gestação)					
<i>Cesárea programada</i>	2	0	0,00	-	-
<i>Cesárea de urgência</i>	0	2			
<i>Indução do aborto</i>	0	1			
<i>Tocólise</i>	10	0			
Idade Gestacional					
<i>1º trimestre</i>	0	0	0,18	-	-
<i>2º trimestre</i>	6	3			
<i>3º trimestre</i>	6	0			
Ventilação mecânica (invasiva e não invasiva)					
<i>Sim</i>	0	3	0,00	-	-
<i>Não</i>	12	0			
Glasgow					
<i>Normal</i>	12	0	0,00	-	-
<i>Injúria cerebral moderada</i>	0	1			
<i>Injúria cerebral severa</i>	0	2			

Tabela 13. Sumário clínico de todas as 15 gestantes hospitalizadas por influenza A (H1N1) 2009, 2009-2010, Ceará.

<i>Idade</i>	<i>IG*</i>	<i>GLASGOW</i>	Risco de Morte	Tempo DPS* e 1º ATT*	Tempo DPS e ADM*	Tempo DPS e Tamiflu*	Tempo de Hosp.*	Tratamento	Sat O² em resp. ambiente na ADM	Tipo de Ventilação	Evolução
19	38	Normal	7,6%	3	3	3	5	Cesárea	98%	Não utilizou	Cura
36	32	Injúria Cerebral Moderada	63,9%	3	3	5	21	Cesárea de Urgência	50%	Invasiva	Óbito
24	28	Injúria Cerebral Severa	63,9%	4	7	15	24	Indução do Aborto	78%	Invasiva	Óbito
25	28	Injúria Cerebral Severa	53,3%	10	16	15	11	Cesárea de Urgência	75%	Invasiva	Óbito
20	37	Normal	16,5%	3	5	3	2	Tocólise	96%	Não utilizou	Cura
37	24	Normal	4,4%	5	5	5	3	Tocólise	98%	Não utilizou	Cura
27	25	Normal	7,6%	3	4	4	2	Tocólise	95%	Não utilizou	Cura
18	23	Normal	8,7%	3	3	3	10	Tocólise	99%	Não utilizou	Cura
25	37	Normal	4,4%	4	4	4	8	Cesárea	92%	Não-invasiva	Cura
36	18	Normal	6,7%	5	7	7	6	Tocólise	93%	Não-invasiva	Cura
16	30	Normal	2,9%	1	1	1	1	Tocólise	94%	Não-invasiva	Cura
24	19	Normal	5,8%	4	4	4	3	Tocólise	92%	Não-invasiva	Cura
30	33	Normal	4,4%	4	4	4	2	Tocólise	93%	Não-invasiva	Cura
17	20	Normal	8,7%	2	3	3	3	Tocólise	90%	Não-invasiva	Cura
17	23	Normal	5,1%	4	6	6	9	Tocólise	96%	Não-invasiva	Cura

*IG- Idade gestacional / Hosp. – Hospitalização DPS – Data dos primeiros sintomas / 1º ATT – Data do primeiro atendimento (ambulatorial ou hospitalar) / ADM – Data da Admissão hospitalar / TAMIFLU – Data do início do tratamento com TAMIFLU / DIAGN. / resp. - respiração

6. DISCUSSÃO

Em março de 1918, uma grave epidemia de influenza espalhou-se pelo mundo, iniciando-se simultaneamente nos EUA e Europa e matando cerca de quarenta milhões de pessoas, tornando-se o mais catastrófico evento médico na história da humanidade (WHO, 2005). Desde então, os sistemas de vigilância sentinela do vírus da influenza têm detectado mudanças nas cepas epidêmicas de vírus A, cada 1 a 2 anos. Nestes 91 anos, duas pandemias de vírus A foram detectadas: em 1957 (H2N2) e 1968 (H3N2), embora com taxas de mortalidade bem menores (KAMPS e cols, 2006; MORENS e cols, 2009; ZIMMER e cols, 2009). Em 2009, esse mesmo sistema de vigilância identificou um novo vírus A, e um incremento nas hospitalizações por doença respiratória grave no México declarou a eclosão de uma pandemia de influenza, alertada pelas autoridades sanitárias (REAL-TIME, 2009). O vírus da influenza A (H1N1) 2009 foi a causa mais comum da gripe em seres humanos em 2009 (KARKIT e cols, 2012).

O presente estudo traz importantes informações epidemiológicas e clínicas acerca da pandemia de influenza A (H1N1) 2009 no Ceará, estado da região Nordeste do Brasil, região de clima semi-árido e sem a ocorrência bem definida das quatro estações climáticas do ano. Neste cenário, a pandemia se caracterizou por incidir sobre uma população jovem, corroborando dados mundiais e nacionais que demonstram uma maior frequência em pacientes menores de 50 anos (ENSERINK, 2009; HUI e cols, 2010; LENZI e cols, 2011), em contraste com a gripe sazonal que ocorre com maior gravidade entre pessoas acima de 65 anos (BAUTISTA e cols, 2010).

No Brasil, considerando o ano de 2009, 63,5% e 62,1% dos casos confirmados nas fases de contenção e mitigação, respectivamente, foram em menores de 30 anos (A-BRASIL, 2010). A idade média na presente análise foi semelhante à encontrada no Canadá e em alguns países da Europa. Nos Estados Unidos essa proporção foi de 84,1% e 60% possuíam 18 anos ou menos, enquanto que no México foi de 78,7% (FAJARDO-DOLCI e cols, 2009). Em relação ao gênero, os dados aqui apresentados acompanham os observados em outros trabalhos nos quais não houve diferença significativa de ocorrência entre os gêneros (LENZI e cols, 2011; LOUIE e cols, 2009; CUGINI e cols, 2010).

Na fase de contenção, a grande maioria dos casos notificados na presente casuística ocorreu em indivíduos brancos e/ou com ensino superior. Já na fase de mitigação os

casos concentraram-se, em sua maioria, em indivíduos com até o ensino médio completo e/ou pardos. Uma justificativa para este achado estaria no fato de, no início da pandemia, a transmissão do vírus ter se dado principalmente entre indivíduos com maior poder aquisitivo e com maior possibilidade de contato com o vírus em regiões mundiais em que já havia a circulação declarada do novo vírus, ou de pessoas que tiveram contato direto com esses viajantes. Em estudo avaliando casos do Estado do Paraná, Região Sul, não se observou maior ocorrência de influenza A (H1N1) 2009 sobre uma determinada etnia (LENZI e cols, 2011).

Em termos de distribuição geográfica, a quase totalidade dos casos de influenza A (H1N1) 2009 no Estado do Ceará foi de indivíduos residentes na capital, Fortaleza. Dados do Ministério da Saúde dão conta de que as 26 capitais de Estado foram responsáveis por 60,75% das notificações na fase de mitigação, enquanto que na fase de contenção foram 48,37% (BRASIL, 2011). Esses dados confirmam que as capitais foram os principais municípios notificantes, mas não sugerem que não houve um processo de interiorização dos casos, pois muitos dos casos graves foram notificados após serem referenciados dos municípios de menor porte para as capitais. O fato de só serem notificados casos espaçados e graves nos municípios de pequeno porte pôde evidenciar a circulação epidêmica do vírus na comunidade no período da pandemia. A estrutura dos grandes centros populacionais é maior que nos municípios de pequeno porte também no que diz respeito à capacidade de resposta a eventos inusitados em saúde pública e na detecção de casos suspeitos de influenza em epidemias-pandemias.

Em termos de manifestações clínicas, os sintomas apresentados pelos casos confirmados com infecção por H1N1 pandêmico se assemelham aos encontrados em outros estudos (CDC, 2009; HILLYARD, 2009; LOUIE e cols, 2009; CUGINI e cols, 2010), com ocorrência de febre, tosse, mialgia, artralgia e coriza.

Quanto à evolução dos casos, na fase de mitigação a proporção de hospitalizados foi cerca três vezes maior que na fase de contenção. Os autores sugerem que este achado foi devido à mudança de definição de caso elaborada pelo Ministério da Saúde a partir da semana 29 de 2010 (BRASIL, 2010B). Nos Estados Unidos, quase 10% dos casos confirmados de influenza A (H1N1) 2009 foram hospitalizados, e no México, 20% dos pacientes hospitalizados por pneumonia em um hospital especializado em doenças respiratórias confirmou a existência do novo vírus (MORETI e cols, 2011). Estas duas características são diferentes do comportamento normal da gripe sazonal e são semelhantes ao observado na pandemia de gripe de 1918, onde se observou um maior número de doença respiratória grave

em indivíduos jovens de diferentes países (PEREZ-PADILLA e cols, 2009; KARLAS e cols, 2010). As taxas de hospitalização durante a pandemia de 2009 variaram muito de acordo com a cidade. Mundialmente, as taxas de hospitalização foram maiores para as crianças menores de 5 anos, especialmente aquelas com idade inferior a um ano, e menores para pessoas com 65 anos de idade ou mais (LOUIE e cols, 2009; KÖNIG e cols, 2011).

Aproximadamente 50% dos pacientes com infecção pelo vírus (H1N1) 2009 que foram hospitalizados ou morreram não relatavam qualquer comorbidade (LOUIE e cols, 2009; PRESANIS e cols, 2009). Na fase de contenção, essa proporção foi bem maior, chegando a dois terços, enquanto que na fase de mitigação a não referência de comorbidades se aproximou com o encontrado mundialmente, cerca de um quarto.

Mulheres grávidas (especialmente as do segundo ou terceiro trimestre), puérperas, e os pacientes com imunossupressão ou doenças neurológicas também foram representados entre aqueles que evoluíram com maior gravidade (LOUIE e cols, 2009; JAIN e cols, 2009; MASHONGANYIKA e cols, 2009). JAMIESON e cols. (2009) sugeriram haver risco particularmente aumentado de morte entre mulheres infectadas durante o terceiro trimestre (LOUIE e cols, 2010).

A mortalidade por Influenza A (H1N1) 2009 no período pandêmico foi de 0,05/100 mil habitantes, de acordo com a população estimada para o Ceará segundo IBGE (JAMIESON e cols, 2009), assemelhando-se a mortalidade encontrada em estados do Nordeste do país como Sergipe, Paraíba e Piauí, e sendo inferior ao apresentado no Brasil (0,44/100 mil habitantes) e nos estados das regiões Sudeste e Sul, como Paraná (1,79/100 mil habitantes), Rio Grande do Sul (1,36/100 mil habitantes) e Rio de Janeiro (0,74/100 mil habitantes) (BRASIL, 2011).

A taxa de letalidade mundial foi inferior a 0,05% e a ampla gama de estimativas (0,0004 a 1,47%) reflete a incerteza sobre a averiguação de casos e do número de infecções (CDC, 2011). A taxa de letalidade por doença sintomática foi estimada em 0,048% nos Estados Unidos (LOUIE e cols, 2009), 0,19% no Brasil, com a mesma estimativa para o Ceará. A maior letalidade estimada no País foi no Mato Grosso do Sul com 0,64% e a menor foi no Acre com 0,02% (BRASIL, 2010B). A estimativa da taxa de letalidade na Índia foi de 3,7% até o fim do ano de 2009, com 967 mortes para 26.039 infecções confirmadas (KARKIT e cols, 2012), sendo esta superior a todas outras citadas anteriormente.

6.1 Análise dos casos graves e óbitos

Embora seja reconhecido que o vírus A (H1N1) 2009 provoca uma doença semelhante à gripe sazonal na maioria dos pacientes, pequena proporção evolui para a forma grave da doença, necessitando de tratamento hospitalar e cuidados intensivos. No estudo, dos 143 pacientes com infecção confirmada por exame laboratorial, 40 (28%) necessitaram de hospitalização e destes, 12 (30%) necessitaram de cuidados intensivos (UTI). Foram revisados os dados dos 40 pacientes acometidos por Influenza A (H1N1) 2009, que foram internados em hospitais do Ceará e os resultados trazem dados semelhantes ao encontrado na literatura nacional e internacional, porém algumas vezes são conflitantes (KARKIT e cols, 2012; DENHOLM e cols, 2010; LENZI, 2011; KUMAR e cols, 2009), o que é esperado, pois a dinâmica da influenza é caracterizada não apenas pela da estirpe viral que circula, mas também, por aspectos relacionados aos indivíduos acometidos, imunidade da população, acesso ao serviço e tratamento de saúde, hábitos de vida, cultura e mitos, condições do ambiente, fatores climáticos, etc, interferindo na forma de acometimento da doença nas comunidades, nas taxas de transmissão e gravidade da doença. Assim, a poluição ambiental, o adensamento populacional, e co-sazonalidade com outros agentes infecciosos são exemplos de fatores não considerados neste estudo e que possam de alguma forma ter influenciado na epidemiologia da influenza no nosso Estado, se comparado com outras comunidades (SLOAN, MOORE e HARTERT, 2011).

A baixa escolaridade e o fato de ser branco, foram considerados fatores de risco para evolução para óbito. A análise dos internamentos segundo a escolaridade revelou que os pacientes analfabetos, comparados aos que apresentavam algum nível de escolaridade, apresentaram uma proporção de internamento significativamente maior. O nosso estudo, em concordância com LENZI (2010), concluiu que a relação entre o nível de escolaridade e a gravidade da doença pode ser associada à classe social do indivíduo, sugerindo que os hábitos, as condições de vida e o conhecimento sobre a doença apresentam uma relação com a gravidade clínica da infecção. Porém, no mesmo estudo, em relação à etnia, os resultados sugerem que pacientes negros e indígenas apresentaram maiores percentuais de internamentos, ao contrário dos pacientes brancos, que apresentaram percentual significativamente menor.

No grupo de pacientes internados em hospitais no México, com infecção por influenza A (H1N1) 2009, a internação na UTI foi necessária apenas em 6,5% (DOMÍNGUEZ-CHERIT e cols, 2009). Na Austrália e na Índia, a necessidade de internação na UTI pelos pacientes hospitalizados com infecção pelo vírus A (H1N1) foi de 26,8% e 22,6%, respectivamente (KARKIT e cols, 2012; DENHOLM e cols, 2010), percentuais ainda menores que os encontrados no Ceará. A letalidade no presente estudo entre os hospitalizados foi de 20% e entre os pacientes internados na UTI foi de 66%, maior que a letalidade encontrada entre os pacientes internados em UTIs na Índia, com 41,5% (KARKIT e cols, 2012). Nos primeiros relatórios de 18 pacientes, em Cidade do México, admitidos à UTI, com infecção grave por (H1N1) 2009, a letalidade foi de 58,3% (PEREZ-PADILLA e cols, 2009), próxima a encontrada em nosso estudo. Um relatório sobre pacientes internados em UTI para tratamento da forma grave da infecção por influenza A (H1N1) 2009, na Argentina, evidenciou uma letalidade de 46% (ESTENSSORO e cols, 2010). No entanto, os relatórios mais recentes dos EUA, Canadá e Austrália têm mostrado taxas de letalidade mais baixas, entre 11% e 17,3% (KUMAR e cols, 2009; LOUIE e cols, 2009; WEBB e cols, 2010).

A redução da letalidade ao longo do tempo, tanto em Países desenvolvidos com em Países em desenvolvimento, reflete, provavelmente, um melhor entendimento do processo da doença, bem como a identificação e tratamento precoce da doença. Apesar de não ser determinado em nosso estudo, observou-se que a sobrevivência tendera a ser melhor com o passar do tempo e com a maior compreensão da doença, principalmente em grupos específicos, como o das gestantes. A primeira gestante internada na UTI evoluiu para óbito, juntamente com o feto. A segunda gestante hospitalizada na UTI evoluiu para óbito, porém em RN nasceu viável devido antecipação do parto. A terceira gestante evoluiu para cura, juntamente com seu RN. A internação em hospital especializado em tratamento de doenças infecciosas, talvez tenha sido determinante na redução dessa letalidade. Em estudo similar, no Paraná, municípios com as menores taxas de hospitalização, apresentaram maiores taxas de letalidade entre os municípios que registraram óbitos (KARKIT e cols, 2012).

A pontuação APACHE-II indicou um risco de morte de 50 a 63% em 10% dos hospitalizados, sendo, a proporção das médias dos escores obtidos, em análise bivariada, altamente significativa. A escala demonstrou ser um bom indicador de mortalidade. Em estudos recentes, esta pontuação também foi considerada uma boa indicação do risco de mortalidade (KAUFMAN e cols, 2009; ROTHBERG e HAESSLER, 2010).

Dados nacionais mostraram resultados semelhantes (BRASIL, 2010a) ao nosso em relação a idade dos pacientes admitidos em unidades hospitalares que, embora fossem jovens (mediana de idade de 26 anos), foi comum a existência de comorbidades. A obesidade foi descrita como um dos fatores de risco mais importantes para as formas graves da doença por influenza A (H1N1) 2009 em alguns estudos (NASSAR JÚNIOR e cols, 2010; SARACENI e cols, 2010). No presente estudo, 15% dos pacientes internados eram obesos, proporção esta que é 1,5 a 2 vezes maior que a encontrada na população brasileira (HUI, LEE e SHAN, 2010). De forma geral, a proporção de pacientes obesos admitidos na UTI com quadros complicados da infecção por influenza A (H1N1) 2009 foi maior que a proporção da população geral em diversos estudos (RELLO e cols, 2010; MILLER e cols, 2010; DUARTE e cols, 2009). O motivo para a maior morbidade dos pacientes obesos ainda não está clara, mas talvez envolva alterações da mecânica respiratória, a coexistência de doenças cardiovasculares e metabólicas ou problemas no tratamento destes pacientes (CDC, 2009). MORGAN e cols (2009), analisando as mortes por influenza A (H1N1) 2009 nos EUA, encontrou aumento do risco de morte de pacientes com obesidade mórbida, mas não para qualquer tipo de obesidade. Infelizmente, no nosso estudo não foi possível classificar o grau da obesidade dos pacientes hospitalizados pois não existiam dados disponíveis para cálculo do índice de massa corporal, porém, este foi o único fator de risco ou comorbidade com significância estatística quando comparados grupos que evoluíram para cura e óbito. Carneiro e cols (2010), em análise da primeira onda da pandemia, ressaltam que os dados encontrados referentes aos obesos e gestantes devem ser analisados com cuidado, pois tais populações podem ser mais suscetíveis à SRAG por qualquer outro agente infeccioso que cause infecção respiratória.

Enquanto a gestação é considerada fator de risco para complicação da doença e fortemente relacionada à maior mortalidade (JAMIESON e cols, 2009; SISTON e cols, 2010), no nosso estudo, o fato de estar grávida não foi estatisticamente significante quando em análise bivariada, para o desfecho cura ou óbito, em pacientes hospitalizados. A gestação, especialmente no terceiro trimestre, é um fator de risco para complicações respiratórias (JAMIESON e cols, 2009b), porém, a idade gestacional também não foi significativa. Corroborando com o estudo de Lenzi e cols, 2011, a gestação apresentou-se como um fator de risco isolado para a admissão. Em acordo com os nossos achados, resultados de um estudo na Índia, pesquisadores encontraram que, das internações em UTI por influenza A (H1N1) 2009, a letalidade não diferiu significativamente entre as puérperas (52,6%), gestantes (54,8%) e

pacientes não grávidas (48,3%). Em vários estudos Norte Americanos, a letalidade entre as mulheres grávidas com infecção por influenza A H1N1 (2009), foi de 11-25% (CDC, 2009; CREANGA, 2009; ANZIC, 2009). Nosso estudo corrobora com mais um estudo, direcionado a mulheres acometidas por influenza A (H1N1) 2009, realizado no Rio de Janeiro, concluiu que os resultados obtidos não trouxeram evidência suficiente para a associação entre gravidez, influenza e pior prognóstico, uma vez que o risco de uma gestante evoluir para o óbito em um episódio de influenza A (H1N1) 2009 variou entre uma redução de 78% até um aumento de 1,3 vezes, quando comparada a uma mulher não grávida em idade fértil (SARACENI, 2010).

Segundo os dados publicados até o momento, a principal causa que levou à admissão dos pacientes foi a insuficiência respiratória aguda, caracterizada por intenso desconforto respiratório e baixas saturações sanguíneas de O₂ em respiração ambiente. A SRAG causada pelo vírus influenza A (H1N1) 2009 foi um marco para profissionais de medicina intensiva, principalmente relacionada à assistência ventilatória. É uma patologia com novas características clínicas, com desconforto respiratório de instalação rápida, com infiltração de ambos os campos pulmonares, cursando com hipoxemia severa e mortalidade elevada. Diversos estudos descritivos mostram a variabilidade de apresentações clínicas, alterações laboratoriais e curso clínico imprevisível (CARNEIRO, TRENCH, WAIB, LOPES e MOTTA, 2010). No nosso estudo, a proporção de pacientes que necessitou de ventilação mecânica foi baixa (20%), em oposição à estudos realizados no Chile, Espanha, Austrália, Estados Unidos, Canadá e México, onde essa proporção variou entre 40 a 68% (JAIN e cols, 2009; WEBB e cols, 2009; KUMAR e cols, 2009; DOMÍNGUEZ-CHERIT e cols, 2009; RELLO e cols, 2009; UGARTE, ARANCIBIA, e SOTO, 2010; DUARTE e cols, 2009). Porém, nosso estudo corrobora com um estudo realizado em São Paulo, no qual essa proporção foi de 22,5% dos hospitalizados (NASSAR JÚNIOR e cols, 2010). A necessidade de ventilação mecânica invasiva também foi considerada um fator preditivo de óbito, pois 100% dos pacientes que utilizaram ventilação mecânica invasiva evoluíram para óbito e em análise bivariada para desfecho cura-óbito teve um $p=0,000$, altamente significativo.

Muitos pacientes evoluíram para choque hemodinâmico, com necessidade de drogas vasoativas e insuficiência renal aguda, por vezes com necessidade de terapia dialítica de substituição (CARNEIRO e cols, 2010). Em nosso estudo, a realização de hemodiálise foi necessária para 20% dos hospitalizados, entre esses pacientes os riscos de evolução para óbito foram 7,4 vezes maior que entre os pacientes que não necessitaram de hemodiálise,

comprovando a gravidade da clínica do paciente em falência renal. O uso de drogas vasoativas, também relacionado ao choque hemodinâmico, foi considerado risco para óbito, sendo 14 vezes maior entre os hospitalizados.

Não foi possível estabelecer associação benéfica com o uso do oseltamivir, entre os pacientes hospitalizados com a forma agravada da doença. Achado este encontrado em um estudo no Rio de Janeiro (SARACENI e cols, 2010), repetindo-se ao nosso. Ainda, em relação ao tratamento, observou-se que o tempo médio para iniciar a terapia após o início dos sintomas foi maior nos pacientes que necessitaram internação na UTI e que evoluíram para óbito, ou seja, o atraso da terapia antiviral pode impactar na gravidade da doença e na mortalidade dos pacientes com influenza A (H1N1) 2009, concordando com os resultados de outros estudos realizados na população brasileira (LENZI e cols, 2011), em Nova York (LEE e cols, 2010) e na Sérvia (MIKIĆ e cols, 2011). Infelizmente, muitos pacientes tiveram um atraso no início do tratamento (BAUTISTA, 2010; JAIN e cols, 2009; LEE e cols, 2010), o que pode ter elevado a mortalidade entre os acometidos por influenza A (H1N1) 2009.

O tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento, sendo este ambulatorial ou hospitalar, também foi impactante para evolução agravada da doença e óbito. O tempo médio, em dias, pela busca de atendimento médico, entre os que evoluíram para óbito foi de sete dias, variando entre três e quinze dias. Conseqüentemente, o tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar também foi retardado, sendo considerado como fator agravante para que complicações se desenvolvessem no curso da infecção. Em nenhum estudo na literatura este critério foi citado, portanto, não há parâmetros para comparações. Porém, no nosso estudo estes fatores foram relevantes. A demora na busca por atendimento de médico pode ser reflexo de dificuldades no acesso ao serviço de saúde.

7. CONCLUSÕES

A análise dos dados do presente estudo permitiu conhecimento aprofundado acerca do padrão de morbi-mortalidade causado pela pandemia de influenza A (H1N1) 2009 no Estado do Ceará. O estudo sugere que a pandemia de influenza A (H1N1) 2009 nesta região do Brasil teve magnitude menor se comparado a outros estados de outras regiões do país, com baixa incidência, porém altas taxas de letalidade em pacientes internados em UTI.

Este estudo evidenciou que a evolução temporal da pandemia deu-se em três pequenas ondas, uma na fase de contenção, com pequeno percentual de confirmações, sendo as duas segundas ondas na fase de mitigação, com maior número de casos notificados e confirmados, considerando ainda, a mudança na definição de caso suspeito e para investigação laboratorial, pelo Ministério da Saúde, concomitante com a mudança de fases da pandemia.

A primeira fase da pandemia, contenção, foi caracterizada por casos leves, com resolução rápida e ligados à pacientes com viagens recentes às áreas com ocorrência de casos. Na segunda fase da pandemia, mitigação, foram registrados casos com maior gravidade, maior taxa de hospitalização, a totalidade de pacientes que necessitaram de cuidados intensivos (UTI) e todos os pacientes que evoluíram para óbito.

Após análise dos casos com evolução para óbito foram relevantes, com impacto negativo, aspectos relacionados à procura por assistência médica - tempo entre a data dos primeiros sintomas e o primeiro atendimento / tempo entre os primeiros sintomas e a data da admissão hospitalar / tempo de hospitalização - que em grande parte dos casos graves se deu de forma tardia. O início da terapia antiviral de forma retardada foi considerado fator para agravamento da doença. A obesidade foi a única comorbidade, na nossa população, significativa para o agravamento da doença. O uso de ventilação mecânica invasiva foi considerado forte fator preditivo de evolução para óbito. Os únicos fatores que não estavam relacionadas à clínica do paciente e que foram significativos para a evolução para óbito foi a baixa escolaridade. A hospitalização em unidades de saúde com serviço especializado em infectologia representou um fato de proteção para os acometidos pela forma grave da doença.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR, R V. Pandemia de gripe: Sinaloa, 1918-1919. *Elementos*, n.47, p.37-43. Disponível em: <http://www.elementos.buap.mx/num47/htm/37.htm> Acesso em: 18 out. 2011]. 2002.

AGUIAR RW, MENDES PA, RODRIGUES DFA, OLIVEIRA FILHO EA. Influenza A (H1N1): posicionamento e recomendações das entidades médicas do RS. *Revista da AMRIGS*, 2009; 53 (3): 323.

ALFRED CROSBY, *The America's forgotten pandemic: The influenza of 1918*, 2ª ed., Cambridge, **Cambridge University Press**, 1999

ALIJA, F. J. R. La gripe. *Revista Médica de Homeopatia*, v. 2, n. 3, p.127-136, 2009.

ANDRADE, H R; FREITAS, G. **Gripe**. Ministério da Saúde/Direção Geral da Saúde (DGS), 2002. Disponível em: <<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i007777.pdf>>

ANDRADE, H R.; DINIZ, A; FROES, F. *Gripe*. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Direção Geral da Saúde - Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: www.dgs.pt

ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c1279.

BARRETT PN, PORTSMOUTH D, EHRLICH HJ. Developing cell culture derived pandemic vaccines. *Curr Opin Mol Ther*, 2010; 12 (1): 21-30.

BAUTISTA E, CHOTPITAYASUNONDH T, GAO Z, HARPER SA, SHAW M, UYEKI TM, ZAKI SR, HAYDEN FG, HUI DS, KETTNER JD, KUMAR A, LIM M, SHINDO N, PENN

C, NICHOLSON KG. **Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.** N Engl J Med, 2010; 362 (18): 1708-19.

BEBY-DEFAUX, A.; GIRAUDEAU, G.; BOUGUERMOUTH, S.; AGIUS, G. **La grippe humaine: aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique.** Médecine et maladies infectieuses, v. 33, n.3, p. 134-142, 2003.

BESSELAAR TG, BOTHA L, MCANERNEY JM, SCHOUB BD. Antigenic and molecular analysis of influenza A (H3N2) virus strains isolated from a localised influenza outbreak in South Africa in 2003. US National Library of Medicine National Institutes of Health – PubMed. J Med Virol. 2004 May;73(1):71-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042651>

BERTUCCI, L M. **Influenza, a medicina enferma:** ciência e praticas de cura na época da gripe espanhola em São Paulo. 2002. Tese (Doutorado em História) – Programa de Pós-Graduação em História, Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002. Disponível em: <http://libdigi.unicamp.br/document/?code=vtls000237824>

BERTUCCI, L M, Conselhos ao povo, educação contra a influenza de 1918. *Cadernos Cedes*, v. 23, n. 59, p. 103-17. 2003

BERTUCCI, L Entre doutores e para os leigos: fragmentos do discurso médico na influenza de 1918. **Hist. ciênc. saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v.12, n.1, p.143-157, jan.- abr. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v12n1/07.pdf>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Grupo Executivo Interministerial. **Plano de Contingência do Brasil para o enfrentamento de uma Pandemia de Influenza.** Versão Preliminar – Parte I. Brasília, 2005.

A - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 8ª ed., Caderno 1, p.1. Brasília – DF, 2009.

B - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de manejo clínico e vigilância epidemiológica da influenza**. Brasília: Ministério da Saúde; 2009

A- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância em Saúde: Panoramas, conjuntura, cartografias: gestão 2009-2010**. 376p. : il. – (Série C. Projetos, Programas e Relatórios). Brasília, 2010.

B - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **NOTA TÉCNICA N.º 15/2010/COVER/CGDT/DEVEP/SVS/MS** – Assunto: “A Organização Mundial da Saúde (OMS) decreta em 10/08/2010 o início da fase pós-pandêmica do vírus Influenza Pandêmica (H1N1) 2009.” Brasília, 2010.

C - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **NOTA DA CAMPANHA NACIONAL DE VACINAÇÃO CONTRA INFLUENZA - 2010** –Brasília, 2010.

D - BRASIL, Ministério da Saúde. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 - Análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. Boletim Epidemiológico Eletrônico [Internet]. 2010 [Cited March 2010]; 10:[21p.]. Available from http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano10_n01_influenza_pandh1n1_br.pdf

BRASIL, Ministério da Saúde do. PORTARIA N° 369, DE 5 DE MARÇO DE 2012 – Implantação e Implementação das Unidades Sentinelas de Vigilância da Influenza no Ceará.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **NOTA DA CAMPANHA NACIONAL DE VACINAÇÃO CONTRA INFLUENZA - 2013** –Brasília, 2013.

BUESCHER, E.L; SMITH, T.H; ZACHARY, I.H. La experiencia con la influenza de Hong Kong en Zonas Tropicales. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)**, v. 68, n. 3, p. 215-222, mar. 1970.

CANALS L. MAURICIO. Análisis comparado de lá dinámica epidemiológica de La influenza A (H1N1) no Chile. **Rev. méd. Chile**, Santiago, v. 138 , n.9, sept. 2010. Disponível em http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9887201000900016&Ing=es&nrm=iso>. Acesso em 07 fev. 2011. doi: 10.4067/ S0034-98872010000900016

CARNEIRO M, TRENCH F.J.P., WAIB L. F., LOPES F. P., MOTTA F.. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 54 (2): 206-213, abr.-jun. 2010. Disponível em: http://www.amrigs.com.br/revista/54-02/18-637_influenza.pdf Acesso em: 20 mar 2013

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Interim recommendations for clinical use of influenza diagnostics tests during the 2009-2010 influenza Season. 2009. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm Acesso em: 11 de maio de 2012.

CEARÁ, SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO. Boletim Epidemiológico da Influenza A (H1N1) 2009. 2010. Disponível no site: www.saude.ce.gov.br Acesso em: 20 jan 2011.

CHAKRAVERTY, P.; CUNNINGHAM, P.; SHEN, G. Z.; PEREIRA, M. S. Influenza in the United Kingdom, 1982-1985. *Journal of Hygiene*, v. 97, n. 2, p. 347-358, 1986.

COX, N. J.; SUBBARAO, K. Influenza. *Lancet*, London, v. 354, p. 1277-82, Oct. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520648>>. Acesso em: 13 mar. 2013.

CREANGA AA, JOHNSON TF, GRAITCER SB, HARTMAN LK, AL-SAMARRAI T, SCHWARZ AG, E COLS. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2010;115:717-26.

CUGINI DM, SILVA FPA, ÉTTORI H, KRUMENAUER MZ, MOREIRA ME, PAULUCCI RS. Epidemiologic profile of cases of influenza A H1N1 in Taubaté-SP-Brazil. *BEPA Boletim Epidemiológico Paulista (Online)* 2010; 7:17-25.

CUTLER J, SCHLEIHAUF E, HATCHETTE TF, BILLARD B, WATSON-CREED G, DAVIDSON R, LI Y, BASTIEN N, SARWAL S. **Investigation of the first cases of human-to-human infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada.** Can Med Ass J, 2009; 181(3- 4): 159-63.

DAVEY, V. J.; GLASS, R. J. Rescinding community mitigation strategies in an influenza pandemic. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 14, n. 3, p. 365-72, Mar. 2008. Disponível em: < http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/3/07-0673_article.htm >. Acesso em: 24 ago. 2011.

DENHOLM JT, GORDON CL, JOHNSON PD, HEWAGAMA SS, STUART RL, ABOLTINS C, e cols. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. Med J Aust 2010;192:84-6

DOLIN R. Influenza. In: FAUCIAS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, e cols., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill; 2008. p. 1128.

DOMÍNGUEZ-CHERIT G, LAPINSKY SE, MACIAS AE, PINTO R, ESPINOSA-PEREZ L, DE LA TORRE A, e cols. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302:1880-7.

DUARTE PAD, VENZAZZI A, YOUSSEF NCM, OLIVEIRA MC, TANNOUS LA, DUARTE CB, e cols. Pacientes com infecção por vírus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Paraná, Brasil. Rev Bras Ter Intensiva. 2009;21(3):231-6. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2009000300001&lng=en&nrm=iso>. Access on 21 Apr. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2009000300001>.

ENSERINK M. Swine Flu names evolving faster than swine flu itself. Science. 2009; 324:871.

ESTENSSORO E, RIOS FG, APEZTEGUIA C, REINA R, NEIRA J, CERASO DH, e cols. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in Argentina: A study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:41-8.

FAJARDO-DOLCI GE, HERNÁNDEZ-TORRES F, SANTACRUZ-VARELA J, RODRÍGUEZ-SUÁREZ J, LAMY P, ARBOLEYA-CASANOVA H, E COLS. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Publica Mex* 2009; 51:361-371

FISHER MC. **Novel H1N1 pandemic: when pigs fly.** *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28 (10): 911-4.

FLAHAULT A, VERGU E, BOELLE PY. **Potential for a global dynamic of Influenza A (H1N1).** *BMC Infect Dis*, 2009; 9: 129, 2009.

FORLEO-NETO, E., HALKER E., SANTOS, V.J., PAIVA, T.M., TONIOLO-NEJ. **Influenza.** *Rev. Soc Bras Med Trop.* 2003; Mar-Apr;36(2):267-74.

FRANCISCO PMSB, BARROS MBA, CORDEIRO MRD. Influenza vaccination among elders: prevalence, associated factors, and reasons for noncompliance in Campinas, São Paulo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública.** 2011;27(3):417-26.

FRIEDMAN, M. J.; ATTIA, M.W. Clinical Predictors of Influenza in Children. **Arch Pediatr Adolesc. Med.**, v.158, p.391-394, 2004.

GOULART, A. C. Revisitando a espanhola: a gripe pandêmica de 1918 no Rio de Janeiro. **Hist. cien. Saude-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v.12, n.1, Apr. 2005. Available <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-597020050001000006&Ing=en&nrm=iso>. Access on 22 Aug. 2011. <http://dx.doi.org/10.15190/S0104-59702005000100005>

HAYDEN & PALESE. Influenza Virus. In: RICHMAN, D. D.; WHITLEY, R. J.; HAYDEN, F. G. (Ed.). Clinical Virology. 1a Ed Amer, 1997. p. 911-942.

HERRMANN, B.; LARSSON, C.; ZWEYGBERG, B.W. Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B nested reverse transcription – PCR: comparison to vírus isolation and antigen detection by imunofluorescence and optical imunoassy (FLU OIA). **J. Clin. Microbiol.**, v.39, p.134-138, 2001.

HILLYARD, D. R. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. N Engl J Med 2009; 360:2605-2615.

HUI DS, LEE N, CHAN PKS. Clinical management of pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection. Chest 2010; 137:916.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas das populações residentes, em 1º de julho de 2009, segundo municípios. Brasília: IBGE: 2011.

JAIN S, KAMIMOTO L, BRAMLEY AM, SCHMITZ AM, BENOIT SR, LOUIE J, e cols. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009; 361:1935-1944.

JAMIESON B, JAIN R, CARLETON B, GOLDMAN RD. Use of oseltamivir in children. Can Fam Physician, 2009; 55 (12): 1199-201. (a)

JAMIESON DJ, HONEIN MA, RASMUSSEN SA, WILLIAMS JL, SWERDLOW DL, BIGGERSTAFF MS, e cols. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374:451-458. (b)

JEFFERSON T, JONES M, DOSHI P, DEL MAR C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2009; 339: b5106.

KAMPS BS, HOFFMANN C, PREISER W. Influenza report 2006 Flying Publisher. [Internet]. [Cited 2011 July 1]. Available from: www.influenzareport.com/

KARTIK R, SRIRAM S, CHACKO J, CHACKO B, NARAHARI D L, VEERENDRA H H, MOORTHY M, KRISHNA B, CHEKURI VS, KRISHNA R. Clinical Profile and Predictors of Mortality of Severe Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection Needing Intensive Care: A Multi-Centre Prospective Study from South India. *Journal of Global Infectious Diseases*, Jul-Sep 2012, Vol-4, Issue-3

KAUFMAN MA, DUKE GJ, MCGAIN F, FRENCH C, ABOLTINS C, LANE G, GUTTERIDGE GA. Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza). *Med J Aust*. 2009;191(3):154-6.

KILLBOURNE KD 2004, "As pandemias de influenza: podemos preparar para o imprevisível? *Viral Immunol* , 17(3), pp. 350-357. **Immunol**, 17 (3), pp 350-357

KOBASA, D. KAWAOKA, Y. Emerging influenza viruses: past and present. National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada, Winnipeg, Manitoba, Canada, 2005.

KOLATA, G. Gripe: a história da pandemia de 1918. Rio de Janeiro: Record, 2002. 382p.

KÖNIG R, STERTZ S, ZHOU Y, INOUE A, Hoffmann HH, Bhattacharyya S, e cols. Influenza Pandemic 2009. *Nature* 2011; 463:813-817.

KUMAR A, ZARYCHANSKI R, PINTO R, COOK DJ, MARSHALL J, LACROIX J, e cols. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.

KUSZEWSKI, K.; BRYDAK, L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother*, v. 54, n. 4, p. 188 - 195, May 2000. Disponível em:

<http://download.thelancet.com/flatcontentassets/H1N1-flu/epidemiology/epidemiology-38.pdf>

Acesso em: 20 jan 2011

LAGACÉ-WIENS PR, RUBINSTEIN E, GUMEL A. **Influenza epidemiology-past, present, and future**. Crit Care Med, 2010; 38 (4 Suppl): e1-9.

LEE EH, WU C, LEE EU, STOUTE A, HANSON H, COOK HA, e cols. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. Clin Infect Dis. 2010;50(11):1498-504.

LENZI, L. **Avaliação da efetividade do Oseltamivir no tratamento da nova influenza A(H1N1)**. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2011.

LENZI L, WIENS A, GROCHOCKI MHC, PONTAROLO R. Study of the relationship between socio-demographic characteristics and new influenza A (H1N1). Braz J Infect Dis 2011; 15:457-461.

LOUIE JK, ACOSTA M, WINTER K, JEAN C, GAVALI S, SCHECHTER R, e cols. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA 2009;302:1896-902.

LOUIE JK, ACOSTA M, JAMIESON DJ, HONEIN MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. N Engl J Med 2010; 362:27-35.

LYNCH, J.P.; WALSH, E.E. Influenza:evolving strategies in treatment and prevention. **Semin Respir Crit Care Med**. v.28, p.144-158, 2007.

MACKAY, I.M.; ARDEN, K.E.; NITSCHKE, A. Real time PCR in virology. **Nucleic Acids Res.**, v.30, n.6, p.1292-1305, 2002.

MASHONGANYIKA C, MCKEE H, BOARD J, DAVIES A, VALLANCE S, HATCH F, e cols. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925-1934.

MASUREL N, MARINE WM. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man. *AmJEpidemiol.* 1973;97(1):44-9.

MILLER RR 3RD, MARKEWITZ BA, ROLFS RT, BROWN SM, DASCOMB KK, GRISSOM CK, e cols. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest.* 2010;137(4):752-8

MARAVÍ-POMA E, ALBERT P, SIERRA R, VIDAUR L, ORTIZ P, PRIETO DEL PORTILLO I, GALVÁN B, LEÓN-GIL C; H1N1 SEMICYUC WORKING GROUP. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13(5):R148.

MELTZER, M. I.; COX, N. J.; FUKUDA, K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 5, n. 5, p. 659-71, Sep./Oct. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627723/?tool=pubmed>>. Acesso em: 13 mar. 2013.

MIKIĆ D, NOZIĆ D, KOJIĆ M, POPOVIĆ S, HRISTOVIĆ D, DIMITRIJEVIĆ RR, e cols. Clinical manifestations, therapy and outcome of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in hospitalized patients. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(3):248-56.

MONTO A. S. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am. J. Med.* 2002. v. 112 Suppl. I. P. 4-12, 2002.

MORENS DM, TAUBENBERGER JK, FAUCI AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virurs. *N Engl J Med.* 2009 July 16.; 361(3):225-9. [Cited 2009 July 07]. Available from: <<http://content.nejm.org/cgi/reprint /NEJMp0904819.pdf>> Acesso em 07 feb. 2011

MORETTI ML, SINKOC V, CARDOSO LGO, CAMARGO GJ, BACHUR LF, HOFLING CC, e cols. Lessons from the epidemiological surveillance program, during the influenza A (H1N1) virus epidemic, in a reference university hospital of southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44:405-411.

MURPHY, B. R., RENNELS, M. B., GORDON, D. JR. BETTS, R. B., COUCH, T. R. Evaluation of Influenza A/Hong Kong/123/77 (H1N1) ts-1a2 and Cold-Adapted Recombinant Viruses in Seronegative Adult Volunteers. **Infection and Immunity**, Aug. 1980, p. 348-355. doi:0019-9567/80/08-0348/08\$02.00/0

NAYAK JL, TREANOR JJ. Antiviral treatment and prophylaxis of influenza virus in children. *Pediatr Ann*, 2009; 38 (12): 667-74.

NASSAR JUNIOR A P, MOCELIN A O, NUNES A L B, BRAUER L. Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2010; 22(4):333-338

NEUMANN, C., AZAMBUJA, M., OLIVEIRA, F., FALK, J.. Pandemia de Influenza A (H1N1): O Que Aprender com Ela?. **Revista HCPA**, 29, set. 2009. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/9926>>. Acesso em: 09 Fev. 2011.

NEUZIL KM, HOHLBEIN C, ZHU Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parenteral absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:986-91.

OXFORD, J. S.; LAMBKIN, R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy. *Drug. Discov. Today*, v. 3, p. 448-456, 1998.

PARTRIDGE J, KIENY MP; WORLD HEALTH ORGANIZATION H1N1 INFLUENZA VACCINE TASK FORCE. **Global production of seasonal and pandemic (H1N1) influenza vaccines in 2009-2010 and comparison with previous estimates and global action plan**

targets. *Vaccine*. 2010 Jul 5;28(30):4709-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.083. Epub 2010 May 18. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488262>

PEIRIS, J. S.; POON, L. L.; GUAN, Y. Emergence of a novel swine – origin Influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol*, v. 45, n. 3, p.169-73, 2009.

PEREZ-PADILLA R, DE LA ROSA-ZAMBONI D, PONCE DE LEON S, HERNANDEZ M, QUIÑONES-FALCONI F, BAUTISTA E, RAMIREZ-VENEGAS A, ROJAS-SERRANO J, ORMSBY CE, CORRALES A, HIGUERA A, MONDRAGON E, CORDOVA-VILLALOBOS JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009;361(7):680-9.

PEREZ-PADILLA R, ROSA-ZAMBONI D, PONCE DE LEON S, HERNANDEZ M, QUIÑONES-FALCONI F, BAUTISTA E, e cols. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-689.

PIKE, John. 1997 Pandemic Flu Russo. 2000 Disponível em: http://translate.googleusercontent.com/translate_c?hl=pt-BR&langpair=enpt&rurl=translate.google.com.br&u=http://www.globalsecurity.org/security/ops/hsc-scen-3_pandemic-1977.htm&usg=ALkJrhhUnlfodyO01yHkisUIESbE-HldNA . Acesso em: 18 Out. 2011

PIKE, John. 2002. Pandemic Flu Hong Kong in 1968. Disponível em: http://translate.googleusercontent.com/translate_c?hl=pt-BR&langpair=en|pt&rurl=translate.google.com.br&u=http://www.globalsecurity.org/security/ops/hsc-scen-3_pandemic-history.htm&usg=ALkJrhhWnS7_DSezw71Fc5_yIL7OdczFg Acesso em: 18 Out. 2011

PIKE, John. 2011. Pandemic Flu Asian in 1957. Disponível em: http://translate.googleusercontent.com/translate_c?hl=pt-BR&langpair=enpt&rurl=translate.google.com.br&u=http://www.globalsecurity.org/security/o

ps/hsc-scen-3_pandemic-1957.htm&usg=ALkJrhgb0IU_rOZ3-tGud5PtNSfiRY8PwA Acesso em: 18 Out. 2011

PHILLIPS, H; KILLINGRAY, D (Ed). The Spanish influenza pandemic of 1918-19: new perspectives. **London: Routledge**. 2003.

PRESANIS AM, ANGELIS D, HAGY A, REED C, RILEY S, COOPER BS, e cols. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS Med* 2009; 6:e1000207.

RACZ, ML. Ortomixovirus. In: Trabulsi LR, Altert hum F, editors. *Microbiologia*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 621-6.

REAL-TIME R. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605-2615.

RECANATI, A. S. CARTAS DE CIÊNCIAS E ARTES - VOLUME LXXVII – Outubro, novembro e dezembro de 1838. ROMA. Disponível em:
http://cluster.biodiversitylibrary.org/g/giornalearcadico77roma/giornalearcadico77roma_djvu.txt Acesso em: 07/03/2013 às 15:34 hs

REID AH, TAUBENBERGER JK, FANNING TG. **The 1918 Spanish influenza: integrating history and biology.** *Microbes Infect.* 2001 Jan;3(1):81-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226857>

RELLO J, RODRÍGUEZ A, IBAÑEZ P, SOCIAS L, CEBRIAN J, MARQUES A, GUERRERO J, RUIZ-SANTANA S, MARQUEZ E, DEL NOGAL-SAEZ F, ALVAREZ-LERMA F, MARTÍNEZ S, FERRER M, AVELLANAS M, GRANADA R, ROTHBERG MB, HAESSLER SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med.* 2010;38(4 Suppl):e91-7.

ROBERTSON M. **Influenza: one or two more questions.** *J Biol.* 2009; 8 (5): 45, 2009.

RÖHM, C. e cols. Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15: criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*, v. 217, n. 2, p. 508–516, 1996.

RONGBAO G., BIN C., YUNWEN H., ZIJIAN F., M.P.H., DAYAN W., WANFU H., JIAN C., ZHIJUN J., HAIBO Q., KE X., XUEWEI X., HONGZHOU L., WENFEI Z., ZHANCHENG G., NIJUAN X., YINZHONG S., ZEBAO H., YONG G., ZHIYONG Z., YI Y., XIANG Z., LEI Z., XIAODAN L., SHUMEI Z., YE Z., XIYAN L., LEI Y., JUNFENG G., JIE D., QUN L., LIBO D., YUN Z., TIAN B., SHIWEN W., PEI H., WEIZHONG Y., YANPING Z., JUN H., HONGJIE Y., DEXIN L., GEORGE F. G., GUIZHEN W., YU W., ZHENGHONG Y., AND YUELONG SH. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus. *N Engl J Med* 2013; 368:1888-1897. Disponível: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1304459>

RUSS, C. Vírus Influenza A (H1N1)swl: Uma visita inoportuna. **Arch. argent. pediatr.** [online]. vol.107, n.4 2009, Disponível em http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2009/arch09_4/v107n4a01.pdf ISSN 0325-0075. Similaridade:0.514779 Acesso em:07/02/11

SALLE, C.T.P.; MORAES, H.L.S. Influenza aviária de alta patogenicidade. *A Hora Veterinária*, v.26, p. 60-65, 2007.

SAMPAIO, A.; CAEIRO, F. M. Contribuição para o Estudo da Epidemiologia da Gripe através de um Inquérito por “Amostra Representativa da População” da Cidade de Lisboa, *Boletim dos Serviços de Saúde Pública*, 1958; Volume V, nº4: 383- 491.

SARACENI, V. e cols . Desfecho dos casos de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 em mulheres em idade fértil durante a pandemia, no Município do Rio de Janeiro. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 19, n. 4, dic. 2010 . Disponível em http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742010000400004&lng=es&nrm=iso. acessado em 21 abr. 2013. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742010000400004>.

SATPATHY HK, LINDSAY M, KAWWASS JF. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Postgrad Med*, 2009; 121 (6): 106-12.

SCHOUT D, HAJJAR L, GALAS FRBG, UIP DE, LEVIN ASS, CAIAFFA FILHO, HH, SAKANE, PT, SUSLIK CA, TEIXEIRA JMC, BONFA E, BARONE AA, MARTINS MA, SHAPIRA S.D, GAT-VIKS I, SHUM BO, DRICOT A, GRACE M M, WU L, GUPTA PB, HAO T, SILVER SJ, ROOT DE, HILL DE, EGEV A, HACOEN N. A physical and regulatory map of host-influenza interactions reveals pathways in H1N1 infection. *Cell*, 2009; 139 (7): 1255-67.

SHOHAM D. AND ROGERS S. O. "Greenland as a plausible springboard for trans-Atlantic influenza spread," *Medical Hypotheses*, vol. 67, no. 6, pp. 1460–1461, 2006. View at Publisher · View at Google Scholar · View at PubMed

SILVEIRA A., TORRES J. A medicina e a influenza espanhola de 1918, Rio de Janeiro, **Tempo**, n. 19, jul.-dez. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tem/v10n19/v10n19a07.pdf>>

SISTON, A.M. e cols. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. **JAMA**, Chicago, v. 303, n. 15, p. 1517-25, Apr. 2010. 49 Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=185713>>. Acesso em: 12 out. 2011.

SLOAN C, MOORE ML, HARTERT T. Impact of pollution, climate, and sociodemographic factors on spatiotemporal dynamics of seasonal respiratory viruses. *Clin Transl Sci* 2011; 4:48-54.

SOARES, S C S; JANAHU, L T A. O suporte ventilatório no tratamento da Influenza A H1N1 em Unidade de Terapia Intensiva. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 2, n. 1, Mar. 2011. Available from <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232011000100010&lng=en&nrm=iso>. access on 21 Apr. 2013. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232011000100010>.

TAYLOR WR, BURHAN E, WERTHEIM H, SOEPANDI PZ, HORBY P, FOX A, Benamore R, de Simone L, Hien TT, Chappuis F. Avian influenzaa review for doctors in travel medicine. *Travel Med Infect Dis*, 2010; 8 (1): 1-12.

TAUBENBERGER JK, REID AH, KRAFFT AE, BIJWAARD KE, FANNING TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*. 1997;275(5307):1793-6.

TEIXEIRA, Luiz Antonio. Medo e morte: Sobre a epidemia de gripe espanhola de 1918. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Instituto de Medicina Social, 1993. 32p. Série Estudos em Saúde Coletiva, n.59.

TOGNOTTI E. "Scientific triumphalism and learning from the facts: bacteriology and the *spanish flu* challenge of 1918", **Social History of Medicine**, Vol. 16, nº 1, Oxford, 2003, pp. 97-110

TOSH PK, JACOBSON RM, POLAND GA. Influenza vaccines: from surveillance through production to protection. *Mayo Clin Proc*, 2010; 85 (3): 257-73.

TREMBLAY ME, CLOSON A, DANJOU G, BUSSIÈRES JF. Guillain-Barre Syndrome Following H1N1 Immunization in a Pediatric Patient (July/August). *Ann Pharmacother*, 2010; 44: in press.

TUMPEY TM., BASLER CF., AGUILAR PV., HUI ZENG, SOLÓRZANO A, SWAYNE, COX NJ., KATZ JM., TAUBENBERGER JK , PALESE P, GARCÍA-SASTRE A. **Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus**. *Science* 7 October 2005: Vol. 310 no. 5745 pp. 77-80. DOI: 10.1126/science.1119392. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/content/310/5745/77.abstract>

UGARTE S, ARANCIBIA F, SOTO R. Influenza A pandemics: clinical and organizational aspects: the experience in Chile. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e133-7.

VAQUE RAFART, J.; GIL CUESTA, J.; BROTONS AGULLO, M. [Main features of the new Influenza virus a pandemic (H1N1)]. **Med Clin (Barc)**, v. 133, n. 13, p.513-21, 2009.

VIAL C, PABLO A. Las epidemias:¿Se Mandan Solas? **Rev. chil. Pediatric.**, Santiago, v.80, n.3, jun.2009. Disponible en <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062009000300001&Ing=es&nrm=iso>. Accedido en 07 feb. 2011. doi: 10.4067/S0370-41062009000300001.

YOURI GHENDON. "Introduction to Pandemic Influenza through History," **European Journal of Epidemiology** Vol. 10 No. 4 (Aug. 1994), pp. 451-3. Disponible em: <http://asianhistory.about.com/od/asianenvironmentalhistory/p/flupandemics.htm>

WALSH, E.E.; COX, C.; FALSY, A.R. Clinical features on influenza A. A virus infection in older hospitalized persons. **J. Am Geriatr Soc**, v.50, p.1498-1503, 2002.

WEBBY, R.J., WEBSTER,R.G., E RICHT,J.A. Influenza viruses in animal wildlife populations. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 315, 67-83. (2007).

WILSCHUT, J; MCELHANEY, J E. *Influenza*. London: Mosby, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Influenza Vaccines. **Wkly Epidemiol Rec.** 2000; Sep 1; 75(35):281-8

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Avian influenza: assessing the pandemic threat. Geneva: WHO; 2005

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pandemic (H1N1) 2009**. Disponible em: <<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pandemic Influenza Preparedness and Response: a WHO guidance document**. Disponible em:

<<http://www.who.int/csr/disease/influenza/PIPGuidance09.pdf>>. 2011

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Phases the influenza pandemic**. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/influenza> 2010

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sistema Global de Vigilância e Resposta à Influenza Disponível em:

<<http://www.who.int/csr/disease/influenza/PIPGuidance09.pdf>>. 2012

WRITING COMMITTEE OF THE WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, e cols. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708–1719.

ZAMBON MC. **The pathogenesis of influenza in humans**. *Rev Med Virol*, 2001; 11(4): 227-41.

ZIMMER SM, BURKE DS. Historical perspective: emergence of Influenza A (H1N1) víruses. *N Engl J Med*. 2009 July 16; 361(3):279-85. [Cited 2009 July 07]. Available from: <<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMra0904322v1.pdf>>

ZIMERMAN RA, SUKIENNIK TCT, CARNEIRO M, SANTOS RP. Orientações terapêuticas para Influenza A da Associação Gaúcha de Profissionais em Controle de Infecção Hospitalar. *Revista da AMRIGS*, 2009; 53 (3): 320-321.

ANEXOS

ANEXO 1 - CID 10 Para investigação das Unidades Sentinelas

J09-J18 Influenza [gripe] e pneumonia

J09 Influenza devida a vírus da influenza [gripe] aviária identificado

J10 Influenza devida a outro vírus da influenza [gripe] identificado

J10.0 Influenza com pneumonia devida a outro vírus da influenza [gripe] identificado

J10.1 Influenza com outras manifestações respiratórias, devida a outro vírus da influenza [gripe] identificado

J10.8 Influenza com outras manifestações, devida a outro vírus da influenza [gripe] identificado

J11 Influenza [gripe] devida a vírus não identificado

J11.0 Influenza [gripe] com pneumonia, devida a vírus não identificado

J11.1 Influenza [gripe] com outras manifestações respiratórias, devida a vírus não identificado

J11.8 Influenza [gripe] com outras manifestações, devida a vírus não identificado

J12 Pneumonia viral não classificada em outra parte

J12.0 Pneumonia devida a adenovírus

J12.1 Pneumonia devida a vírus respiratório sincicial

J12.2 Pneumonia devida à parainfluenza

J12.8 Outras pneumonias virais

J12.9 Pneumonia viral não especificada

*J13 Pneumonia devida a *Streptococcus pneumoniae**

J14 Pneumonia devida a Haemophilus influenzae

J15 Pneumonia bacteriana não classificada em outra parte

J15.0 Pneumonia devida à *Klebsiella pneumoniae*

J15.1 Pneumonia devida a *Pseudomonas*

J15.2 Pneumonia devida a *Staphylococcus*

J15.3 Pneumonia devida a *Streptococcus* do grupo B

J15.4 Pneumonia devida a outros estreptococos

J15.5 Pneumonia devida a *Escherichia coli*

J15.6 Pneumonia devida a outras bactérias aeróbicas gram-negativas

J15.7 Pneumonia devida a *Mycoplasma pneumoniae*

J15.8 Outras pneumonias bacterianas

J15.9 Pneumonia bacteriana não especificada

J16 Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados não classificados em outra parte

J16.0 Pneumonia devida a clamídias

J16.8 Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados

J17 Pneumonia em doenças classificadas em outra parte*

J17.0* Pneumonia em doenças bacterianas classificadas em outra parte

J17.1* Pneumonia em doenças virais classificadas em outra parte

J17.2* Pneumonia em micoses classificadas em outra parte

J17.3* Pneumonia em doenças parasitárias classificadas em outra parte

J17.8* Pneumonia em outras doenças classificadas em outra parte

J18 Pneumonia por microorganismo não especificada

J18.0 Broncopneumonia não especificada

J18.1 Pneumonia lobar não especificada

J18.2 Pneumonia hipostática não especificada

J18.8 Outras pneumonias devidas a microorganismos não especificados

J18.9 Pneumonia não especificada