

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Instituto Adolfo Lutz

Graziela Lopes Sartori

**A SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA E SUAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

Ribeirão Preto
2017

Graziela Lopes Sartori

**A SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA E SUAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

Trabalho de Conclusão do Programa de Aprimoramento Profissional apresentado como requisito para a obtenção do Certificado de Conclusão do Programa de Laboratório de Saúde Pública na Área de Vigilância Epidemiológica do Instituto Adolfo Lutz – Centro de Laboratório Regional – VI, Ribeirão Preto.

Orientador: Dr^a. Marina von Atzingen dos Reis

Ribeirão Preto
2017

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, pela saúde, disposição e oportunidade de ampliar os conhecimentos através do aprimoramento profissional no Instituto Adolfo Lutz de Ribeirão Preto.

Aproveito também a oportunidade de expressar esse sentimento e agradecer a TODOS os profissionais do Instituto pela paciência, atenção e disposição em transmitir valiosos conhecimentos para a contribuição do meu crescimento profissional.

Não menos importante, gostaria de ressaltar o quanto sou grata pelos conselhos que muitos me transmitiram ao longo dessa jornada, que levarei para a vida.

Agradeço a supervisora dos aprimorandos na área de vigilância epidemiológica Silvia Reche, pela sua doçura, dedicação e assistência.

Agradecimento especial a minha orientadora Dr^a. Marina von Atzingen pela atenção, dedicação e apoio que desempenhou sobre o meu trabalho.

Sou grata a profissional Lilia Carneiro, por aceitar o convite em ser minha avaliadora do TCPAP e desprender sugestões valiosas, de grande valia para enriquecimento do trabalho.

Obrigada aos meus colegas aprimorandos Fabiana, Marcelo e Gabriela pelos almoços divertidos, por tornar os cafés mais felizes e seminários mais desembaraçados.

Obrigada querida Giovana, pelas broncas para eu fazer o TCPAP, por todo apoio, inspiração e revisões ortográficas.

RESUMO

O vírus da influenza pertence à família *Orthomyxoviridae* e apresenta genoma de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples segmentada, revestida por um envelope protéico, no qual se encontram importantes proteínas de superfície, principalmente a hemaglutinina e a neuraminidase. O vírus não possui um mecanismo de correção gênica, sendo, portanto mais suscetível a mutações nessas proteínas de superfície. A influenza é altamente contagiosa, responsável por várias pandemias ao longo dos séculos, ceifando milhões de vidas. Mais recentemente, a pandemia ocorrida em 2009 foi responsável por vitimar ao menos 18,5 mil pessoas. Atualmente, no período pós pandêmico, espera-se um quadro estável do número de infectados pela influenza. Contudo, um aumento do número de casos vem ocorrendo. Diante do alarmante cenário crescente de pessoas infectadas pela influenza, visto o potencial pandêmico do vírus, o trabalho teve por fim, elaborar uma revisão bibliográfica, utilizando bancos de dados científicos como a *Pubmed*, e epidemiológicos com repositórios governamentais a nível nacional e mundial, a fim de ordenar um panorama histórico da situação epidemiológica, principalmente no período pós pandêmico, com o objetivo de elaborar as perspectivas atuais do vírus. O fato do vírus influenza ser constituído por oito segmentos de RNA geneticamente independentes um do outro, implica que um segmento pode adquirir material genético de um vírus proveniente de uma espécie animal, enquanto outro segmento sofre mutação de outra espécie, culminando na formação de um segmento de RNA híbrido. As aves selvagens aquáticas são reservatórios naturais de influenza. Esses animais quando infectados podem transmitir o vírus a outras aves silvestres, bem como a outras espécies animais. A incidência de gripe tem sido associada diretamente ao clima. A umidade relativa do ar parece ter relação com a maior ocorrência dos casos de influenza. Quanto menor a umidade relativa, maior a transmissão e viabilidade do vírus, fato este influenciado pelo fenômeno natural atmosférico *El Niño*. A hemaglutinina é o principal alvo de identificação e resposta imunológica do indivíduo infectado contra o vírus. Diversos mecanismos estão implicados no escape da resposta imune, vale destacar mutações na glicosilação N ligada a hemaglutinina. Atualmente está evidenciada o crescente aumento da variante H3N2 em diversas localidades do globo. Análises verificaram uma glicosilação na porção da região globular da cabeça

da hemaglutinina deste subtipo de gripe. Esse mecanismo confere um importante papel no desenvolvimento de novas estirpes virais com capacidade virulenta, por não ser reconhecida pelo sistema imunológico. Não há como afirmar que determinada estirpe viral da influenza será a nova causadora de uma pandemia, mas observando os dados epidemiológicos e com o auxílio da tecnologia de análise a nível molecular é possível discutir e observar as estirpes com potencial pandêmico e traçar uma maneira de prevenção.

Palavras chave: Influenza; N-glicosilação; mutação; hemaglutinina; pandemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema constituinte do vírus influenza.	14
Figura 2: Momento em que o vírus influenza se liga as células respiratórias humanas.....	16
Figura 3: História de eventos para combinação (<i>reassortment</i>) de genes, resultando na Influenza A pandêmica (H1N1) de 2009	17
Figura 4: Pandemias e surto ocorridos pela influenza A e seus subtipos, desde 1918 até a última pandemia em 2009.....	26
Figura 5: Evolução do vírus da influenza pandêmica de 1918 até 2009.....	28
Figura 6: Circulação global de influenza vírus, por número de espécies positivas por subtipo durante o ano de 2016.....	32
Figura 7: Circulação na China de influenza vírus, por número de espécies positivas por subtipo, durante o ano de 2016.....	32

LISTA DE SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASN: Asparaginina

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

GISRS: *Global Influenza Surveillance and Response System*

H: Hemaglutinina

MS/SVS: Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância Sanitária

N: Neuraminidase

PNI: Programa Nacional de Imunização

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RNA: Ácido ribonucléico

SG: Síndrome Gripal

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

WHO: *World Health Organization*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	8
2.	OBJETIVO.....	11
3.	METODOLOGIA.....	12
4.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
4.1.	VARIEDADES ANTIGÊNICAS	13
4.1.1.	COMPILAÇÃO DAS VARIEDADES ANTIGÊNICAS	18
4.2.	MONITORAMENTO DA INFLUENZA NO BRASIL E NO MUNDO	19
4.2.1.	CRIAÇÃO E COMPOSIÇÃO DA VACINA DA INFLUENZA	20
4.3.	EVOLUÇÕES DA INFLUENZA AO LONGO DOS SÉCULOS	22
4.4.	A PRIMEIRA PANDEMIA POR INFLUENZA DO SÉCULO XXI: A PANDEMIA DE 2009.....	27
4.5.	SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA PÓS PANDÊMICA E PERSPECTIVAS ATUAIS.....	30
4.5.1.	A INFLUÊNCIA DO CLIMA NA SAZONALIDADE DA INFLUENZA ...	33
5.	CONCLUSÕES	35
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUÇÃO

A influenza, ou gripe, ocorre por uma infecção viral no sistema respiratório e cuja distribuição é global. Possui alto caráter de atenção em saúde pública devido a elevada taxa de disseminação entre os indivíduos. Responsável por morbidades em populações atingidas, principalmente em crianças, idosos, gestantes, indivíduos com doenças crônicas e imunocomprometidos. (BRASIL, 2010).

O vírus da influenza pertence à família *Orthomyxoviridae* e apresenta genoma de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples segmentada e revestida por um envelope protéico, no qual se encontram importantes proteínas de superfície. Entender estas últimas é essencial para o estudo da Influenza, dentre as proteínas mais importantes podem ser citadas: a) a hemaglutinina, responsável pela capacidade de reconhecer o ácido siálico das células humanas e se adentrar ao hospedeiro; b) a neuraminidase responsável pela propagação viral; c) e, por fim, a proteína da matriz, que reveste a superfície interior do invólucro lipídico. (SHTYRYA *et al* 2009)

O vírus da gripe possui quatro tipos de variante antigenicamente distintos: A, B, C e D. Essa classificação é definida pela ausência de reatividade sorológica cruzada entre suas proteínas internas. Os primeiros tipos (A e B) são os que possuem importância clínica em humanos, sendo o tipo A o responsável pelas pandemias ocorridas, pois é o mais susceptível a variações antigênicas e mutações periódicas. (FORLEO-NETO *et al* 2003; DE CARLI *et al* 2014)

A maior prevalência dessa enfermidade ocorre nos períodos de outono e inverno, contudo é possível que ela ocorra também fora do período de sazonalidade. Clinicamente, a influenza pode apresentar a instalação abrupta de febre alta, mialgia, dor de garganta, prostração, cefaleia, tosse, rinorreia, fadiga e, em casos mais graves, dispneia severa, chegando à necessidade de ventilação mecânica; alguns pacientes, principalmente crianças, podem ainda apresentar vômito e diarreia. Vale ressaltar que existem outros vírus respiratórios que apresentam sintomas semelhantes, de maneira que isso pode dificultar o diagnóstico. (CDC¹, 2016).

A maior parte das pessoas que contraem o vírus da influenza possui sintomas brandos que cessam naturalmente em cerca de duas semanas, não havendo a

necessidade de hospitalização ou utilização de fármacos. Alguns indivíduos, no entanto, podem desenvolver complicações mais sérias decorrentes da infecção como pneumonia, bronquite, sinusite, otite e desidratação. É importante que estes pacientes recebam um diagnóstico e tratamento adequado. Dentre os fatores de atenção médica de complicação e risco da influenza estão os portadores de doenças crônicas como: asma, doenças cardíacas, distúrbios renais, hepáticos, metabólicos (*diabetes mellitus*) e obesidade mórbida. Indivíduos com mais de 65 anos de idade, gestantes e crianças menores de cinco anos, também fazem parte do grupo de risco, uma vez que estes podem evoluir para complicações necessitando de hospitalização e em alguns casos levar ao óbito. (CDC², 2016).

O tempo de incubação viral perdura em média 1 a 4 dias até o surgimento dos primeiros sintomas. A transmissão ocorre durante todo o período no qual a pessoa apresenta sintomatologia, iniciando-se cerca de um dia antes do surgimento dos primeiros sintomas. Sua disseminação se dá por meio das partículas virais expelidas por um indivíduo infectado quando tosse, espirra ou fala. Também pode ocorrer devido ao contato com fômites contaminados. (MACHADO, 2009)

A principal medida de prevenção é a vacinação. Anualmente a *World Health Organization* (WHO) convoca uma reunião técnica para compor a vacina que será distribuída durante o próximo ano de acordo com os dados epidemiológicos. (WHO¹, 2016)

O manejo clínico em pacientes que apresentam sintomatologia para influenza é a utilização de fosfato de oseltamivir, inclusive para pacientes que apresentam condições de complicação de risco, pois a terapêutica precoce reduz a duração dos sintomas e possíveis agravos, ou zanamivir em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fosfato de oseltamivir. Ambos os medicamentos agem diretamente na enzima de superfície do vírus, a neuraminidase, que é responsável pela liberação do vírus já produzido para o meio externo celular e consequente propagação. (BRASIL, 2014)

O vírus influenza é constituído por RNA e, assim como tal, não possui um mecanismo de correção gênica, sendo mais suscetível a mutações. Tal característica pode culminar por conferir ao vírus resistência aos fármacos e a capacidade de evasão da resposta imune celular. (CAO, 2013)

Vale salientar que a influenza já causa problemas há muito tempo. Grandes pandemias ocorreram no século XX, como a gripe espanhola (1918-1919), a gripe

asiática (1957-1960) e a gripe de Hong Kong (1968-1972), em que ocasionaram milhões de óbitos. Mais recentemente, a pandemia ocorrida em 2009 foi responsável por vitimar ao menos 18,5 mil pessoas. (DAWOOD *et al*, 2012)

Atualmente, no período pós pandêmico, espera-se um quadro estável do número de infectados pelo vírus influenza. No Brasil, contudo, até a 47^a semana do ano de 2016 foram registrados 11.923 casos de influenza, dentre os quais ocorreram 2.178 óbitos apenas até o mês de novembro. (BRASIL⁴, 2016)

2. OBJETIVO

Diante do alarmante cenário, com o aumento do número de pessoas infectadas, visto o potencial pandêmico do vírus influenza, o presente trabalho tem por fim elaborar um panorama histórico da situação epidemiológica, principalmente no período pós pandêmico a fim de elucidar as perspectivas atuais, abrangendo dados mundiais e nacionais.

3. METODOLOGIA

A construção do texto baseou-se em uma revisão bibliográfica a partir de pesquisas em artigos científicos, com a utilização do banco de dados *Pubmed*. Não obstante, foram utilizados dados epidemiológicos nacionais e internacionais sobre influenza publicados em repositórios do governo e na *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*, da *World Health Organization (WHO)*.

Para a construção da evolução do vírus no decorrer do tempo, foram utilizados artigos fundamentados no estado da arte. Posteriormente, na elaboração da situação epidemiológica pós pandêmica, utilizou-se como chave de busca no *Pubmed: Escape mutation "Influenza A" N-glycosylation*, no período de cinco anos. Foram encontrados três resultados, aos quais foram analisados e discutidos na busca por traçar uma perspectiva atual. (PENTIAH *et al*, 2015; USHIROGAWA *et al*, 2016; HAUSE *et al*, 2012).

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. VARIEDADES ANTIGÊNICAS

Existem quatro tipos principais de variantes da influenza, representados por A, B, C e D. Dentre estes, A e B são responsáveis pelas epidemias sazonais que ocorrem anualmente no outono inverno. O tipo C não é um problema de atenção em saúde pública, pois provoca sintomas brandos e não guarda relação com as epidemias. O tipo D, por sua vez, manifesta-se somente em animais e não há registros em humanos. (CDC¹, 2016)

Os vírus do tipo A são os responsáveis pelas grandes pandemias ocorridas durante os séculos, pois essa variante viral é encontrada em muitas espécies de animais, como aves e mamíferos. Por conta disso, esse tipo é mais susceptível a possíveis variações antigênicas, sendo potencialmente capaz de gerar formas virais mais bruscas as quais o organismo humano não possui uma resposta imune adequada. O tipo A, por exemplo, foi o responsável inclusive pela gripe espanhola (1918 - 1920) que vitimou ao menos 50 milhões de pessoas devido a sua alta disseminação e virulência. (CARNEIRO *et al*, 2010)

A determinação da estrutura tridimensional e análise genômica verificaram que o vírus influenza é composto por oito segmentos de RNA de fita simples segmentado e envelopado. (SHTYRYA *et al*, 2009)

Os constituintes do vírus influenza com descrição dos segmentos de ribonucleoproteínas, proteínas de superfície, hemaglutinina e neuraminidase encontram-se representados na figura 1.

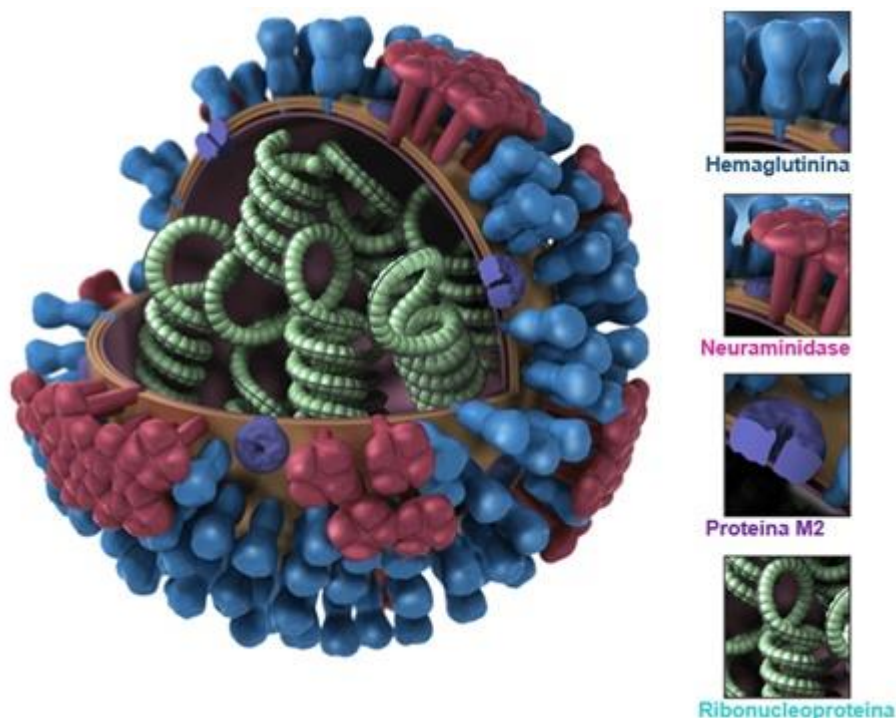


Figura 1: Esquema constituinte do vírus influenza. Fonte: *Center for Disease Control and Prevention (CDC², 2014)*

Todo ser vivo constituído por RNA, como é o caso do vírus influenza, possui maior susceptibilidade de mutação genética, uma vez que é vulnerável a erros durante a replicação e geração de novas estirpes. Isso ocorre devido a RNA polimerase não possuir a capacidade de correção (*proofreading*), resultando em altos níveis de mutação no genoma viral. Outro ponto agravante nesse processo consiste no fato do vírus influenza ser constituído por oito segmentos de RNA geneticamente independentes um do outro. Isso implica que um segmento pode adquirir material genético de um vírus proveniente de uma espécie animal, enquanto outro segmento sofre mutação de outra espécie, culminando na formação de um segmento de RNA híbrido. Além disso, o vírus influenza é constituído por duas proteínas de superfície a hemaglutinina e neuraminidase que são propensas a variações de aminoácidos e modificação pós traducional. (GALLAHER, 2009)

Os vírus da gripe mudam constantemente, e esse processo ocorre principalmente de duas maneiras. A primeira consiste em mutação pelo desvio antigênico. Conforme, o vírus se replica, ocorrem pequenas alterações nos aminoácidos que compõe as proteínas de superfície, o que é chamado de *antigenic drift*. No entanto, estes ainda pertencem à mesma filogenia viral, de maneira que um

indivíduo que já tenha sido exposto a um vírus da mesma árvore filogenética terá uma resposta imune. A segunda maneira de mutação ocorre através do acúmulo de variações antigênicas, resultando em uma mudança brusca no rearranjo genômico do vírus (*antigenic shift*). Quando isso ocorre, o organismo humano não possui anticorpos para esse novo agente, ou seja, essas são as mutações responsáveis pelas epidemias e em alguns casos até pandemias. (CDC ¹, 2014)

Essas variações antigênicas ocorrem principalmente na composição dos segmentos de proteínas de superfície do microrganismo. Os vírus da gripe A são divididos em subtipos baseados em duas proteínas na superfície: a hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Há 18 subtipos de H e 11 subtipos N diferentes que infectam uma ampla gama de seres vivos. (KRATSCH *et al*, 2016)

A hemaglutinina medeia a ligação glicosídica ao ácido siálico, um carboidrato encontrado nas células respiratórias, iniciando o contato célula – vírus, a hemaglutinina liga-se então a célula respiratória e interpõe a entrada do vírus para o citoplasma celular do hospedeiro como uma “chave-fechadura”. Assim, o vírus é capaz de invadir e infectar a célula. Esta, por sua vez tenta lisar o agente estranho, diminuindo o pH do meio intracelular, fazendo com que a hemaglutinina mude a sua conformação ao fundir o vírus na membrana celular, uma vez que a hemaglutinina esteja ligada ao ácido siálico das células respiratórias, o vírus é capaz de introduzir, infectar e replicar-se dentro da célula hospedeira. A neuraminidase, no entanto tem função oposta: sua atividade consiste em remover o ácido siálico para brotamento dos vírus recém-formados a deixar a célula infectada para invadir a próxima célula, como ilustrado na figura 2. (WILLEY & SKEHEL, 1987; KRATSCH *et al*, 2016).

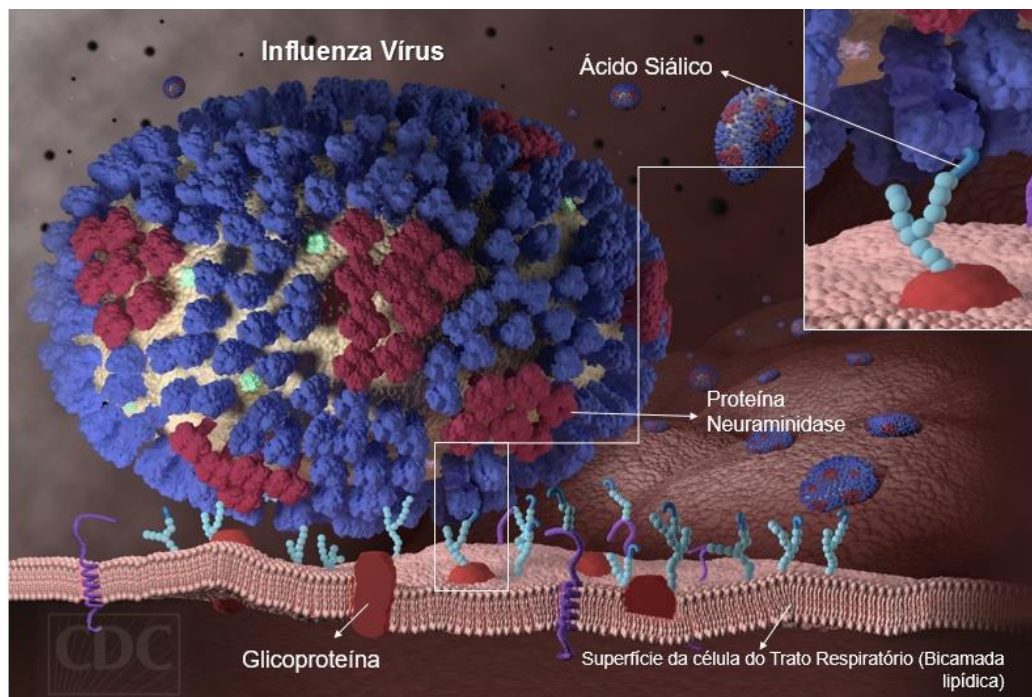


Figura 2: Momento em que o vírus influenza se liga as células respiratórias humanas. Fonte: (CDC², 2014)

As aves selvagens aquáticas são reservatórios naturais do vírus influenza tipo A. Esses animais quando infectados podem transmitir o vírus a outras aves silvestres, bem como a outras espécies animais. As aves, geralmente, são assintomáticas ou apresentam sintomas brandos, todavia na China, em 1996, foi encontrada uma variante viral aviária (H5N1) altamente patogênica, capaz de levar a morte aves domésticas de criadouros. Em 2003, foram encontrados alguns casos dessa variante em humanos e que foram associados à manifestação grave e morte. A transmissão para humanos, nesse caso, ocorreu exclusivamente pelo contato com aves infectadas. Até o momento, não há registros de transmissão dessa variante (H5N1) entre humanos, sendo restrita somente a pessoas que tiveram contato com essas aves. (LUPIANI & REDDY, 2009; CDC¹, 2015).

Em 2013, na China, uma nova variante do vírus influenza tipo A foi identificada: a gripe aviária H7N9. Em aves, este vírus resulta em baixa patogenicidade, mas os seres humanos infectados apresentam doença respiratória grave, sendo que destes um terço evoluiu para o óbito. (BUI *et al*, 2016)

Outras espécies animais também podem ser infectadas pelo vírus influenza, como é o caso dos porcos. Quando são infectados, eles apresentam sintomas semelhantes aos humanos, como tosse, febre e coriza. Os suínos podem adquirir a

gripe aviária e a humana, além da gripe suína. Eventualmente esses animais podem ser infectados por influenza de outras espécies concomitantemente (aviária e suína, por exemplo). Tais genes distintos podem combinar seu material genético entre si e gerar um novo vírus com potencial poder de virulência. Podemos citar como exemplo desse rearranjo viral o H1N1 humano pandêmico de 2009. Através de análise genômica, ele se mostrou ser uma variante da gripe suína H1N2 encontrada nos porcos da América do Norte, em 1990. Além disso, o H1N2 é descendente do H3N2 suína, fruto de outro rearranjo antigênico, formando novas variáveis virais. (TRIFONOV *et al*, 2009). A figura 3 ilustra o rearranjo

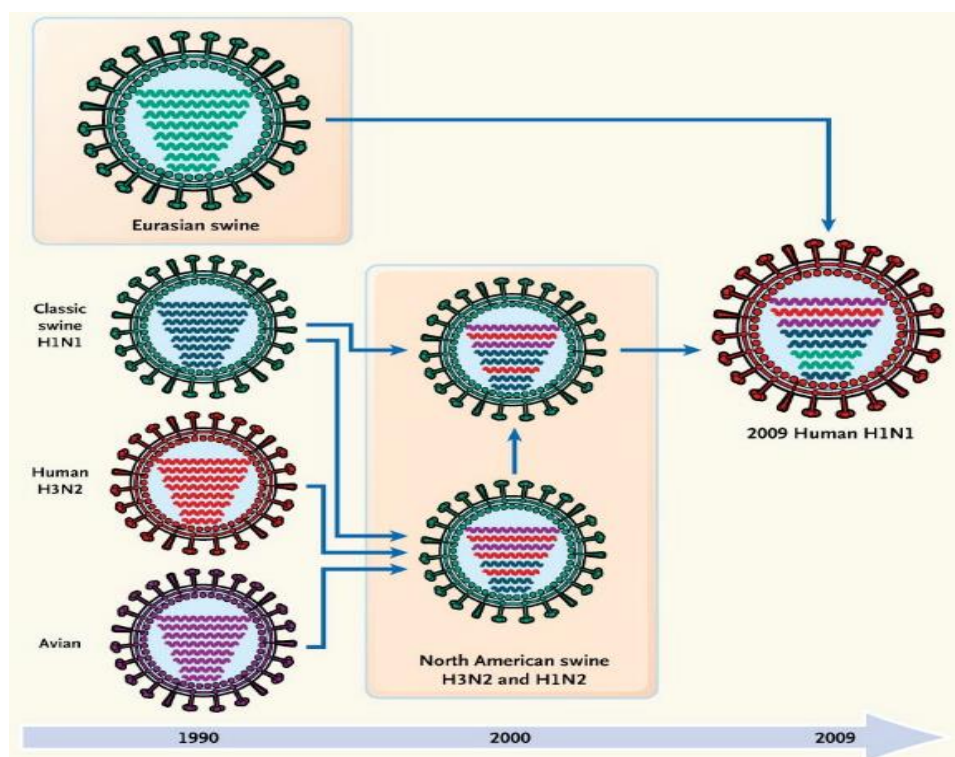


Figura 3: História de eventos para combinação (*reassortment*) de genes, resultando na Influenza A pandêmica (H1N1) de 2009. O H1N1 pandêmico de 2009 é uma combinação de genes provenientes da Influenza H1N1 clássica suína, Influenza suína da América do Norte (*reassortment* H3N2 e H1N2), e Influenza da Eurásia suína. Fonte: TRIFONOV *et al*, 2009.

4.1.1. COMPILAÇÃO DAS VARIEDADES ANTIGÊNICAS

A influenza tipo A sofreu ao longo do tempo inúmeros rearranjos genéticos em suas proteínas de superfície: hemaglutininas (H) e neuraminidasas (N). A partir da ordem cronológica da descoberta de suas modificações genéticas, essas proteínas foram enumeradas. (LUPIANI & REDDY 2009; CDC¹, 2014; BIREME¹, 2009)

As aves aquáticas são os hospedeiros naturais do vírus influenza. Nelas são encontradas todas as variedades de influenza, transmitindo-as pelas fezes ao realizar suas rotas migratórias. Nelas foram encontradas combinações de variações de N1 a N9 e H1 a H16. (LUPIANI & REDDY 2009; CDC¹, 2014; BIREME², 2009)

As aves domésticas, por sua vez, são hospedeiros intermediários do vírus. Por estar em constante contato com humanos, há um risco ainda maior de transmissão, como é o caso relatado de óbitos por influenza H5N1 na China em 2003. Nestas espécies foram encontrados os subtipos de influenza H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7 e H9N2. (LUPIANI & REDDY 2009; CDC¹, 2014; BIREME², 2009)

Os suínos possuem receptores em suas células respiratórias para ácido siálico a2,3 e a2,6. A Influenza aviária tem uma predisposição para se ligar ao ácido siálico a2,3, enquanto os vírus humanos se ligam com o a2,6. Além disso, a temperatura corporal suína é intermediária entre aves e humanos (39°C), sendo, portanto, uma ponte de infecção entre as duas fontes de influenza. Os porcos são geralmente infectados pelos subtipos H1N1, H1N2 e H3N2. (BIREME², 2009)

Em humanos, por fim, os subtipos H1N1 e H3N2 circulam anualmente nos períodos sazonais causando os chamados “surto gripais”. Estes compõem a vacina anual durante o período de sazonalidade. Historicamente, em humanos já foram reportadas infecções pelos subtipos de influenza A: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7 e H9N2. (BIREME², 2009)

4.2. MONITORAMENTO DA INFLUENZA NO BRASIL E NO MUNDO

A *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) foi criada há mais de 60 anos com o intuito de monitorar a incidência e prevalência da influenza em todo o globo, devido a seu potencial de mutação e geração de cepas potencialmente virulentas com alto poder de disseminação e infecção pandêmica. (WHO², 2016)

Até o momento a GISRS é constituída por 138 Centros Nacionais de Influenza, 6 Centros de Colaboração da OMS e 4 Laboratórios reguladores. Desde 1996, os dados epidemiológicos sobre a influenza estão disponíveis em tempo real por meio do sistema FluNet (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/). Esses dados epidemiológicos são críticos para o acompanhamento do movimento dos vírus ao redor do mundo, para monitorização, prevenção e contenção desses vírus. (WHO², 2016)

No Brasil, uma das estratégias do monitoramento da influenza, bem como de outros vírus respiratórios, são a vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG), de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. Assim sendo, os pacientes hospitalizados que apresentarem febre acompanhada de tosse, dor de garganta, dispneia (ou saturação de O₂ < 95%), desconforto respiratório ou óbito por SRAG (independente da hospitalização) são notificados por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) Influenza web e suas amostras são direcionadas aos laboratórios de saúde pública. Os dados epidemiológicos são abertos para que as esferas de governo possam intervir oportunamente com políticas públicas adequadas. (BRASIL¹, 2016)

4.2.1. CRIAÇÃO E COMPOSIÇÃO DA VACINA DA INFLUENZA

O vírus da influenza é altamente contagioso. Anualmente cerca de 3 a 5 milhões de pessoas são infectadas na forma grave da doença, acarretando cerca de 250 mil a 500 mil mortes no mundo. Por conta da sua alta capacidade de transmissão entre as diversas espécies animais, a influenza está mais sujeita a sofrer recombinações genéticas, ou seja, os componentes genéticos do vírus estão em constante mudança e evolução. (WHO², 2016).

A principal forma de prevenção à influenza é por meio da vacinação anual, principalmente dentre os indivíduos inseridos no grupo de risco: crianças menores de cinco anos de idade, gestantes, adultos com 60 anos ou mais, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais. Devido à constante variação antigênica, a prevenção por meio da vacinação contra os principais vírus circulantes deve ser realizada anualmente. É por esta razão que há a necessidade do contínuo monitoramento, acompanhamento e avaliação técnica, pois esses estudos serão utilizados para definir a composição e atualização da vacina a cada ano, com o apoio da WHO. (WHO¹, 2016).

O plano de desenvolvimento e composição vacinal ocorre em reuniões técnicas que a WHO realiza anualmente, em fevereiro e setembro, para analisar e discutir os dados epidemiológicos com informações dos constituintes antigênicos circulantes do hemisfério Sul, visando à elaboração da vacina que será posteriormente distribuída. (WHO¹, 2016).

A agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) é responsável por estudar e aprovar a composição da vacina em todas as atualizações com novos vírus circulantes no território nacional. O Programa Nacional de Imunização (PNI), por sua vez, distribui a vacina trivalente antes do período de sazonalidade. Esta contém os antígenos purificados de duas cepas do tipo A e uma do tipo B, no entanto isso pode variar a dependendo da análise dos dados epidemiológicos pela WHO. (BRASIL², 2016).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 119/16, que dispõe sobre a comercialização e utilização da vacina Influenza no Brasil, disponibilizou em 31 outubro de 2016 a composição da vacina que será distribuída em 2017:

“Art. 3º As vacinas influenza trivalentes a serem utilizadas no Brasil a partir de fevereiro de 2017 deverão conter, obrigatoriamente, três tipos de cepas de vírus em combinação, e deverão estar dentro das especificações abaixo descritas: - um vírus similar ao vírus influenza A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09; - um vírus similar ao vírus influenza A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2); e - um vírus similar ao vírus influenza B/Brisbane/60/2008.

Art. 4º As vacinas influenza quadrivalentes contendo dois tipos de cepas do vírus influenza B deverão conter um vírus similar ao vírus influenza B/Phuket/3073/2013 [...]” (BRASIL³, 2016)

A vacina contra influenza pode ser composta por vírus inativados ou vírus vivos atenuados. As vacinas constituídas pelos primeiros podem ser compostas pelo vírus inteiro, fracionado ou subunitário. Existem três tecnologias de produção de vacinas: vacina a base de ovo, vacina por cultura de células e a vacina recombinante. (KATZ, 2016)

4.3. EVOLUÇÕES DA INFLUENZA AO LONGO DOS SÉCULOS

Ao longo da história houve a dizimação de incontáveis vidas devido às inúmeras epidemias. Mesmo em 412 a.C., Hipócrates já havia descrito uma doença semelhante à influenza responsável por atingir uma região ao norte da Grécia conhecida como Perinthus. Inclusive há relatos de que uma epidemia possa ter exterminado com o exército de Atenas. Nessa época, atribuía-se a manifestação da doença à influência dos astros. (MAMMAS & SPANDIDOS, 2016)

Houve inúmeros relatos durante a história de doenças que assolaram a vida humana, estes eram creditados a castigos divinos e astrologia. Devido à escassez de conhecimentos sobre microrganismos nas épocas mais remotas e aos raros registros epidemiológicos, dificilmente há como estabelecer uma relação entre as epidemias e os agentes infecciosos causadores. Apesar da falta de informações, podemos afirmar que a primeira pandemia de gripe ocorreu em 1580, originando-se na Ásia. Posteriormente esta se estendeu para a África e atingiu a Europa a partir do sul. Em um período exíguo, de apenas seis meses, a moléstia chegou ao norte do continente europeu e se espalhou para a América. (PYLE, 1986; BEVERIDGE, 1991)

Em 1878, houve relatos em diversos países europeus, em especial na Itália, de uma doença muito semelhante à influenza que acarretou alta mortalidade em aves. Mas como até então não se sabia o agente causador, a doença foi confundida com a cólera aviária. Somente em 1901, houve a identificação desse agente infectante. Relatado inclusive em diversos outros locais, como Rússia, América do Norte, América do Sul, África e Ásia. (LUPIANI & REDDY; 2009).

Em 1918, com o fim da primeira guerra mundial, a paz foi novamente abalada pelo insurgimento de uma nova ameaça. Uma doença desconhecida responsável por infectar o Rei Afonso XIII da Espanha e um terço da população de Madri, ficaria conhecida posteriormente na história como a Gripe Espanhola, que perdurou até 1919. O impressionante é que em questão de meses a doença já havia se espalhado por todo o planeta, infectando mais de um quinto da população global. A referida moléstia fez mais vítimas do que qualquer outro registro conhecido, e foi inclusive três vezes mais letal do que a guerra que terminara, dizimando aproximadamente 50 milhões de vidas. (TAUBENBERGER & MORENS, 2006)

Por falta de evidências epidemiológicas a época, não se sabe ao certo a localização geográfica onde se iniciou a gripe espanhola. Acredita-se, todavia, que ela se espalhou através dos soldados infectados nas condições insalubres dos campos de batalha. (GAÜZÈRE & AUBRI, 2015; TAUBENBERGER & MORENS, 2006).

Uma característica marcante dessa epidemia em especial é o seu ressurgimento onde já havia sido constatada sua existência, mas com letalidade ainda maior. Ademais, surge a questão de que nesse exíguo período de tempo o vírus foi capaz de sofrer mutações capazes de lhe conferir uma letalidade ainda maior. (GAÜZÈRE & AUBRI, 2015; TAUBENBERGER & MORENS, 2006).

O vírus da Gripe Espanhola era capaz de atingir simultaneamente humanos e suínos, sendo estes até então “virgem” (ou *naive*, em inglês), ou seja, como esses organismos nunca tiveram contato com o vírus, eles não haviam criado uma resposta imunológica contra o agente infectante. Análises filogenéticas recentes evidenciaram que as proteínas de superfície do vírus pandêmico, a neuraminidase e hemaglutinina, provinham da influenza aviária, pois até então somente as aves eram atingidas e não havia qualquer relação com seres humanos ou suínos. (TAUBENBERGER & MORENS, 2006)

Recentemente foram estudadas cinco amostras de vítimas da gripe espanhola que haviam sido conservadas desde a autópsia dos corpos. Foram analisados os tecidos de pulmão de soldados conservados em parafina, e um corpo enterrado no Alasca, todos mortos pela influenza de 1918. As características genéticas ajudaram a elucidar que o agente letal responsável pela maior pandemia da história consiste em um vírus influenza tipo A, subtipo H1N1. A sequência de hemaglutinina está estreitamente relacionada com a influenza tipo A de origem suína, no entanto, apesar da semelhança entre as sequências genéticas, possui muitas características de aves. Em síntese, a ciência comprovou que a origem do vírus responsável por milhões de mortes proveio de uma mutação do vírus influenza em aves e suínos, gerando uma nova estirpe capaz de infectar humanos. (KNOBLER *et al*, 2005)

Suinocultores relataram surtos de gripe com sintomas extremamente semelhante à gripe humana em seus animais nos anos de 1918 e 1929. Por guardar tal semelhança esta enfermidade foi nomeada Gripe Suína. Acreditava-se até então que o agente infectante da doença provinha de origem bacteriana. Foi somente em

1930 que Richard Shope foi capaz de isolar, a partir de porcos infectados, o verdadeiro microrganismo responsável: um vírus. (VAN EPPS, 2006).

Em 1932, conseguiu-se isolar pela primeira vez o vírus influenza em humanos. Desde então, passou-se a estudar uma possível formulação de vacina contra o referido agente. Somente em 1940, foram introduzidas as primeiras vacinas contra a influenza, no entanto a imunização foi desastrosa. As vacinas provocaram reações significativas, devido à falta de padronização, potência e pureza. (CROVARI *et al* 2011).

Nesse mesmo ano (1940), foi isolado o vírus influenza tipo B. Sua classificação é definida pela ausência de reatividade cruzada sorológica entre suas proteínas internas. (KRYSTAL *et al*, 1982). O vírus do tipo C foi descrito pela primeira vez sete anos depois, em 1947. (MATSUZAKI *et al*, 2016)

Uma nova pandemia emergiu entre os anos de 1957 e 1958, ficando conhecida como a “Gripe Asiática” vitimando 80 mil pessoas somente nos Estados Unidos. Sabe-se que sua origem se deu na província de Yunan, na China, em fevereiro de 1957. Ela foi provocada pelo vírus influenza tipo A, subtipo H2N2, suas proteínas de superfície (a hemaglutinina e neuraminidase) sofreram um rearranjo genético. (POTTER, 2001)

Rapidamente, logo em maio, a gripe asiática foi capaz de se estender por toda a Ásia, Índia, Austrália, Indonésia, atingindo posteriormente o Paquistão, Europa, América do Norte. Três meses foram suficientes para que ela se espalhasse por todo o globo. Nesse período, estima-se que um a cada quatro mil indivíduos infectados evoluiu para óbito. Afetando principalmente os mais velhos e crianças, facilmente atingiu a marca de aproximadamente um milhão de mortos. (POTTER, 2001).

A terceira pandemia do século, também se iniciou na China. A “Gripe de Hong Kong” aconteceu em 1968 e em uma semana havia levado ao óbito 500 mil pessoas somente na própria Hong Kong. Tal epidemia, assim como as outras, evoluiu até se estender por todo o planeta, levando um milhão de pessoas a morte. Estudos mostraram que seu agente também era um vírus influenza tipo A, subtipo H3N2, mutação ocorrida na porção da hemaglutinina. (CAMPOS, 2005)

Em 1977, novamente o mundo foi surpreendido com uma nova epidemia. Chamada de “Gripe Russa”, esta enfermidade também foi provocada pelo vírus influenza tipo A, subtipo H1N1, com alguns rearranjos genéticos da pandemia

ocorrida na gripe espanhola (1918-1919). Atingiu principalmente crianças e adolescentes, pois os indivíduos mais velhos, já haviam tido contato com essa estirpe, possuíam algum grau imunidade contra a infecção. (CAMPOS, 2005)

Posteriormente, em 1997, houve uma nova estirpe extremamente agressiva de influenza A, o H5N1. Infectava apenas frangos, de maneira que os animais iam ao óbito em apenas 48 horas, e cuja taxa de mortalidade beirou os 100%. Muitas granjas tiveram que sacrificar todas as suas aves para eliminar aves potencialmente infectadas, e então após um ano esse vírus desapareceu (CAMPOS, 2005). No entanto entre os anos 2003 e 2004, houve registros desse tipo de influenza em seres humanos que trabalhavam diretamente com aves. Atualmente essa gripe é chamada de influenza aviária de alta patogenicidade, e foi capaz de levar a altas taxas de óbitos na região asiática (COSTA & MERCHAN - HAMANN, 2016).

O subtipo H5N1 é de grande importância em saúde epidemiológica em nível mundial pela sua alta letalidade e poder pandêmico, mas até o momento há registros apenas de infecção entre humanos que tiveram contato direto com as aves infectadas. O grande alerta é que esse vírus aviário possa vir a sofrer uma mutação com a gripe humana, e assim ser capaz de causar infecção entre humanos, sem necessariamente ter o contato com aves para adquirir esse subtipo de influenza. Portanto, se essa modificação gênica ocorrer, o subtipo H5N1 pode vir a ser capaz de gerar uma pandemia sem precedentes, uma vez que até então os humanos nunca tiveram contato com essa estirpe, ou seja, nosso organismo não oferece nenhum tipo de imunidade contra esse agente viral. (CDC ¹, 2015)

Por fim, cabe esclarecer que os vírus Influenza H3N2 e H1N1 circulam entre os países sazonalmente todos os anos. A vacina anual costuma ser contemplada com ambos. Como a ocorrência e prevalência entre os dois é variável, muitos genes são trocados entre si, levando a rearranjos importantes. Por exemplo, como o que pode ser descrito com o H1N1 pandêmico de origem suína ocorrido em 2009. Estudos evidenciaram que o H1N1 de 2009 é constituído por duas linhagens de vírus suínos. Um deles é circulante desde a gripe espanhola (1918-1919), enquanto o outro se originou a partir de uma mutação e rearranjo genético com vírus de aves e humano. (BIREME¹, 2016)

A figura 4 descreve brevemente o principal surto e as pandemias ocorridos durante o último século até os dias atuais e a perturbante questão, de qual será a próxima variante de importância clínica.

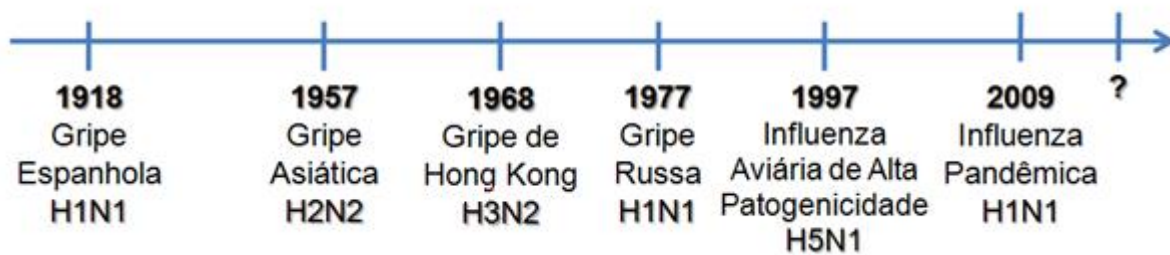


Figura 4: Pandemias e surto ocorridos pela influenza A e seus subtipos, desde 1918 até a última pandemia em 2009.

4.4. A PRIMEIRA PANDEMIA POR INFLUENZA DO SÉCULO XXI: A PANDEMIA DE 2009

Anteriormente, os especialistas estimavam que uma próxima possível pandemia ocorresse com o vírus H5N1, responsável inicialmente por infectar somente as aves, mas que fora relatado em humanos em anos anteriores, apresentando alta taxa de mortalidade devido à sua agressividade. (CDC, 2010)

Para a surpresa das autoridades, contudo, surgiu uma nova variante do vírus influenza, subtipo H1N1. Sua primeira aparição foi detectada em abril de 2009, nos Estados Unidos da América. O diagnóstico ocorreu graças aos exames de vigilância sentinela realizados em duas crianças. (CDC, 2010)

No mesmo mês, a Cidade do México declarou um surto de casos de gripe, e em um curto período, o mesmo vírus foi reportado em diversos países, levando a WHO a declarar alerta máximo. Advertindo emergência em saúde pública em nível mundial, estava iniciada a primeira pandemia do século XXI por influenza classificada como de nível 6. (CDC, 2010)

Os exames realizados identificaram um novo vírus nunca antes reportado em humanos e diferentes de quaisquer outros agentes previamente relatados na literatura médica, inclusive em animais. Após alguns estudos, ficou evidenciado que essa nova patologia era resultado de uma combinação tripla de materiais genéticos provenientes do vírus da gripe suína, aviária e humana. (GALLAHER, 2009)

A análise molecular mostrou que o vírus pandêmico H1N1 de 2009 deriva de um vírus influenza que afetou suínos no passado. Vários processos de mutações chamado de *reassortment* (mistura de vírus provenientes de diversas fontes) podem ter gerado a nova estirpe de H1N1 pandêmica de 2009, conforme observado na figura abaixo. (WHO, 2011)

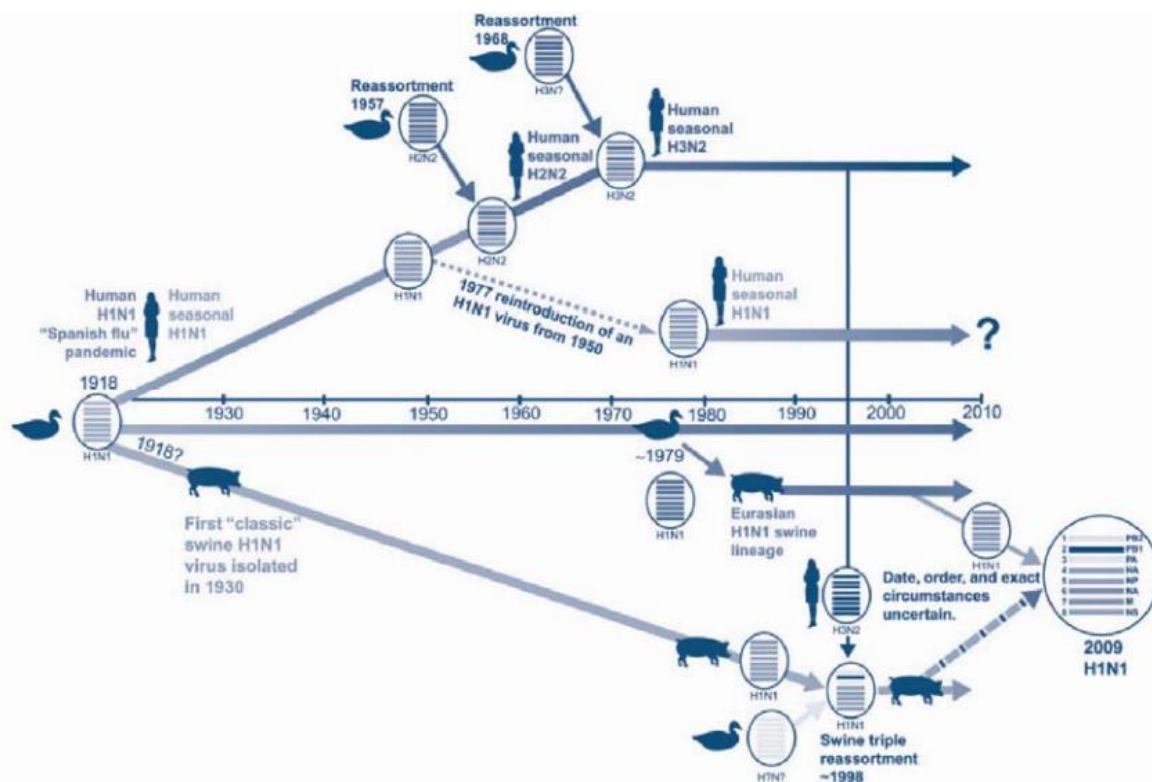


Figura 5: Evolução do vírus da influenza pandêmica de 1918 até 2009.

Processo de *Reassortment* do vírus da influenza A, desde a gripe espanhola de 1918, causada pelo subtipo H1N1 proveniente de um ancestral aviário, até o vírus pandêmico H1N1 de 2009. Fonte: WHO, 2011.

Diante dos obstáculos nas questões de saúde pública, em resposta a este novo agente, o CDC iniciou uma investigação epidemiológica junto a órgãos de saúde animal e humana para tentar rastrear a origem viral. Desta maneira, buscou-se compreender se a transmissão do vírus ocorria entre humano – humano ou humano – animal. Ficou evidenciado que nem todas as pessoas infectadas haviam tido contato direto com suínos, ou seja, sua transmissão podia perfeitamente se dar entre seres humanos infectados e saudáveis. Concomitante começou-se a trabalhar no desenvolvimento de uma nova vacina capaz de prevenir esse tipo de gripe. A sequência genética do H1N1 foi divulgada na web, para que os cientistas do mundo todo pudessem utilizá-la em suas pesquisas e comparar com os vírus influenza coletados em outras localidades. (CDC, 2010)

O H1N1 pandêmico atingiu principalmente a faixa etária mais jovem comparado a gripe sazonal, levando à hospitalização principalmente crianças ≤ 5 anos. Uma possível explicação para atingir a população jovem seria a semelhança

do H1N1 de 2009 com o vírus da pandemia do século XX (1918 e 1977). Os mais velhos poderiam ser mais resistentes por terem tido contato com esse vírus em outra época de suas vidas. (WHO, 2011)

Em agosto de 2010, a WHO retirou o alerta nível 6, ou seja, o mundo entrara no período pós pandêmico. Os dados epidemiológicos confirmaram a ocorrência de 18.500 mortes por influenza H1N1 em decorrência da pandemia de 2009. Estudos posteriores, no entanto, revelaram que houve um número muito maior de vítimas, estimando-se cerca de 300 mil pessoas, em especial na Ásia e África, onde o acesso ao tratamento e diagnóstico adequados é mais escasso em virtude da falta de recursos. Diferentemente das gripes sazonais, 80% dos óbitos por H1N1 ocorreram em indivíduos com menos de 65 anos de idade. Uma parte deles decorreu de complicações respiratórias e cardiovasculares associadas à infecção pelo H1N1. (DAWOOD *et al*, 2012)

4.5. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA PÓS PANDÊMICA E PERSPECTIVAS ATUAIS

Como já dito, a influenza A é responsável por infectar tanto humanos, como suínos e aves. Os subtipos mais comuns, ou seja, os que prevalecem principalmente nas infecções em humanos são o H1N1, o H2N2 e o H3N2. Nestes a hemaglutinina é a proteína da superfície viral cuja função é realizar a ligação com o ácido siálico da célula, assim sendo este é o principal alvo de identificação e resposta imunológica do ser infectado. (BIREME², 2009)

O vírus da influenza, por sua vez, possui diversos mecanismos para escapar dessa resposta imune. O acúmulo de pequenas modificações (*antigenic drift*) nas porções de aminoácidos constituintes da hemaglutinina, as mutações nos epítomos antigênicos e as mutações na glicosilação N ligada a hemaglutinina, são os principais responsáveis pelo não reconhecimento na camada circulante de oligossacarídeo de hemaglutinina e consequente escape do sistema imunológico: (USHIROGAWA *et al*, 2016; HAUSE *et al*, 2012)

Após a pandemia de Hong Kong (1958), causada pelo subtipo H3N2, e a pandemia de 2009, causada por H1N1, ficou evidenciado a ocorrência crescente da variante H3N2. (USHIROGAWA *et al*, 2016)

A porção N - glicana na hemaglutinina confere a capacidade de mascarar e consequente escape a resposta imunológica, pois este faz uma “blindagem”, impedindo a ligação de anticorpos em determinadas porções da hemaglutinina, desempenhando um importante papel no desenvolvimento de novas estirpes virais com capacidade virulenta, por não ser reconhecida pelo sistema imunológico. (PENTIAH *et al*, 2015)

Em 1968, quando a variante H3N2 da influenza A surgiu pela primeira vez, havia apenas duas N - glicosilação nas posições dos aminoácidos 81 e 165 da porção globular da hemaglutinina, atualmente os vírus circulantes apresentam seis e em alguns casos foram verificados sete resíduos de N-glicosilações nas porções de asparagina (ASN). (USHIROGAWA *et al*, 2016)

Estudos recentes demonstraram uma N-glicosilação no resíduo 144 da hemaglutinina, como um importante fator para evasão da resposta imune, pois confere uma variação significativa na cepa sazonal. Essa variação antigênica permite o escape do sistema imunológico e pode ocasionar a reemergência do

subtipo H3N2 com um potencial caráter para ocasionar uma nova pandemia. (USHIROGAWA et al, 2016; HAUSE et al, 2012)

Dados epidemiológicos atuais da GISRS, evidenciam o aumento a nível mundial da ocorrência do subtipo H3N2 nas semanas finais do ano, inclusive na maior população mundial, China. Atenção especial deve ser despendida a esta população com alto índice de atividade rural e contato próximo a animais, o que favorece a geração de variantes virais como já observado durante a história da evolução da influenza. (WHO³, 2016).

Portanto, é aconselhável não ignorar a emergência viral no país com histórico de estrear variantes pandêmicas. O crescente aumento do número de casos de H3N2 em especial com a possível mutação, na porção 144 da hemaglutinina que caracteriza evasão da resposta imune, desperta uma atenção especial, como é visto nos dados global e nacional da China, revelado nas figuras 6 e 7, reportado no GISRS. (WHO³, 2016).

Global circulation of influenza viruses

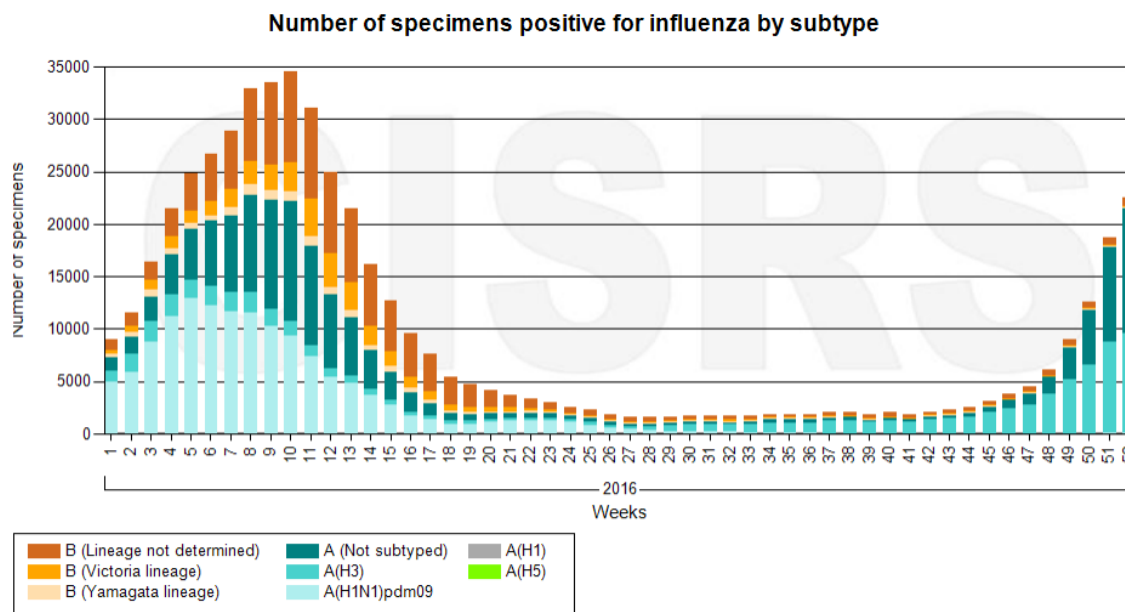


Figura 6: Circulação global de influenza vírus, por número de espécies positivas por subtipo durante o ano de 2016. Fonte: WHO³, Flunet 2017.

China

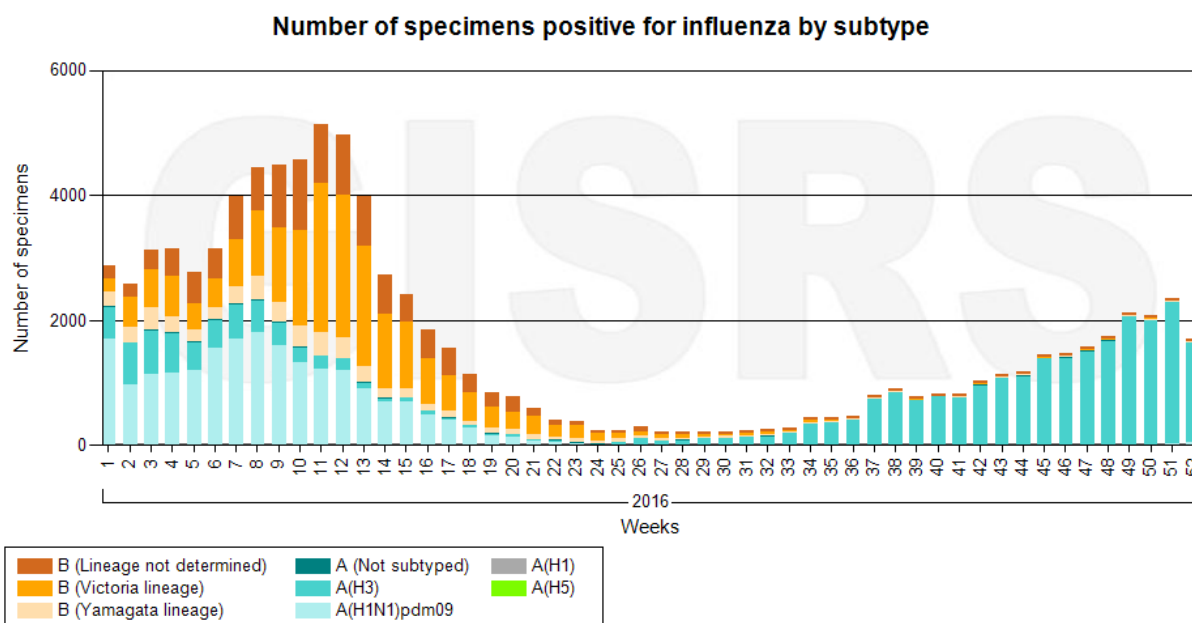


Figura 7: Circulação na China de influenza vírus, por número de espécies positivas por subtipo, durante o ano de 2016. Fonte: WHO³, Flunet 2017.

4.5.1. A INFLUÊNCIA DO CLIMA NA SAZONALIDADE DA INFLUENZA

Outro ponto a ressaltar que pode interferir nas perspectivas atuais sobre a influenza, inclusive no período de sazonalidade, como foi o caso ocorrido em 2016, com a antecipação de pessoas infectadas com o vírus, é que a incidência de gripe tem sido associada à umidade relativa do ar, isto é, a relação entre a quantidade absoluta de água existente no ar. Quanto menor a umidade relativa, maior a transmissão e viabilidade do vírus influenza, provavelmente isso ocorre porque as partículas virais podem ficar por períodos maiores suspensas no ar, nos chamados aerossóis e se propagar com maior facilidade. (IAMARINO, 2009)

Os climas tropicais e subtropicais possuem invernos suaves com grandes oscilações climáticas, como é o caso do Brasil, que conta ainda com um agravante na variação climática, pois está sob a influência de interferentes naturais, como o fenômeno atmosférico *El Niño*. O clima impacta no período de sazonalidade da influenza, uma vez que pode influenciar diretamente na “sobrevivência do vírus, na transmissão, ou na susceptibilidade do hospedeiro à infecção ou ter uma influência indireta através de mudanças comportamentais em aglomeração humana”¹. (ALONSO *et al*, 2007, tradução do autor)

O fenômeno conhecido como *El Niño* influencia o clima em todo o planeta, especialmente a América Latina, e caracteriza-se pelo aumento da temperatura do oceano Pacífico, com isso ocorre mudança atmosférica e diminuição da intensidade dos ventos alísios, leste para oeste da região equatorial, concentrando águas mais quentes nessa região, isso implica na mudança dos padrões de distribuição de umidade, chuvas e temperatura. Esse fenômeno altera todo o biossistema, incluindo alterações na migração das aves selvagens ao interferir nos períodos de transição entre um hemisfério e outro, aumentando o período estacionário dessas aves em determinados locais. (SHAMAN & LIPSITCH, 2012)

A alteração no fluxo de transição das aves, com instalação de tempo maior em determinados locais, guarda como resultado o aumento da probabilidade de rearranjo viral, inclusive aumenta o contato com animais domésticos locais, somando o risco de passagem viral interespecie e geração de novas estirpes virais.

¹“where climate could have a direct influence on virus survival, transmission efficiency, or host susceptibility to infection or have an indirect influence through behavioral changes in human crowding” (no original, em inglês).

Coincidentemente todas as pandemias 1918, 1957, 1968 e 2009 ocorreram em períodos pós *El Niño*, chamado de *La Niña*. (SHAMAN & LIPSITCH, 2012)

A *La Niña* é um fenômeno atmosférico natural que ocorre após o término do *El Niño*, atua diminuindo a temperatura das águas do Oceano Pacífico equatorial, e aumentando a intensidade dos ventos alísios, ou seja, é um fenômeno inverso ao *El Niño*. Com a acuidade dos ventos sobre a região leste para oeste da região equatorial, acaba gerando a ressurgência das águas do oceano (águas profundas com temperatura baixa sobem para a superfície) e as águas quentes são condicionadas a região oeste do oceano, isso gera maior intensidade de evaporação e surgimento de nuvens, isso provoca seca em determinadas regiões e chuvas abundantes em outras. Esse fenômeno interfere no clima em âmbito global. (PEGORIM, 2015)

O *El Niño* possui um período irregular, com ocorrência entre 3 – 5 anos, seu acontecimento persiste por um período aproximado de 9 a 12 meses, com início entre março e junho e seu pico ocorre entre dezembro a abril e diminui gradativamente até junho do ano seguinte. (PEGORIM, 2015)

O último *El Niño* atingiu seu ápice no final de 2015 e início de 2016, atualmente estamos entrando no período de *La Niña*, que ocasiona mudanças climáticas, com secas atenuantes em determinadas regiões e chuvas abundantes em outras (PEGORIM, 2015), visto que a diminuição da umidade relativa propicia a transmissão e viabilidade do vírus (IAMARINO, 2009), além de poder contribuir para uma possível variação antigênica da influenza, uma vez que intervém no ecossistema, atingindo inclusive na migração de aves selvagens, que são hospedeiras naturais do vírus, podendo contribuir para uma possível variação antigênica, isso implica em um possível rearranjo e formação de variantes com potencial patogênico. (SHAMAN & LIPSITCH, 2012)

5. CONCLUSÕES

A influenza é uma infecção viral de importância mundial, uma vez que seu potencial de virulência e pandemia já foi comprovado inúmeras vezes no decorrer dos séculos através de milhões de vidas perdidas, deixando-nos não somente a lacuna da perda, mas a experiência e o alerta sobre esse vírus.

Com o desenvolvimento dos processos de globalização, as doenças têm o potencial de se espalhar muito mais rapidamente quando em comparação aos séculos passados. Se, ainda no século XX, o vírus já era capaz de se espalhar por todo o planeta em questão de meses, uma nova epidemia nos tempos atuais tem o condão de disseminar-se de um modo inimaginável.

Estudos evidenciaram a importância do clima na incidência e transmissão da influenza, isso indica que fenômenos naturais atmosféricos como o *El Niño* e *La Niña* estão implicados diretamente em sua ocorrência.

O último *El Niño* atingiu seu ápice no final de 2015 e início de 2016, este fato possui portanto, o condão de poder contribuir para uma possível variação antigênica do vírus, uma vez que intervém no ecossistema, atingindo inclusive na migração de aves selvagens, que são hospedeiras naturais do vírus, isso implica em um possível rearranjo e formação de variantes com potencial patogênico, que poderá ser observado em anos subsequentes, uma vez que estamos entrando no período de *La Niña*, que ocasiona mudanças climáticas, com secas atenuantes em determinadas regiões e chuvas abundantes em outras. Visto que a diminuição da umidade relativa propicia a transmissão e viabilidade do vírus, temos que dispensar uma atenção especial para o período de sazonalidade da influenza que se inicia no outono/inverno de 2017 e 2018.

Perspectivas pós pandêmica evidenciam que uma nova pandemia sem precedentes pode ocorrer a qualquer momento, uma vez confirmado que o vírus influenza realiza com rapidez rearranjos genéticos, inclusive podem sofrer rearranjos interespecies com modificações significantes em suas proteínas de superfície, originando variantes antigênicas importantes, que podem evadir a ação do sistema imune com potencial poder de infecção, transmissão e letalidade.

Tratando-se da influenza A H3N2, um alarmante aumento do número de casos, a nível global e principalmente na maior população terrestre, China, tem sido

observado. Um agravante importante é uma N-glicosilação no resíduo 144 da hemaglutinina, sendo esta, portanto uma possível reemergência desta estirpe viral com uma modificação genética respeitável, pois confere evasão da resposta imune celular.

O subtipo H5N1 desperta atenção especial das autoridades em saúde no período pós pandêmico. Até o momento encontra-se restrita a pessoas que tiveram contato com animais infectados, porém uma variação nesse vírus que possa conferir transmissão entre humanos é possível e resultaria em um potencial pandêmico imensurável, uma vez que até então nunca tivemos contato com essa estirpe e não temos resposta imunológica contra esse agente infeccioso.

Não há como evitar a geração de novas variantes virais com potencial de virulência, uma vez que diversos fatores estão implicados, mas podemos amenizar através de estudos epidemiológicos, visto que esses dados são imprescindíveis para monitoração, prevenção e contenção desses vírus.

Atualmente contamos, com o desenvolvimento de novas tecnologias, principalmente em nível de análise molecular, se tornando possível a caracterização genética, esta confere uma forte arma em favor da humanidade, uma vez que é possível discutir e observar as estirpes com potencial pandêmico.

Com a identificação das variações gênicas, a capacidade de planejar medidas preventivas e profiláticas aumentou consideravelmente. Através da identificação dos componentes virais responsáveis por conferir a capacidade de virulência aos agentes, esses dados podem ser utilizados na elaboração de vacinas e novos medicamentos. Vale salientar que os estudos epidemiológicos são imprescindíveis em medidas de controle e prevenção de uma nova pandemia, pois somente por meio desses dados recolhem-se informações relevantes para a composição das vacinas e realização do monitoramento das possíveis epidemias.

Por fim, não há como afirmar que determinada estirpe viral da influenza será a nova causadora de uma pandemia, mas observando os dados epidemiológicos e com o auxílio da tecnologia de análise a nível molecular é possível discutir e observar os estipes com potencial pandêmico e traçar uma maneira de prevenção.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO, W.A. et al. Seasonality of Influenza in Brazil: A Traveling Wave from the Amazon to the Subtropics. **Am. J. Epidemiol.** 165 (12):1434-1442, 2007.

BEVERIDGE, W.I.B. The chronicle of influenza epidemics. **Hist Philos Life Sci.**13(2):223-34. 1991.

BIREME¹. **Infográfico 01: O vírus.** Repositório complementar ID: 311. São Paulo: BIREME, 2009. Disponível em <<http://h1n1.influenza.bvsalud.org/local/infographics/pt/ig01.html>> Acesso em 03 dez 2016.

BIREME². **Infográfico 08: Variantes.** Repositório complementar ID: 318. São Paulo: BIREME, 2009. Disponível em <<http://h1n1.influenza.bvsalud.org/local/infographics/pt/ig08.html>> Acesso em 05 dez 2016.

BRASIL¹. Ministério da Saúde. SINAN. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação.** 2016. Disponível em <<http://portalsinan.saude.gov.br/sinan-influenza>> Acesso em 14 nov 2016.

_____². Ministério da Saúde. **Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza: Informe Técnico.** Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/11/informe-tecnico-campanha-vacinacao-influenza-2016.pdf>> Acesso em 26 dez 2016.

_____³. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **Resolução – RDC n. 119**, de 27 de outubro de 2016. Dispõe sobre a composição das vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no ano de 2017. Diário Oficial da União, 31 out 2016. Seção 1, p. 31.

_____⁴. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, semana 47, 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/30/Informe-Epidemiologico-Influenza-2016-SE-47.pdf>> Acesso em 26 dez 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de tratamento de Influenza: 2015.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. **Estratégia Nacional de Vacinação Contra o Vírus Influenza Pandêmico (H1N1) 2009: Informe Técnico Operacional.** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde / MS, 2010.

BUI, C. et al. A Systematic Review of the Comparative Epidemiology of Avian and Human Influenza A H5N1 and H7N9 – Lessons and Unanswered Questions. **Transbound Emerg Dis.** 63(6):602-620, 2016.

CAMPOS, H.S. Influenza, uma nova tsunami. **Pulmão RJ**. 14(2):104-8, 2005.

CARNEIRO, M. et al. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 54 (2): 206-213, 2010.

CAO, R.G. **Vacinas em Forma Inativada e Atenuada Contra Vírus Influenza Induzem Diferente Resposta Celular Imune E Perfil De Expressão Gênica Em Crianças**. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências Da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2013.

CDC¹. Center for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) **Types of Influenza Viruses**. Atlanta: CDC, 2016. Disponível em: <<http://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/viruses/types.htm>> Acesso em 03 nov 2016.

_____². National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) **People at High Risk of Developing Flu-Related Complications**. Atlanta: CDC, 2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm> Acesso em 01 nov 2016.

_____¹. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). **Highly Pathogenic Asian Avian Influenza A (H5N1) Virus**. Atlanta: CDC, 2015. <<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-virus.htm>>. Acesso em 26 dez 2016.

_____². National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). **Cell-Based Flu Vaccines**. Atlanta: CDC, 2015. Disponível em <<https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/cell-based.htm>> Acesso em 26 dez 2016.

_____¹. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) **Transmission of Influenza Viruses from Animals to People**. Atlanta: CDC, 2014. Disponível em <<https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm#subtypes>> Acesso em 26 dez 2016.

_____². **Understanding Influenza (Flu) Infection: An Influenza Virus Binds to a Respiratory Tract Cell**. Atlanta: CDC, 2014. Disponível em <<https://www.cdc.gov/flu/images.htm>> Acesso em 26 dez 2016.

_____. **The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009-April 2010**. Atlanta: CDC, 2010. Disponível em <<http://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm>> Acesso em 04 dez 2016

COSTA, L.M.C. ; MERCHAN-HAMANN, E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. **Rev Pan-Amaz Saúde**, 7(1): 11-25, 2016.

CROVARI, P. ; ALBERTI, M. ; ALICINO, C. History and evolution of influenza vaccines. **J Prev Med Hyg**. 52(3): 91-94, 2011.

DE CARLI, S. et al. Análise da Sequência de Aminoácidos da Neuraminidase dos Vírus Influenza A H1N1pdm09 circulantes no Rio Grande do Sul entre 2009 e 2012. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**. 12: 66-75, 2014.

DAWOOD, F.S. et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling stud. **Lancet Infect Dis**. 12(9):687-95, 2012.

FORLEO-NETO, E. et al. Influenza. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 36(2):267-274, 2003.

GALLAHER, W.R. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009. **Virolog J**. 6:51, 2009.

GAÜZÈRE, B.A.; AUBRY, P.; La pandémie de grippe espagnole de 1918-1919 à la Réunion. **Med Sante Trop**. 25(1):13-20, 2015.

HAUSE B.M, et al. Migration of the Swine Influenza Virus δ -Cluster Hemagglutinin N-Linked Glycosylation Site from N142 to N144 Results in Loss of Antibody Cross-Reactivity. **Clin Vaccine Immunol**. 19(9): 1457–1464, 2012.

IAMARINO, A. **A sazonalidade da Gripe**. São Paulo: BIREME, 2009. Disponível em: <<http://blog.h1n1.influenza.bvsalud.org/pt/2009/10/15/a-sazonalidade-da-gripe/>> Acesso em 26 dez 2016.

KATZ, J. **Information for the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee**. Atlanta: Food and Drug Administration, 2016. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM525491.pdf>> Acesso em 28 dez 2016.

KRATSCH, C. et al. Determination of antigenicity-altering patches on the major surface protein of human influenza A/H3N2 viruses. **Virus Evol**. 2(1): vev025, 2016

KRYSTAL, M. et al. Evolution of influenza A and B viruses: conservation of structural features in the hemagglutinin genes. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 79(15):4800-4, 1982.

KNOBLER, S.L., et al. (Ed.). **The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready?** Workshop Summary. Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats; Washington (DC): National Academies Press (US), 2005.

LJUNGBERG, K.; et al. Effective Construction of DNA Vaccines against Variable Influenza Genes by Homologous Recombination. **Virology** 268(2):244-50, 2000.

LUPIANI, B.; REDDY, S.M. The history of avian influenza. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis**. 32(4):311-23, 2009.

MACHADO, A.A. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. **J Bras Pneumol**. 35(5): 464-469, 2009.

MAMMAS, I.N.; SPANDIDOS, D.A. Paediatric Virology in the Hippocratic Corpus. **Exp Ther Med.** 12(2): 541–549, 2016.

MATSUZAKI, Y. et al. Genetic Lineage and Reassortment of Influenza C Viruses Circulating between 1947 and 2014. **J Virol.** 90:8251-8265, 2016.

PEGORIM, J. **Especial El Niño 2015.** São Paulo: Clima tempo, 2015. Disponível em: <<http://www.climatempo.com.br/noticias/311529/especial-el-nino-2015>> Acesso em 26 dez 2016.

PENTIAH, K. et al. N-Linked glycans on influenza A H3N2 hemagglutinin constrain binding of host antibodies, but shielding is limited. **Glycobiology.** 25(1):124-32, 2015.

PYLE, G.F. **The diffusion of influenza: Patterns and Paradigms.** New Jersey: ed. Rowan & Littlefield, 1986. Disponível em <https://books.google.com.br/books/about/The_Diffusion_of_Influenza.html?id=7w-H11vMykgC&redir_esc=y> Acesso em 28 dez 2016.

POTTER, C.W. A history of influenza. **J Appl Microbiol.** 91(4):572-9., 2001.

SHAMAN, J.; LIPSITCH, M. The El Niño–Southern Oscillation (ENSO)–pandemic Influenza connection: Coincident or causal? **Proc Natl Acad Sci U S A.** 110 (Suppl 1):3689-3691, 2012.

SHTYRYA, Y.A.; MOCHALOVA, L.V.; BOVIN, N.V. Influenza Virus Neuraminidase: Structure and Function. **Acta naturae.** 1(2):26-32, 2009.

TAUBENBERGER, J.; MORENS, D.M. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. **Emerg Infect Dis.** 12(1):15-22, 2006.

TRIFONOV, V.; KHIABANIAN, H.; RABADAN, R. Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus. **N Engl J Med.** 361(2):115-9, 2009.

USHIROGAWA, H. et al. Re-emergence of H3N2 strains carrying potential neutralizing mutations at the N-linked glycosylation site at the hemagglutinin head, post the 2009 H1N1 pandemic. **BMC Infect Dis.** 16:380. 2016.

VAN EPPS, H.L. Influenza: exposing the true killer. **J Exp Med.** 203(4), 803, 2006.

WHO¹. World Health Organization. **Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016 southern hemisphere influenza season.** Geneva: WHO, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016_south/en/> Acesso em 28 dez 2016.

_____². **Surveillance and monitoring**. Geneva: WHO, 2016. Disponível em <http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/> Acesso em 14 nov 2016.

_____³. **FluNet Summary**. WHO, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en/>. Acesso em 26 dez 2016.

_____. SIXTY-FOURTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. **Implementation of the International Health Regulations (2005)**. Report of the Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations (2005) in relation to Pandemic (H1N1) 2009. Geneva: WHO, 2011. Disponível em <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64/A64_10-en.pdf> Acesso em 28 dez 2016.

WILEY, D.C.; SKEHEL, J.J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. **Annu Rev Biochem**. 56:365-94, 1987.

GLOSSÁRIO

AEROSSÓIS: É a designação dada a pequenas partículas de um líquido ou sólido que estão em suspensão no ar na forma de um gás.

ANTIGENIC DRIFT: É um mecanismo de variação de vírus que envolve a acumulação de mutações nos genes. Isto resulta numa nova estirpe de partículas de vírus que não pode ser inibida de forma variável pelos anticorpos que foram originalmente dirigidas contra estirpes anteriores, tornando-se mais fácil para o vírus se espalhar por toda uma população parcialmente imune.

ANTIGENIC SHIFT: É o processo pelo qual duas ou mais estirpes diferentes de um vírus, combinam-se para formar um novo subtipo de vírus que escapa totalmente a resposta imune celular.

ANTIGÊNICO: É toda a partícula ou molécula capaz de iniciar uma resposta imune, a qual começa pelo reconhecimento pelos linfócitos e acumula com a produção de um anticorpo específico.

ANTÍGENO: Partícula ou molécula capaz de deflagrar a produção de anticorpo específico.

ANTICORPOS: São proteínas usadas pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar corpos estranhos como bactérias, vírus ou células tumorais. Um anticorpo reconhece um alvo específico, o antígeno, presente nas células estranhas ao organismo.

BRONQUITE: Inflamação da mucosa da traqueia e dos brônquios grossos e médios.

CEFALEIA: Dor de intensidade variável, localizada ou difusa, em qualquer parte da cabeça.

DISPNEIA: Dificuldade de respirar caracterizada por respiração rápida e curta, associada à doença cardíaca ou pulmonar.

EPIDEMIA: Doença de caráter transitório, que ataca simultaneamente grande número de indivíduos em uma determinada localidade.

ESTIRPE: Relacionado a classe, variedade, família.

FÔMITE: É qualquer objeto inanimado ou substância capaz de absorver, reter e transportar organismos contagiantes ou infecciosos de um indivíduo a outro.

GLICOSILAÇÃO: É a reação química na qual um carboidrato é adicionado a outra molécula, chamada de receptora.

HEMAGLUTININA: É uma glicoproteína, que tem como principal função ligar o vírus ao receptor da célula hospedeira.

LETALIDADE: Poder que uma doença tem de provocar a morte das pessoas. Obtém-se a letalidade calculando-se a relação entre o número de óbitos resultantes de determinada causa e o número de pessoas que foram realmente acometidas pela doença, com o resultado expresso em percentual.

MIALGIA: Caracteriza dores musculares em qualquer parte do corpo.

MORBIDADE: Relação entre o número de casos de enfermidade e o número de habitantes em dado lugar e momento, ou relação entre sãos e doentes.

MUTAÇÃO: Alteração súbita no genótipo de um indivíduo, sem relação com os ascendentes, mas passível de ser herdada pelos descendentes.

NAIVE: Em inglês ingênuo, que ainda não tem resposta imune contra determinado agente estranho.

NEURAMINIDASE: São enzimas glicosídeos hidrolases que catalisam a hidrólise dos resíduos terminais de ácido siálico dos vírus recém-formados e dos receptores da célula hospedeira.

OTITE: Inflamação ou das cavidades da orelha média, ou da mucosa que as recobre ou da membrana do tímpano.

PANDEMIA: É uma epidemia que atinge grandes proporções, podendo se espalhar por um ou mais continentes ou por todo o mundo, causando inúmeras mortes ou destruindo cidades e regiões inteiras.

PATOGENICIDADE: é a capacidade do agente, uma vez instalado, de produzir sintomas e sinais.

PLASMÍDEO: Molécula extracromossômica de DNA circular, encontrada em bactérias.

PNEUMONIA: Inflamação dos pulmões, provocada por bactéria ou vírus.

PROSTRAÇÃO: Debilidade física; fraqueza, abatimento, moleza.

REASSORTMENT: É o processo pelo qual os vírus influenza troca segmentos de genes. Esta troca genética é possível devido à natureza segmentada do genoma viral e ocorre quando dois diferentes vírus da gripe co-infectam uma célula.

RESPOSTA IMUNE: Resposta coletiva e coordenada a introdução de substâncias estranhas em um indivíduo e mediada pelas células e moléculas do sistema imune.

RINORREIA: Escoamento abundante de fluido pelo nariz, com ausência de fenômeno inflamatório.

RNA POLIMERASE: São enzimas, geralmente formadas por muitas cadeias polipeptídicas, que catalisam toda transcrição do RNA. Essas enzimas conseguem catalisar a ligação entre a extremidade 3' OH de um nucleotídeo com a extremidade 5' fosfato do nucleotídeo seguinte, realizando a catálise no sentido de 5' para 3' e utilizando como molde uma das fitas de RNA.

SAZONALIDADE: Relativo à periodicidade, que são características de uma época ou estação do ano.

SINUSITE: Inflamação dos seios da face.

VARIANTE: Que muda ou altera-se, relacionado ao se desvia de um padrão.

VIABILIDADE: Atributo ou condição do que é viável, exequível, realizável, do que pode ter bom resultado com bom êxito.

VIRULÊNCIA: capacidade de um vírus se multiplicar dentro de um organismo, provocando doença.

VÍRUS: Grupo de agentes infecciosos diminutos, desprovidos de metabolismo independente, que se replicam somente no interior de células vivas hospedeiras.