Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI

H1N1 Influenza 2009: review of the first pandemic of the XXI century

Marcelo Carneiro[1], Flávia Julyana Pina Trench[2], Luis Fernando Waib[3], Fabio Lopes Pedro[4], Fabrizio Motta[5]

RESUMO

Em 2009, ocorreu a primeira pandemia de influenza do século XXI e acarretou uma histeria generalizada, especialmente pela falta de informações concretas. Um sintoma comum e até menosprezado como a tosse tornou-se um problema de relacionamento humano. O presente trabalho faz uma revisão sob aspectos epidemiológicos, diagnósticos, terapêutico e de prevenção. O objetivo foi fornecer argumentos para que o clínico possa atuar precocemente frente à Gripe A H1N1 pandêmica.

UNITERMOS: H1N1, Pandemia, Influenza.

ABSTRACT

In 2009, there was the first influenza pandemic of the XXI century, which led to widespread hysteria, especially because of the lack of concrete information. A common, even belittled symptom such as cough became a problem in human relationships. This paper is a review on the epidemiology, diagnosis, therapy and prevention of H1N1 influenza. The aim was to provide arguments so that the clinician can act early against the Influenza H1N1 pandemic.

KEYWORDS: *H1N1, Pandemic, Influenza.*

INTRODUÇÃO

O inverno de 2009 foi marcado por uma pandemia viral que acometeu diversos países e acarretou uma histeria generalizada, especialmente pela falta de informações concretas sobre uma nova doença. Um sintoma comum e até menosprezado como a tosse tornou-se um problema de relacionamento humano. Esta revisão tem o objetivo de fornecer um histórico e argumentos para que o clínico possa atuar precocemente frente à Gripe A H1N1 pandêmica.

REVISÃO DE LITERATURA

A gripe no século XX

A Gripe Espanhola, ocorrida no início do século passado em uma série de quatro ondas epidêmicas no período de 1918-1920, tornou-se, até o momento, o parâmetro moderno de pandemia de influenza devido a sua rápida disseminação e incomparável virulência. Em março de 1918, operários da Ford Motor Company, em Detroit, e soldados da base militar Camp Funston/Fort Riley, no Kansas, foram hospitalizados devido a sintomas semelhantes aos de uma gripe de caráter benigno e com cura após três ou quatro dias da manifestação dos primeiros sinais. Portanto, logo os combatentes americanos estavam prontos para a batalha, e embarcavam para a Europa sem saber que levavam consigo o vírus da doença. A população aglomerada em cidades, os meios de transporte, o comércio e a circulação de pessoas e, desde 1914, a I Guerra Mundial, foram circunstâncias que contribuíram para a disseminação viral. Na primeira quinzena de setembro de 1918, as autoridades brasileiras divulgaram os primeiros casos em integrantes das missões médico-militares Frontin e Nabuco Gouveia, após atracarem em Freetown, Serra Leoa e em Dacar, no Sene-

[1] Mestre. Coordenador do Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, H. Santa Cruz, Santa Cruz do Sul – RS. Professor de Infectologia, UNISC, RS.
[2] Mestre em Ciências. Controle de Infecção Hospitalar e Serviço de Infectologia do H. Ministro Costa Cavalcanti, Foz do Iguaçu, PR.
[3] Mestre em Clínica Médica. Controle de Infecção Hospitalar do H. Maternidade Celso Pierro – PUC Campinas; Controle de Infecção Hospitalar da Irmandade de Misericórdia de Campinas, SP.
[4] Especialista em Pediatria e Infectologia Adulto e Pediátrica. Controle de Infecção Hospitalar e Núcleo de Vigilância Epidemiológica do H. Universitário de Santa Maria, RS.
[5] Mestre em Saúde da Criança e adolescente. Serviço de Infectologia Pediátrica do H. da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, RS.

18-637_influenza.pmd 206 28/06/2010, 19:05

gal. A pandemia de influenza, nesse período, infectou, aproximadamente, 600.000 de pessoas e causou entre 40.000 a 100.000 mortes, mundialmente. Salienta-se que a notificação era apenas de casos mais graves e que os registros eram precários. O século XX enfrentaria outras duas grandes pandemias de gripe, sendo uma em 1957 (Influenza Asiática) causada por um vírus H2 e outra em 1968 (Influenza de Hong Kong) pelo vírus H3, porém em proporções e gravidade inferiores aos da epidemia de 1918 (1, 2, 3, 4, 5).

A gripe no século XXI

Há anos se esperava a emersão de um novo vírus de gripe humano e que seria proveniente da adaptação de um vírus aviário, surgindo no continente asiático. A circulação do vírus influenza aviário A, H5N1, naquela região, com mais de 450 casos reconhecidos entre humanos e com letalidade de 60% entre os acometidos, parecia confirmar tais previsões, bastando ocorrer uma mutação que viabilizasse a transmissão eficaz entre humanos. 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 (6, 7, 8).

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. 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. O alerta pré-pandêmico foi feito e medidas de "distanciamento social" foram propostas: evitar aglomerações, uso de máscaras e higienização frequente das 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 (9, 10).

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. 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. A atualização nº 77, da OMS, e disponível no *site* www.who.int, até 29 de novembro de 2009, um total de 207 países e territórios notificaram casos confirmados de influenza pandêmica H1N1 2009, incluindo pelo menos 8.768 óbitos.

A gripe no Brasil

Em abril de 2009, iniciaram-se as ações preventivas, humanamente impossíveis, para retardar a entrada do vírus no Brasil. As regiões de fronteira, portos e aeroportos passaram a divulgar alertas sonoros e informações por escrito na tentativa de identificar precocemente sintomáticos, com a finalidade de isolá-los, bem como seus comunicantes. Os voos provenientes do México, Estados Unidos, Canadá e, posteriormente, Espanha, Chile e Argentina eram abordados com maior cuidado. Os serviços de referência foram organizados, num primeiro momento em capitais e áreas de maior risco, para receber doentes com a gripe pandêmica. O avanço da epidemia obrigou a capacitação e descentralização de todos os serviços de saúde brasileiros. Os primeiros casos de gripe H1N1, no Brasil, foram importados de países que já registravam transmissão sustentada da patologia. Após o feriado de 11 de junho de 2009, houve um incremento expressivo no número de doentes em território nacional, provavelmente relacionados ao volume de turistas brasileiros provenientes da Argentina, que registrava circulação sustentada do vírus. Em 16 de julho de 2009, o Ministério da Saúde do Brasil oficialmente admitiu a existência de transmissão sustentada do H1N1 no território brasileiro. A região Sul foi a que mais registrou casos da doença, com discrepâncias de resultados notificados entre os dados oficiais e estaduais (11, 12).

O processamento das amostras de secreção respiratória para o diagnóstico da nova cepa foi realizado pelos Laboratórios de Referência, que são: Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP) em São Paulo; Instituto Evandro Chagas (IEC/PA) no Pará e a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ) no Rio de Janeiro. Esses laboratórios foram responsáveis pela caracterização das cepas virais. Posteriormente, os Laboratórios de Saúde Pública (LACEN) dos estados do Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina e Minas Gerais também passaram a processar tais exames.

Síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil

A SRAG foi notificada em todas as regiões do Brasil na semana epidemiológica (SE) 47 (novembro). No entanto, o período de maior incidência foi durante a SE 31, especialmente, nas regiões Sul e Sudeste. Até a SE 47 haviam sido confirmados 30.055 casos de SRAG por algum vírus influenza, sendo que a proporção de influenza pandêmica

18-637_influenza.pmd 207 28/06/2010, 19:05

foi de 93% (27.850/30.055) e de influenza sazonal foi de 7% (2.205/30.055). A idade média dos acometidos era de 26 anos. A confirmação diagnóstica foi por resultado laboratorial ou por nexo epidemiológico com casos confirmados. Entre os casos de SRAG que apresentavam uma ou mais comorbidades, observou-se que o grupo de doenças respiratórias crônicas foi o mais frequente (24,4%), seguido de doenças cardiovasculares e doenças renais crônicas. Durante a evolução da pandemia no Brasil, notou-se que a obesidade, dissociada de outras comorbidades ou fatores de risco também foi representativa entre pacientes que apresentaram evolução grave ou fatal. Foram notificadas como casos de SRAG, 46.042 mulheres e, dentre estas, 22,9% eram gestantes, sendo que em mais de um terço foi confirmada a nova cepa viral. Entre os 27.850 casos de SRAG causados por influenza pandêmica, 1.632 (5,8%) evoluíram para óbito. Cabe destacar que este percentual se situou dentro da faixa de letalidade (2 – 9%) para casos hospitalizados divulgada pela OMS no dia 4 de dezembro de 2009. A taxa de mortalidade por influenza pandêmica, no Brasil, foi de 0,85/100.000 habitantes, com maiores taxas observadas nos estados das regiões Sul e Sudeste, dentro da média observada para os demais países das Américas. Dentre os óbitos por influenza pandêmica confirmados, 921 eram do sexo feminino e, dentre estas, 59% em idade fértil (15 a 49 anos), destas 28,5% (156/1.632) estavam registradas como gestantes no momento da notificação. Os óbitos se concentraram na faixa etária dos 20-49 anos. Estes resultados foram verificados em outros países (13).

Virologia

O vírus da influenza representa o espécime mais estudado de vírus associado ao homem que é infectado por três tipos de vírus da gripe relacionados entre si, pertencentes à família *Orthomyxoviridae*, e denominados A, B e C. O vírus do tipo B infecta humanos (gripe sazonal) e causa pequenas epidemias, enquanto o vírus C não é epidêmico. 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 um sorotipo diferente, induzindo formação de novos anticorpos pelo hospedeiro e pandemias que resultaram em aumento significativo de morbimortalidade (4).

O vírus da gripe tipo A possui um genoma formado por uma cadeia de RNA de fita simples com oito segmentos separados. Cada um desses segmentos corresponde grosseiramente a um gene. Cada sorotipo é determinado pelas proteínas hemaglutinina (H) e neuraminidase (N), codificadas respectivamente pelos segmentos 4 e 6. Dezesseis sorotipos H e nove N são conhecidos. Existe também uma série de combinações entre eles. Porém, apenas poucos desses sorotipos são encontrados no homem e, tipicamente, apenas um ou poucos estão presentes na população humana em um dado período. Por outro lado, todos os sorotipos são encontrados em aves aquáticas, o reservatório natural do vírus da gripe tipo A. Alguns sorotipos estão presentes também em mamíferos como os cavalos e os porcos (14).

Os vírus da gripe foram caracterizados, inicialmente, na década de 1930 e o primeiro sorotipo identificado foi denominado H1N1. Uma mudança antigênica ocorreu em 1957, levando ao surgimento do sorotipo H2N2 e à pandemia conhecida como gripe asiática. Outra mudança ocorreu em 1968 e deu origem ao sorotipo H3N2 e culminou com a gripe de Hong Kong. Estudos indicam que a gripe espanhola marcou o início da infecção dos vírus H1N1 no homem (15, 16).

A gripe A, de 2009, ocorreu devido a alterações de formas virais já presentes na espécie humana, com modificações de sua estrutura antigênica, sem grande novidade em termos evolutivos.

Fisiopatogenia

A infecção viral inicia com a transmissão do hospedeiro infectado para o não infectado através de partículas respiratórias pequenas (<10 um = aerossóis) ou grandes (gotículas). A transmissão por aerossóis requer um número cem vezes menor para iniciar uma infecção (10).

No trato respiratório, o vírus influenza pode se ligar a mucoproteínas ou anticorpos IgA da mucosa, ser varrido pelo sistema mucociliar ou se ligar a uma célula do epitélio colunar. Esta se dá entre o sítio de ligação da H ao ácido siálico na superfície da célula. A diversidade genética deste ácido constitui uma barreira interespécies, obrigando mutações para novas adaptações. Os porcos, no entanto, expressam polimorfismo do ácido siálico que permite a coinfecção por vírus humanos e aviários, e um rearranjo genético será necessário para suplantar a barreira imunológica dos humanos. Após a ligação nas células do epitélio colunar, o vírus dá início a uma intensa replicação, acompanhada de eventos que culminam com a morte celular. O bloqueio da síntese proteica através da degradação de novas moléculas de mRNA e bloqueio das antigas leva à perda de proteínas críticas e a expressão de alguns antígenos interfere no funcionamento mitocondrial, induzindo apoptose. Este fenômeno parece ocorrer tanto em células do epitélio respiratório alto, como bronquial e alveolar. A liberação de novos vírus, por brotamento, permite a infecção de células adjacentes, de modo que após alguns ciclos de replicação – ou cerca de 1 a 3 dias após o início da infecção, um grande

18-637_influenza.pmd 208 28/06/2010, 19:05

número de células respiratórias entram em processo de necrose e liberação viral. Histologicamente, a necrose celular se manifesta com vacuolização e perda celular, além de descamação do epitélio colunar, que pode chegar até a camada basal. Células podem mostrar núcleos picnóticos e perda ciliar. As manifestações histológicas parecem ser mais graves nas porções mais distais do trato respiratório. Em casos mais extremos, é possível observar extenso dano epitelial, com ulcerações, hemorragias e formação de membrana hialina. As anormalidades respiratórias incluem aumento da resistência pulmonar, particularmente nas vias aéreas menores que 2mm de diâmetro, aumento da resposta à broncoestimulação, redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono e aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. Essas alterações podem persistir por várias semanas após a recuperação e serem mais evidentes em pacientes asmáticos ou com doença obstrutiva crônica. O vírus influenza é capaz de infectar, mas não de completar seu ciclo reprodutivo, em polimorfonucleares, linfócitos e monócitos, e levar a deficiências de funções celulares, como quimiotaxia, fagocitose, coestimulação e proliferação. A liberação de novos vírus em humanos é praticamente restrita ao epitélio respiratório, em função da presença da protease/triptase clara, secretada por células não ciliadas do epitélio e que auxiliam na clivagem da H. A curva de liberação viral ocorre em um padrão característico, sendo detectável desde 24 horas antes do início dos sintomas e decresce até ficar indetectável após 5 a 10 dias. Em crianças, no entanto, a liberação de vírus pode-se prolongar em função da imaturidade do sistema imunológico. A expressão do gene NS, com produção da proteína NS1, é um dos mecanismos utilizados pelo vírus para escapar da ação do interferon produzido pelo hospedeiro. A ausência do gene NS torna o vírus incapaz de infectar as células em um ambiente com interferon (15, 16, 17, 18).

Enquanto na influenza sazonal o papel das citoquinas parece ser restrito à termogênese, em algumas cepas pandêmicas elas podem ter papel relevante na amplificação da resposta inflamatória. O papel da "tempestade de citoquinas" havia sido aventado para explicar a letalidade da influenza pandêmica de 1918, mas foi claramente demonstrado apenas no surto de influenza aviária (H5N1). Nos casos graves de influenza H1N1 de origem suína não foi demonstrado. Os anticorpos da classe IgG, IgM e IgA contra H e N aparecem ao mesmo tempo, cerca de 2 semanas após o início da infecção. Quando há reinfecção, a resposta emerge mais rapidamente. O pico da produção de anticorpos acontece cerca de 4 a 7 semanas após a infecção. O declínio é lento após este período, e os anticorpos podem ser detectados vários anos após a infecção. Os anticorpos contra H são neutralizantes e podem ser medidos por ELISA ou hemaglutinação indireta. Títulos acima de 1:40 são considerados protetores para a cepa, com alguma proteção dentro do mesmo subtipo viral. Anticorpos anti-H da classe IgG são encontrados na musoca nasal, provavelmente originados do plasma por difusão passiva. Já os da classe IgA são produzidos localmente, e provavelmente a produção sérica deriva da produção epitelial. Os anticorpos da classe IgA são responsáveis pela proteção após infecção, enquanto a proteção após vacinação depende de IgG sistêmico. A produção de anticorpos é T-dependente, e os linfócitos T-CD4+ que reconhecem epítopos H, M, NP ou PB2, que auxiliam na produção de anticorpos anti-H, bem como promovem a ação citotóxica de linfócitos T-CD8+. A resposta T citotóxica parece ter pico de ação no 14.º dia após a infecção e não se sabe o benefício contra a infecção ou na modulação da infecção adquirida (19, 20, 21).

TRATAMENTO

A terapêutica para a infecção viral é necessária devido à gravidade da doença (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). 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 (Tabela 1).

Alguns grupos de pacientes foram gratificados 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. 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 buila 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.

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 (21).

18-637_influenza.pmd 209 28/06/2010, 19:05

TABELA 1 – Opções terapêuticas e profiláticas contra o vírus H1N1 pandêmico

Droga para tratamento	População	Dose	Duração	Droga para profilaxia	Dose	Duração
Oseltamivir (Tamiflu)	Adultos* e crianças acima de 13 anos	75 mg 12/12 h	5 dias	**Oseltamivir (Tamiflu)**	75 mg 24/24 h	10 dias
Via oral	Renais crônicos	75 mg 24/24 h	5 dias		75 mg 48/48 h	10 dias
	Crianças <15 kg**	30 mg 12/12 h	5 dias		30 mg 24/24 h	10 dias
	Crianças 15-23 kg	45 mg 12/12 h	5 dias		45 mg 24/24 h	10 dias
	Crianças 24-40 kg	60 mg 12/12 h	5 dias		60 mg 24/24 h	10 dias
	Crianças > 40 kg	75 mg 12/12 h	5 dias		75 mg 24/24 h	10 dias
Zanamivir (Relenza)	Adultos	2 inalações 12/12 h	5 dias	**Zanamivir (Relenza)**	2 inalações 24/24 h	10 dias
Via inalatória	Crianças > 7 anos	2 inalações 12/12 h	5 dias	Crianças > 5	2 inalações 24/24 h	10 dias

* Existem relatos de que pacientes graves poderiam eventualmente se beneficiar com o uso de doses dobradas do oseltamivir, que deveriam ser usadas por tempo mais longo que o usual.

** Crianças menores de 15 kg e > 1 ano. Para menores de 1 ano utilize a recomendação abaixo:

	Tratamento (5 dias)	Profilaxia (10 dias)
< 3 meses:	12 mg VO 12/12h	não recomendado
3-5 meses:	20 mg VO 12/12h	20 mg 1x/dia
6-11 meses:	25 mg VO 12/12h	25 mg 1x/dia

Tratamento de suporte intensivo

A síndrome da distrição respiratória aguda (SDRA), causada pelo vírus H1N1, foi um marco para profissionais de medicina intensiva, principalmente relacionado à assistência ventilatória. É uma patologia com novas características clinicas, 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. Ao longo da pandemia, pacientes foram categorizados em grupos de alto ou baixo risco de complicações. Aventou-se, por exemplo, que gestantes e pacientes obesos se enquadrariam em populações de maior risco de complicações respiratórias graves. Os estudos publicados não são suficientes para definir a interação e relação causa-efeito entre estes fatores predisponentes (gestação, obesidade, doenças crônicas, entre outras) e o desenvolvimento de insuficiência respiratória. Até o presente momento, evidências fortes com estas relações necessitam ser interpretadas com cuidado, uma vez que tais populações podem ser mais suscetíveis à SDRA grave por qualquer outro agente infeccioso. Muitos pacientes evoluem para choque hemodinâmico, com necessidade de drogas vasoativas e insuficiência renal aguda, por vezes com necessidade de terapia dialítica de substituição renal. Um fato é a rápida evolução para falência respiratória. A recomendação de ventilação serão aquelas clássicas utilizadas para doenças com evolução hipoxêmica, ou seja, ventilação com baixos volumes correntes (4 a 6 mL/kg de peso ideal), com pressão de platô inferior a 30 cm H_20, e manutenção de saturação de oxigênio acima de 88%. O acompanhamento do paciente em ventilação mecânica invasiva demonstra uma hipoxemia grave e a necessidade de altas frações inspiradas de oxigênio, além de pressões expiratórias finais elevadas, o que aumenta o risco de barotrauma. Um fator relacionado com a piora do índice de oxigenação é a evolução para edema pulmonar secundário a estados hipervolêmicos e a melhora clínica com diuréticos de alça na tentativa de negativar o balanço hídrico. O uso de corticoides não é recomendado como rotina. A reabilitação pulmonar dos pacientes tende a ser lenta, com alterações persistentes de imageamento tomográfico, mesmo dias após a suspensão de ventilação invasiva. Os estudos espirométricos e de função pulmonar iniciais mostram uma tendência a distúrbios restritivos, com diminuição dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão. O uso de agentes antibacterianos é questionável devido à fraca associação com infecções bacterianas, mas se utilizados, é racional o descalonamento quando as culturas obtidas evidenciarem bactérias sensíveis a antimicrobianos de espectro menor ao que foi iniciado (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

Risco ocupacional

A educação continuada para a prevenção de doenças respiratórias transmitidas por gotículas/aerossol são amplamente encorajadas no ambiente hospitalar. O surgimento de uma nova doença com potencial gravidade favorece e aumenta a adesão para condutas preventivas, especialmente, pela falta de outros métodos mais seguros. Ações cotidianas conhecidas para evitar a propagação de infecções, tais como: higienização das mãos (com água e sabão ou à base de álcool), evitar contato próximo com pessoas doentes, cobrir o nariz e a boca com um lenço de papel quando tossir ou

18-637_influenza.pmd 210 28/06/2010, 19:05

espirrar, não trabalhar com sintomas de febre e tosse de início súbito, evitar aglomerações de pessoas em locais fechados são medidas práticas e eficazes (37, 38).

A assistência à saúde favorece riscos ao profissional e os serviços de controle de infecção, juntamente com o de medicina do trabalho, são facilitadores para que os equipamentos de proteção individuais (EPI) estejam disponíveis, passando dos treinamentos com as equipes até o cumprimento das rotinas (Tabela 2).

Outras medidas de bloqueio epidemiológico é o afastamento do trabalho para todo o profissional de saúde que mantenha convívio domiciliar com pessoa com síndrome gripal. Deverá ser considerado um afastamento por até dois dias após o período de transmissibilidade, isto é, sete dias para adultos e quatorze dias para crianças menores de doze anos. O tempo de precauções como regra será de sete dias para adultos e quatorze dias para crianças ou até o término dos mesmos (o que durar mais). Nos pacientes em ventilação mecânica, em pacientes imunossuprimidos (transplantados, pacientes com AIDS e em quimioterapia) seguir orientações da comissão de controle de infecção da instituição ou manter até a alta hospitalar. Em relação aos cuidados com os profissionais de saúde com os supostos fatores de risco para complicações (gestantes, cardiopatas, pneumopatas, nefropatas, imunossuprimidos, maiores de 60 anos, obesos) e que possuem a possibilidade para contato com pessoas não triadas e com risco de doença, recomenda-se o deslocamento do profissional da assistência direta a estes, realocando-os para outros setores. A opção pelo afastamento funcional é de responsabilidade da direção da instituição, juntamente com o serviço de medicina ocupacional (27, 38).

Imunização

O controle do vírus H1N1 pela disponibilidade de vacina específica oferece vantagens (reduzindo morbimortalidade) e favorece a manutenção da infraestrutura, sem superlotações, dos serviços de saúde, para atendimento à população. Outros benefícios associadas são a redução do risco de transmissibilidade, aptidão dos trabalhadores de saúde, mantendo o pleno funcionamento dos serviços (39, 40).

A vacina monovalente cepa H1N1 pandêmica 2009 é de vírus inativados e registra uma efetividade média maior

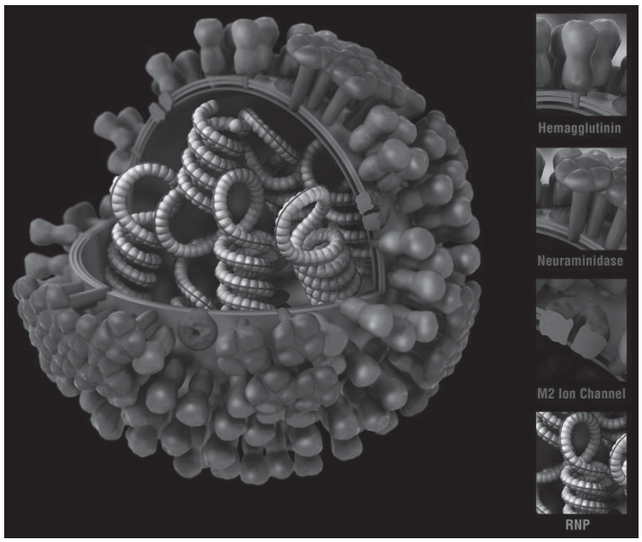


FIGURA 1 – Foto vírus H1N1.

que 95%. A resposta máxima na produção de anticorpos é observada entre o 14.º e o 21.º dia após a vacinação. Como regra pode ser administrada simultaneamente ou em qualquer data antes ou depois de outra vacina (viva ou inativada), não se deve perder a oportunidades para vacinação. Para pacientes pediátricos menores de 9 anos é necessária uma dose de reforço após 21 dias da primeira dose. Atenção especial deverá ser dada à notificação dos seguintes eventos adversos quando temporalmente associados e que são considerados de especial interesse para a farmacovigilância: anafilaxia, óbitos súbitos inesperados e outros eventos graves ou inusitados suspeitos. Casos de Guillan-Barré também deve ser reportados, apesar de a relação das vacinas de influenza com esta síndrome até hoje nunca ter sido confirmada. A OMS refere uma estimativa de uma incidência aproximada de 10 a 100 eventos agudos pós-vacinais por 100 mil doses de vacinas aplicadas e dentre esses uma incidência de 0,5 a 2 eventos adversos graves por 100 mil doses de vacinas distribuídas. A vacina contra o vírus influenza pandêmica é muito 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) (39, 40, 41, 42, 43, 44).

TABELA 2 – Indicação de equipamentos de proteção individual para profissionais da saúde no atendimento a pacientes em suspeitos de infecção pelo H1N1 pandêmico

Máscara N95	Máscara cirúrgica	Luvas/Óculos/Avental
Precauções com aerossóis. Na assistência em uma distância de menos de 1,5 metro do paciente, em procedimentos com produção de aerossol (entubação, aspiração em sistema aberto, broncoscopia, crianças menores de 6 meses). Descartar após o uso.	**Precauções com gotículas.** Na assistência em uma distância de menos de 1,5 metro do paciente, em procedimentos sem produção de aerossol direto (≤ 1,5 metro) com pacientes ainda não triados. Descartar após o uso quando se apresentar úmida (em média de 2 a 4 horas).	**Precauções-padrão.** Na assistência em uma distância de menos de 1 metro do paciente, em procedimentos com produção de aerossol e risco de contato com sangue e fluidos biológicos, principalmente secreções de vias aéreas.

18-637_influenza.pmd 211 28/06/2010, 19:05

Desde março de 2010, o Brasil, através do Programa Nacional de Imunizações, oferece a vacina contra a gripe (cepa pandêmica) de forma gratuita na rede pública. O público prioritário da vacinação será formado pelos: trabalhadores de saúde, população indígena aldeada, gestantes em qualquer idade gestacional, crianças com idade entre seis meses e menores de dois anos (um ano, 11 meses e 29 dias), portadoras de doenças crônicas (obesidade Grau III, formas graves de asma, doença neuromuscular com comprometimento da função respiratória, imunodepressão por uso de medicação ou relacionada às doenças crônicas, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças respiratórias crônicas com insuficiência respiratória crônica, doença hepática, doença renal, doença hematológica, com terapêutica contínua com salicilatos, especialmente indivíduos com idade igual ou menor que 18 anos, portadoras da síndrome clínica de insuficiência cardíaca, portadoras de cardiopatia estrutural com repercussão clínica e/ou hemodinâmica, cardiopatia isquêmica com disfunção ventricular, cardiopatia hipertensiva com disfunção ventricular, cardiopatias congênitas cianóticas, cardiopatias congênitas acianóticas, não corrigidas cirurgicamente ou por intervenção percutânea, miocardiopatias, pericardiopatias) e pessoas com mais de 60 anos portadoras de doenças crônicas, além de adultos com idade de 20 a 39 anos, estimando-se um total de 62.580.687 doses de vacina. O fato é que as recomendações vacinais podem ser populacionais, se possível economicamente.

Também esta disponível na rede privada uma vacina trivalente para influenza; esta vacina contém Influenza A/California/7/2009 (H1N1), Influenza A/Perth/16/2009 (H3N2), Influenza B/Brisbane/60/2008, e tem as mesmas indicações, doses e contraindicações da vacina monovalente (Influenza A/California/7/2009 (H1N1).

COMENTÁRIOS FINAIS

A pandemia de Influenza A (H1N1) avançou, mundialmente, obrigando a população a adotar planos de prevenção e controle até então considerados banais. A problemática foi agravada devido à falta de resposta em relação à confirmação dos casos suspeitos, o que gerou inseguranças na classe médica, nos doentes e familiares. A alta capacidade de resposta no atendimento e tratamento dos casos pode reduzir a mortalidade, pois o vírus H1N1 pandêmico possivelmente continuará disseminado no ambiente por anos.

A experiência de atuar na linha de frente em uma pandemia testou a capacidade de adaptação rápida e da possibilidade de entendimento e ação harmônica entre as diversas esferas dos serviços de saúde. Em determinados momentos, condutas clínicas foram questionadas e condicionadas a um protocolo que esqueceu as benéficas evidências de um tratamento precoce de infecções com potencial de gravidade.

No ano de 2010, vislumbramos uma redução significativa dos casos de gripe e das taxas de morbidade e mortalidade, especialmente devido à vacinação. Cabe ressaltar que todos os casos de gripe, independente do tipo de cepa viral e do "grupo de risco", deve ser tratado, precocemente, com antiviral, como única alternativa viável para diminuir o risco de complicações relacionadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza CMC. A epidemia de gripe espanhola: um desafio à medicina baiana. Hist Cienc Saude Manguinhos, 2008; 15 (4): 945-972.
2. Steelfisher GK, Blendon RJ, Bekheit MM, Lubell K. The Publics Response to the 2009 H1N1 Influenza Pandemic. N Engl J Med, 2010; in press.
3. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. Crit Care Med, 2010; 38 (4 Suppl): e10-20.
4. Robertson M. Influenza: one or two more questions. J Biol. 2009; 8 (5): 45, 2009.
5. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, MorsE SS. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. PNAS, 2005; 102 (31): 11059-11063.
6. 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.
7. Fisher MC. Novel H1N1 pandemic: when pigs fly. Pediatr Infect Dis J, 2009; 28 (10): 911-4.
8. Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Gumel A. Influenza epidemiology-past, present, and future. Crit Care Med, 2010; 38 (4 Suppl): e1-9.
9. 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.
10. Flahault A, Vergu E, Boelle PY. Potential for a global dynamic of Influenza A (H1N1). BMC Infect Dis, 2009; 9: 129, 2009.
11. Boulos M, Auler Júnior JOC. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1H1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil. Clinics, 2009; 64 (10): 1025-1030.
12. DECA – CIEVS – PR. Situação epidemiológica da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 no Mundo e no Brasil, até a Semana Epidemiológica 47 de 2009. Boletim Epidemiológico n. 84. Informe do dia 18-02-2010. Treanor JJ. Influenza Virus. In Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. USA: Ed. Churchill Livingstone; 2005, 2060-85.
13. Toal M, Agyeman-Duah K, Schwenk A, Yoong W. Swine flu and pregnancy. J Obstet Gynaecol, 2010; 30 (2): 97-100.
14. Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. Rev Med Virol, 2001; 11(4): 227-41.
15. Krause JC, Krause JC, Tumpey TM, Huffman CJ, McGraw PA, Pearce MB, Tsibane T, Hai R. Basler CF, Crowe Jr, JE. Naturally Occurring Human Monoclonal Antibodies Neutralize both 1918 and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Viruses. J Virol, 2010; 84 (6): 3127-30.
16. Hampton T. Virulence of 1918 influenza virus linked to inflammatory innate immune response. JAMA, 2007; 297 (6): 580.
17. Walker DH. The 2009 H1N1 Pandemic Adds to Our Knowledge of Influenza Pathogenesis. Am J Pathol, 2010; 176 (6): in press.
18. Cunha BA. Swine Influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations. Infect Dis Clin North Am, 2010; 24 (1): 203-28.

18-637_influenza.pmd 212 28/06/2010, 19:05

19. Liu J, Stevens DJ, Haire LF, Walker PA, Coombs PJ, Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ. Structures of receptor complexes formed by hemagglutinins from the Asian Influenza pandemic of 1957. Proc Natl Acad Sci USA, 2009; 106 (40): 17175-80.
20. Saito T, Gale M. Principles of intracellular viral recognition. Current opinion in immunology, 2007; 19 (1): 17-23.
21. 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, Hacohen N. A physical and regulatory map of host-influenza interactions reveals pathways in H1N1 infection. Cell, 2009; 139 (7): 1255-67.
22. Taylor WR, Burhan E, Wertheim H, Soepandi PZ, Horby P, Fox A, Benamore R, de Simone L, Hien TT, Chappuis F. Avian influenza-a review for doctors in travel medicine. Travel Med Infect Dis, 2010; 8 (1): 1-12.
23. Jamieson B, Jain R, Carleton B, Goldman RD. Use of oseltamivir in children. Can Fam Physician, 2009; 55 (12): 1199-201.
24. Nayak JL, Treanor JJ. Antiviral treatment and prophylaxis of influenza virus in children. Pediatr Ann, 2009; 38 (12): 667-74.
25. 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.
26. Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. Postgrad Med, 2009; 121 (6): 106-12.
27. 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.
28. 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.
29. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. Crit Care Med, 2010; 38 (4 Suppl): e43-51.
30. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. Brit Med J, 2009; 339: b5213.
31. Perez-Padilla R, Rosa-Zamboni DL, Leon SP, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA. Pneumonia and respiratory failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in México. N Eng J Med, 2009; (361): 680-689.
32. Kaufman MA, Duke GJ, McGain F, French C, Aboltins C, Lane G, Gutteridge GA. Life-theatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza). Med J Austr, 2009; 191: 154-6.
33. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jouvet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada JAMA, 2009; 302 (17):1872-79.
34. Ramsey CD, Funk D, Miller RR, Kumar A. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus. Crit Care Med, 2010; 38 (4 Suppl): e58-65.
35. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Sócias L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Nogal-Saez FD, Alvarez-Lerma F, Martínez S, Ferrer M, Avellana M, Granada R, Maraví-Poma, E, Albert P, Sierra R, Vidaur L, Ortiz P, Portillo IPD, Galván B, León-Gil C. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. Critical Care Med, 2009, 13(5): R148.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection – Michigan, June 2009. Morb Mortal Wkly Rep, 2009; 58: 749-752.
37. Grayson ML, Melvani SH, Druce J, Barr I, Bailará S, Johnson P. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. Clin Infect Dis, 2009; 48: 285-91.
38. Rodriguez A, Lisboa T, Díaz E, Rello J, León C. De la seguridad a la prevención: gripe A (H1N1), un nuevo desafío para los intensivistas. Med Intensiva, 2009; 33 (6): 265-266.
39. Barrett PN, Portsmouth D, Ehrlich HJ. Developing cell culture-derived pandemic vaccines. Curr Opin Mol Ther, 2010; 12 (1): 21-30.
40. Tosh PK, Jacobson RM, Poland GA. Influenza vaccines: from surveillance through production to protection. Mayo Clin Proc, 2010; 85 (3): 257-73.
41. 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.
42. Kelso JM. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy. J Allergy Clin Immunol, 2010; 125 (4): 800-2.
43. Partridge J, Kieny MP. Global production of seasonal and pandemic (H1N1) influenza vaccines in 2009-2010 and comparison with previous estimates and global action plan targets. Vaccine, 2010; 28: in press.
44. Pollyea DA, Brown JM, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. J Clin Oncol, 2010; 28 (14): 2481-90.

✉ Endereço para correspondência:
Marcelo Carneiro
Rua Thomaz Flores, 887/301
96810-090 – Santa Cruz do Sul, RS – Brasil
☎ (51) 3713-7484
carneiromarcelo@yahoo.com.br

Recebido: 18/5/2010 – Aprovado: 25/5/2010

18-637_influenza.pmd 213 28/06/2010, 19:05