

Influenza por um novo subtipo e potencial pandêmico

André Ricardo Ribas Freitas
Médico Sanitarista
Coordenadoria de Vigilância em Saúde – Campinas

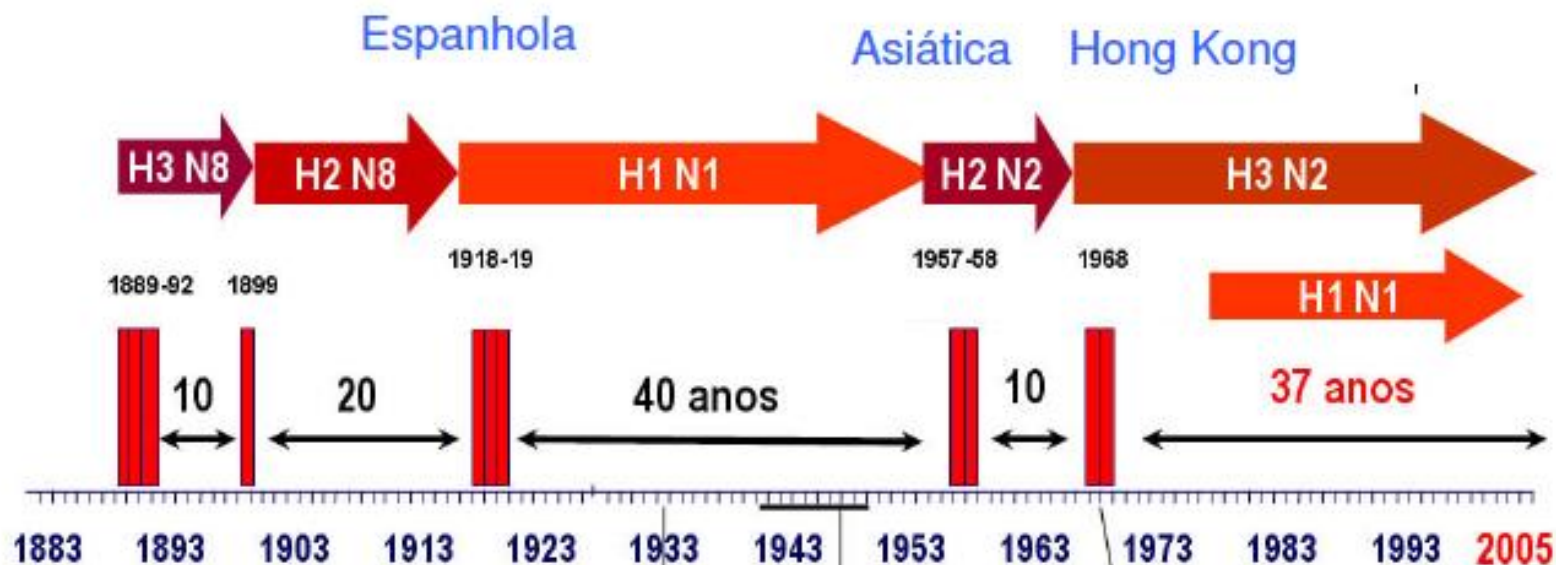
Conceitos fundamentais

- ▶ Influenza sazonal
- ▶ Influenza animal
- ▶ Influenza pandêmica
- ▶ Vacinação
 - Anual
 - Cepa pandêmica
- ▶ Notificação compulsória no Brasil:
 - Surtos
 - Novo subtipo
- ▶ Vigilância sentinela

Textos Base

- ▶ WHO, 2009. Global Surveillance during an Influenza Pandemic (*Version 1 Updated draft April 2009, atualized in 29/apr/2009*).
- ▶ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006. PLANO BRASILEIRO DE PREPARAÇÃO PARA UMA PANDEMIA DE INFLUENZA- GUIA OPERACIONAL (3ª versão, Brasília, 2006)
- ▶ Ministério da Saúde, 2009. INFLUENZA A(H1N1) PROTOCOLO DE PROCEDIMENTOS. (Atualização: 06.05.2009 às 12h.)
- ▶ Vários outros

Linha do tempo da influenza



Estimativas do número de mortes (milhões)

1889-92	6
1899	0,5
1918	20 a 40 !!
1957	1 a 4
1968	1 a 4

1933
Isolamento do vírus em humanos
W. Smith et al

1935
Primeira vacina testada

1937
Produção da vacina

1940-44
Ensaio em grande escala da vacina

1948-49
Vacinação em massa

1968-69
Purificação da vacina

Hemaglutinina e Neuraminidase são caracterizadas

Influenza ou Gripe

- ▶ Infecção viral aguda início súbito de febre , associada a calafrios, dor de garganta, cefaléia, mal-estar, dores musculares, tosse
- ▶ Período de incubação: **em geral** 1 a 4 dias
- ▶ Ocorre durante todo o ano, com maior intensidade no final do outono e durante o inverno.
- ▶ Distribuição global.
- ▶ 600 milhões de pessoas/ ano (OMS, 2007).

Excreção viral

- ▶ Ocorre a partir de indivíduos doentes e infectados assintomáticos
- ▶ 24h antes do início de sintomas, o pico da excreção viral é observado nas primeiras 24 a 72h de doença e
- ▶ Declina até níveis não detectáveis por volta do 5º dia, manter isolamento até 10 dias de sintomas
- ▶ As crianças, comparadas aos adultos, também excretam vírus mais precocemente, por longos períodos e com maior carga viral.

Transmissão

- ▶ Contato: viável em superfícies por 24–48h (mais tempo se menor T°)
- ▶ Na água, o vírus pode sobreviver por até 4 dias a temperatura de 22°C e mais de 30 dias a 0°C;
- ▶ Tosse, espirros: (um espirro transmite a gripe a 167 km/h, em uma distância de 5 metros, em 1/10 de segundo)
- ▶ **Principalmente gotículas vs aerossol** (> 5 milimicras de diâmetro, eventualmente através de aerossol)

Atchim!!!

Saúde!

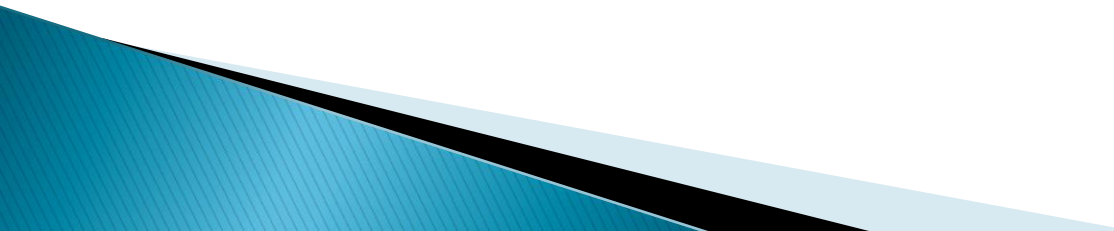


OBS: dê uma olhada na jugular!

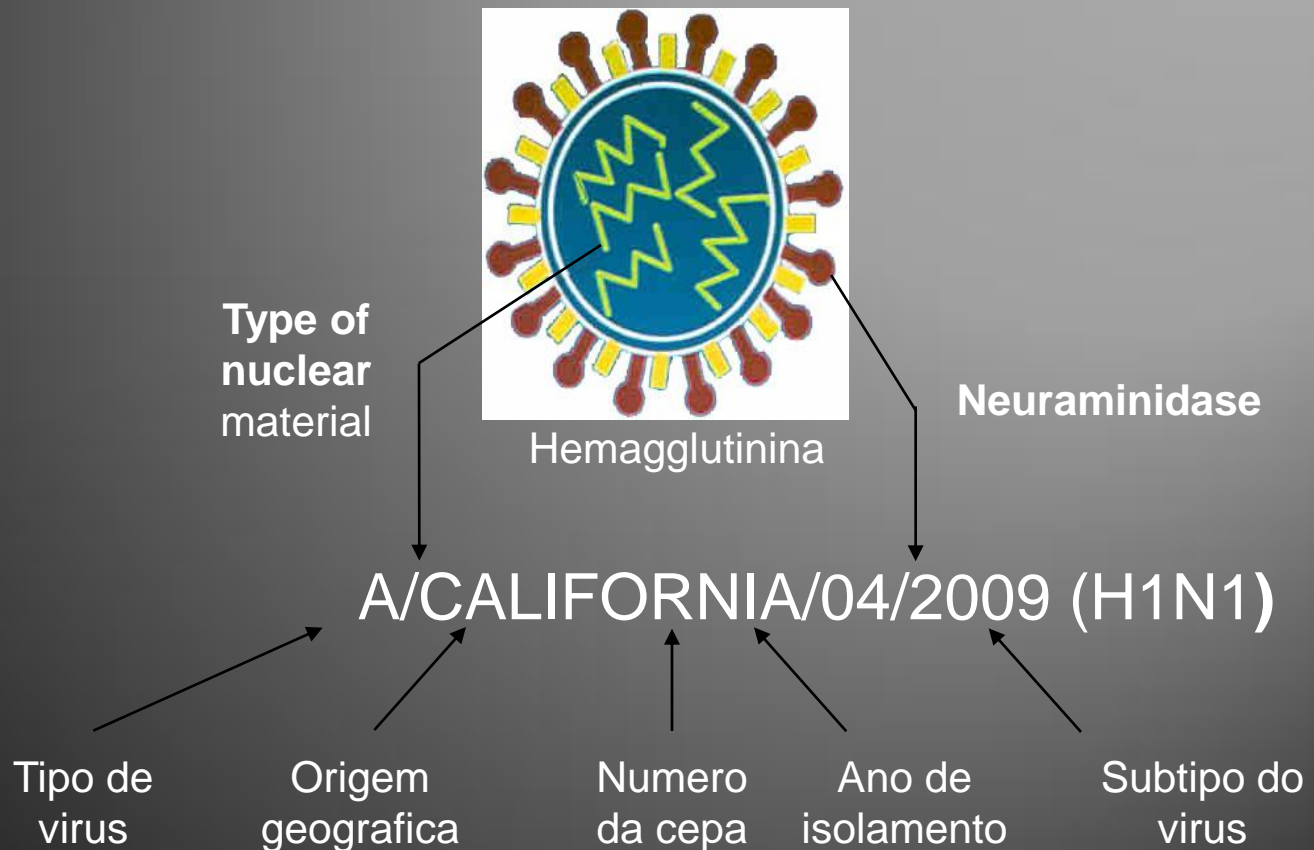
Taxas de ataque de influenza (quadros sintomáticos)

- ▶ Anual: cerca de 10%
- ▶ Epidemias de influenza sazonal: cerca de 20%
- ▶ Pandemias: 20 a 40%

Complicações da doença

- ▶ Pneumonia viral, bactérias secundárias, doença pulmonar crônica, cardiopatias, óbito
 - ▶ Crianças menores de 2 anos (estado nutricional, peso ao nascer, número de pessoas por domicílio..)
 - ▶ Idosos indivíduos com determinadas doenças crônicas ou imunossupressoras
- 

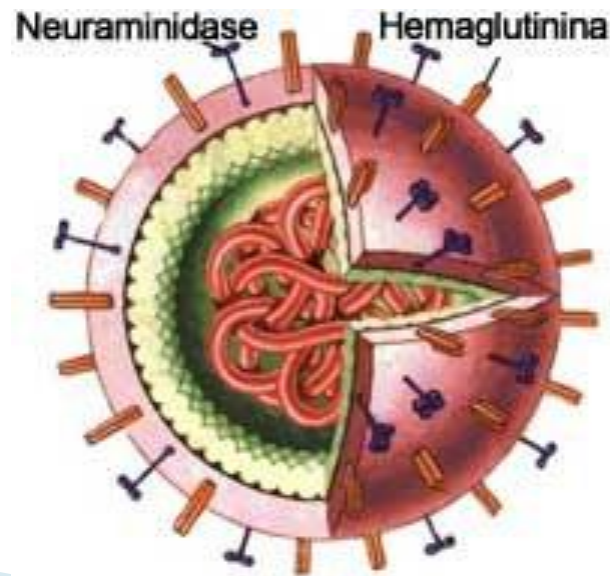
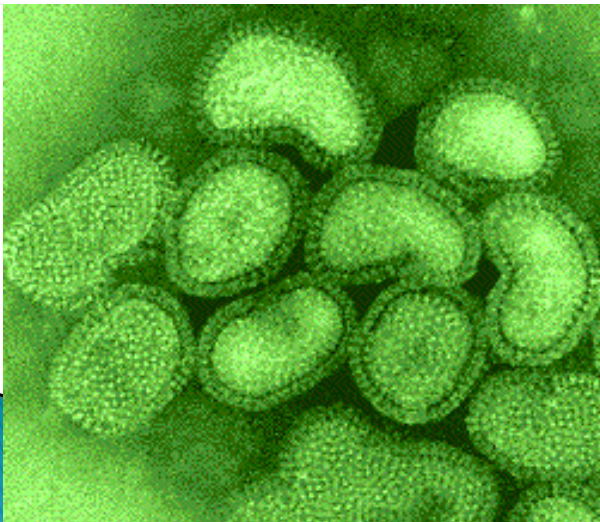
Virus Influenza atual



Taxonomia do Vírus Influenza

- ▶ Ordem: Orthomyxovirus
- ▶ Gênero: Influenzavirus
- ▶ Tipo A: Humanos, suínos, eqüinos e *aves*
- ▶ Tipo B: Somente humanos
- ▶ Tipo C: Humanos essencialmente, e suínos

OBS: Todos os tipos de virus produzem casos, somente Influenza A produz pandemias



Antígenos de Membrana de influenza Tipo A

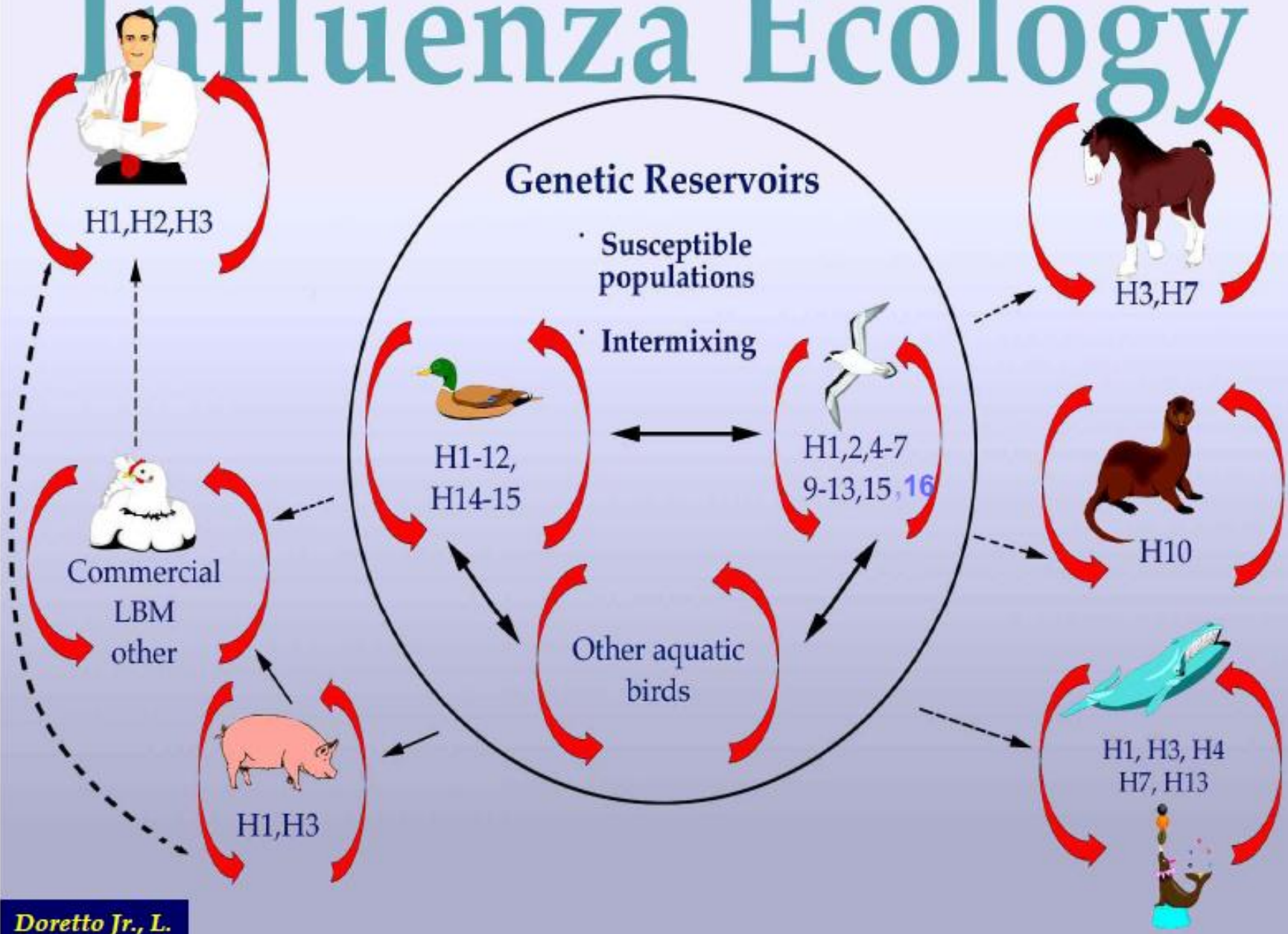
Hemagglutinina (H) Subtipos:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Humano	●	●	●													
Equino			●				●									
Suino	●		●													
Aves	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

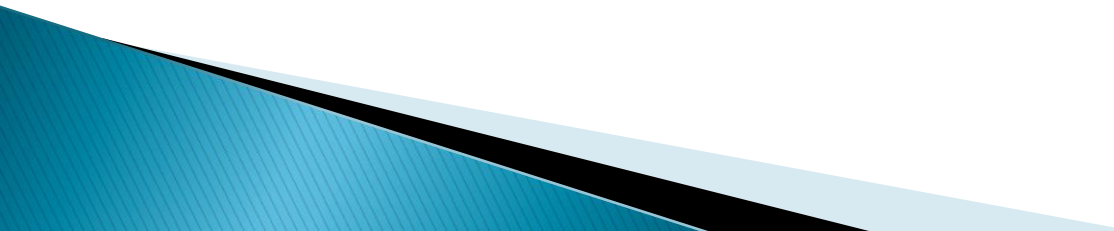
Neuraminidase (N) Subtipos:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Humano	●	●							
Equino							●	●	
Suino	●	●							
Aves	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Influenza Ecology



Potencial das repercussões

- ▶ **Patogenicidade e virulência da nova cepa**
 - ▶ **Eficiência da transmissão do agente infeccioso**
 - ▶ **Altas taxas de contato efetivo**
 - ▶ **População com pouca ou nenhuma imunidade a esta nova cepa**
 - ▶ **Capacidade de resposta rápida das autoridades de saúde pública**
- 

Variações antigênicas

- ▶ Variação antigênica menor (A, B e C)
- ▶ Variação antigênica maior (A, grande mudança antigênica, potencial pandêmico)
 - Mutação adaptativa
 - Rearranjo

Exemplos de mutações antigênicas *drift* (menores) e *shift* (maiores)

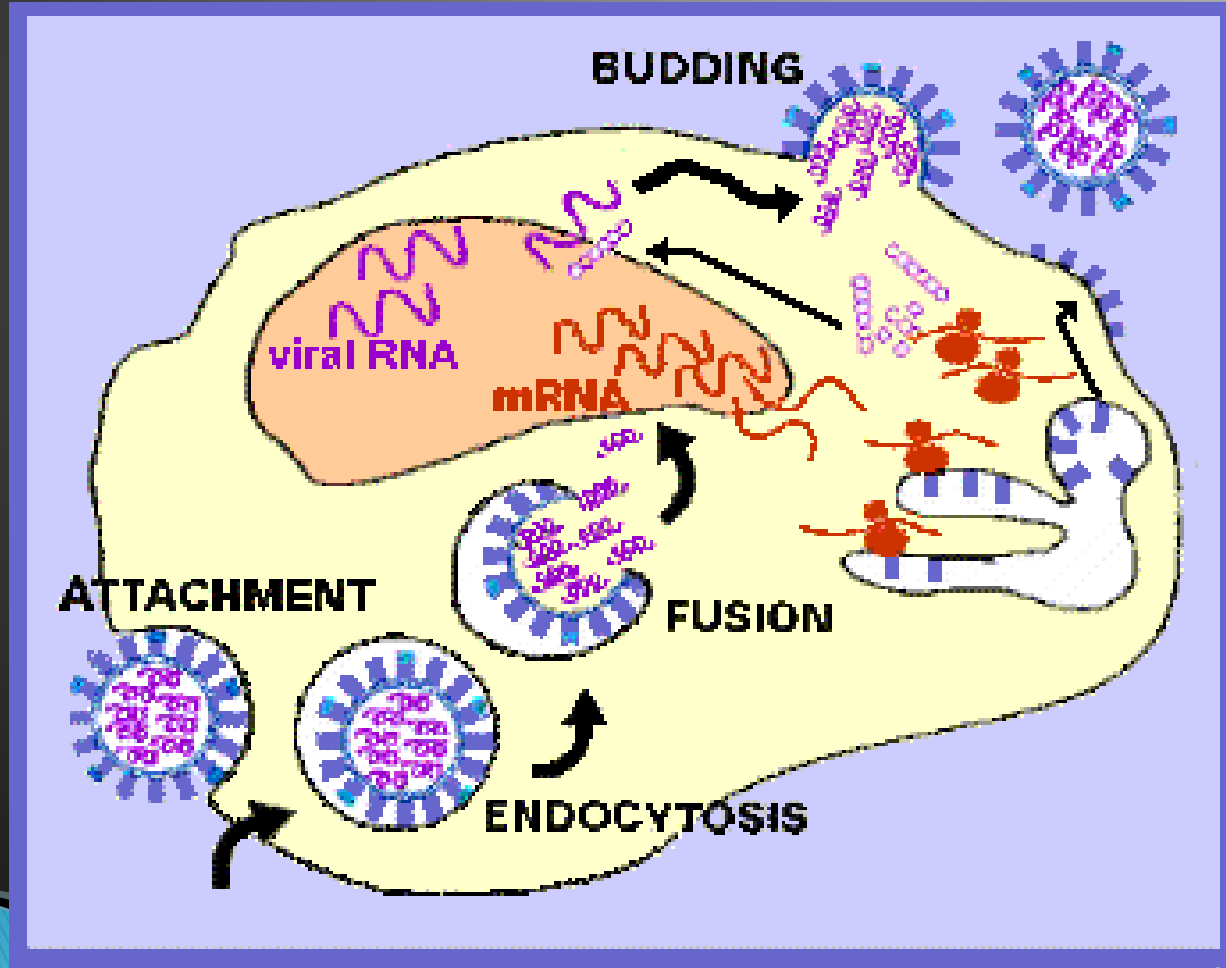
Drift – 2003

- ▶ Influenza A (H3N2), cepa Panama para Influenza A (H3N2), cepa Fujian

Shift – 1957

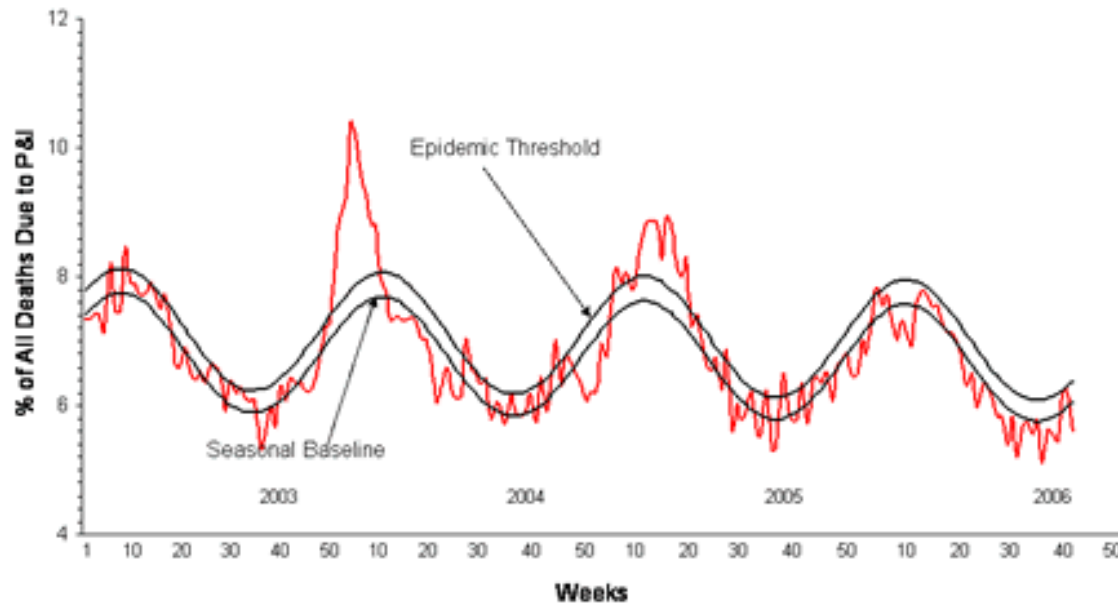
- ▶ variantes Influenza A (H1N1) para Influenza A (H2N2) flu asiática

Variações antigênicas menores – replicação

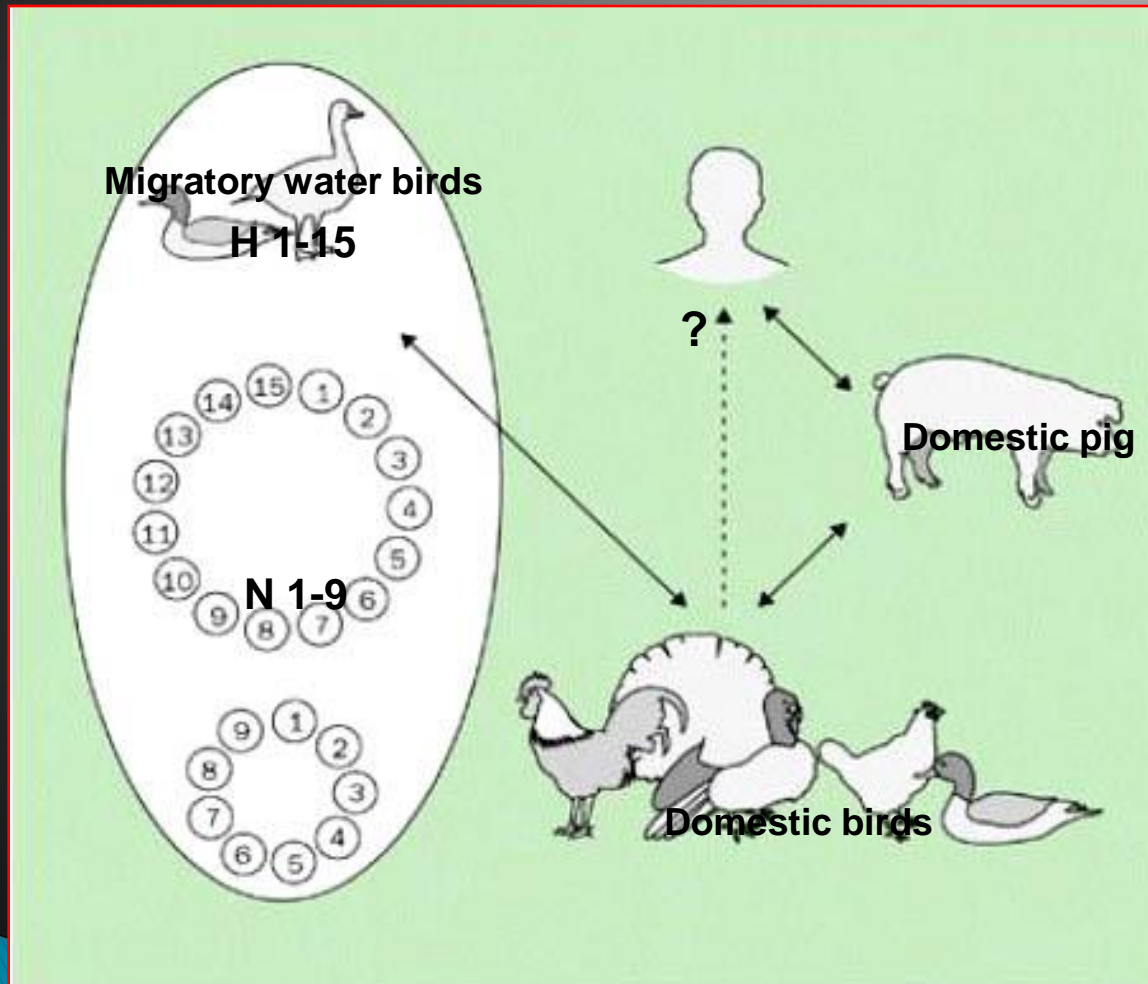


Mutação Drift – 2003 Influenza A (H3N2), **cepa Panama** para Influenza A (H3N2), **cepa Fujian**

Pneumonia and Influenza Mortality
for 122 U.S. Cities
Week Ending 10/14/2006



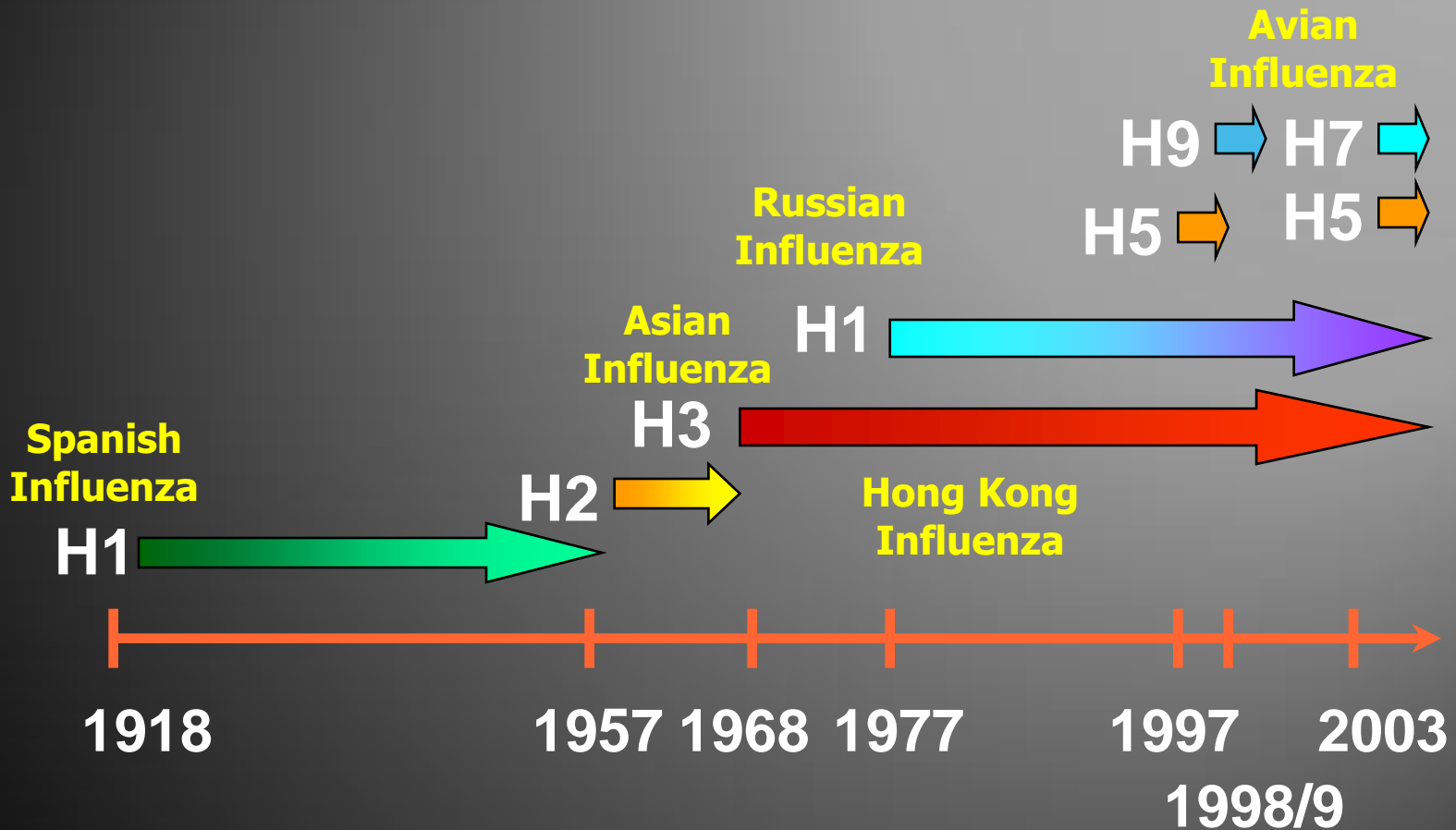
Variações antigênicas maiores *shift* (rearranjo)

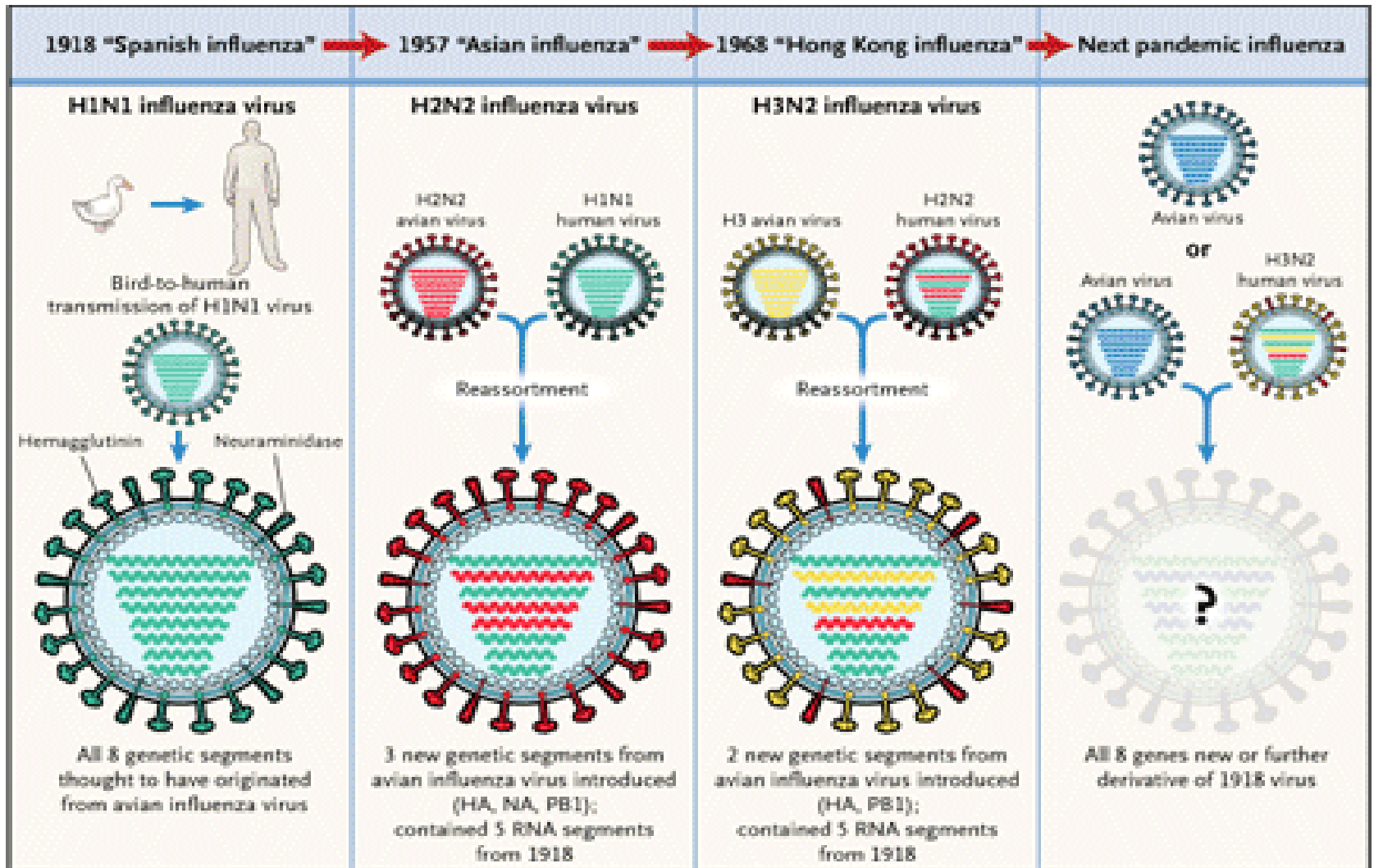


- ave
- porco
- homem

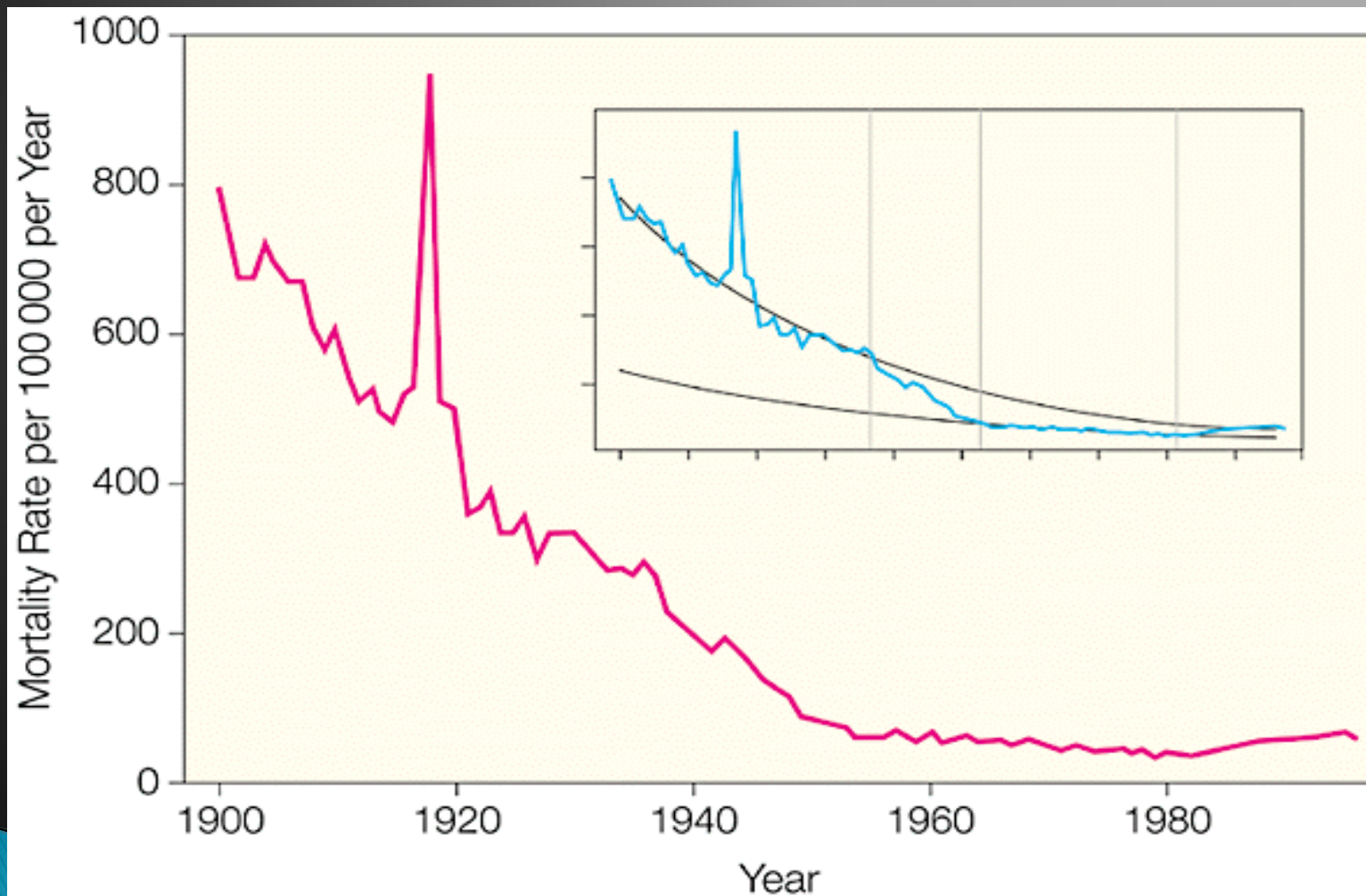
Karl G Nicholson, John M Wood, Maria Zambon
Lancet 2003; 362: 1733-45

Timeline of Emergence of Influenza A Viruses in Humans





Infectious Disease Mortality, United States--20th Century*



*Armstrong, et al. *JAMA* 1999;281:61-66.

Approximate beginning of the epidemic, 1918



before
sept. 14

before
sept. 14

between
sept. 14 - 21

between
sept. 21 - 28

between
sept. 28 - oct. 5

after
oct. 5

Source: *America's Forgotten Pandemic - The Influenza of 1918 - 1989*



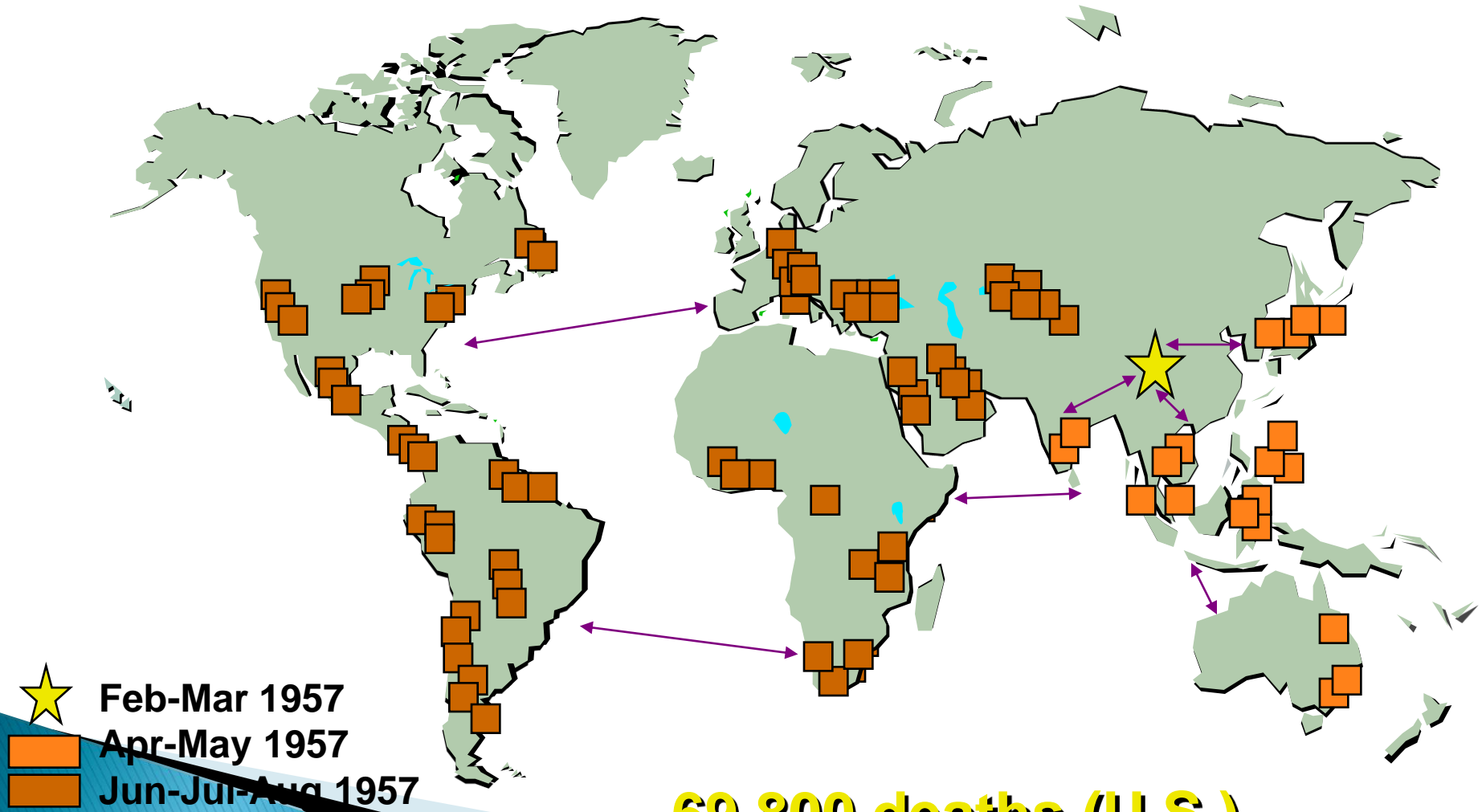


Photo: The American Red Cross

Worldwide Spread in 6 Months

Spread of H2N2 Influenza in 1957

“Asian Flu”



69,800 deaths (U.S.)

“Asian Flu” Timeline

February 1957

- Outbreak in Guizhou Province, China

April–May 1957

- Worldwide alert
- **Vaccine production begins**

October 1957

- Peak epidemic, follows school openings

December 1957

- 34 million vaccine doses delivered
- **Much vaccine unused**

January–February 1958

- Second wave (mostly elderly)

ANO	NOME -SUBTIPO	FONTE PROVÁVEL	IMPACTO
1918	“Gripe Espanhola” (H1N1)	Hospedeiro suíno ou aviário de um vírus H1N1 mutado	Mais de 20 milhões de óbitos no mundo
1957	“Gripe Asiática” (H2N2)	Infecção mista de um animal com cepa humana H1N1 e cepa aviária H2N2 na Ásia	Deslocamento do vírus H1N1, que deixou de circular
1968	“Gripe de Hong Kong” (H3N2)	Infecção mista de um animal com cepa humana H2N2 e cepa aviária H3 na Ásia	Deslocamento do vírus H2N2, que deixou de circular
1977	“Gripe Russa” (H1N1)	Desconhecida (vírus quase idêntico a cepas epidêmicas humanas de 1950. Reaparecimento simultâneo na China e na Sibéria)	Pandemia benigna, atingindo principalmente coortes pós-1950. Passou a co-circular com a cepa H3N2

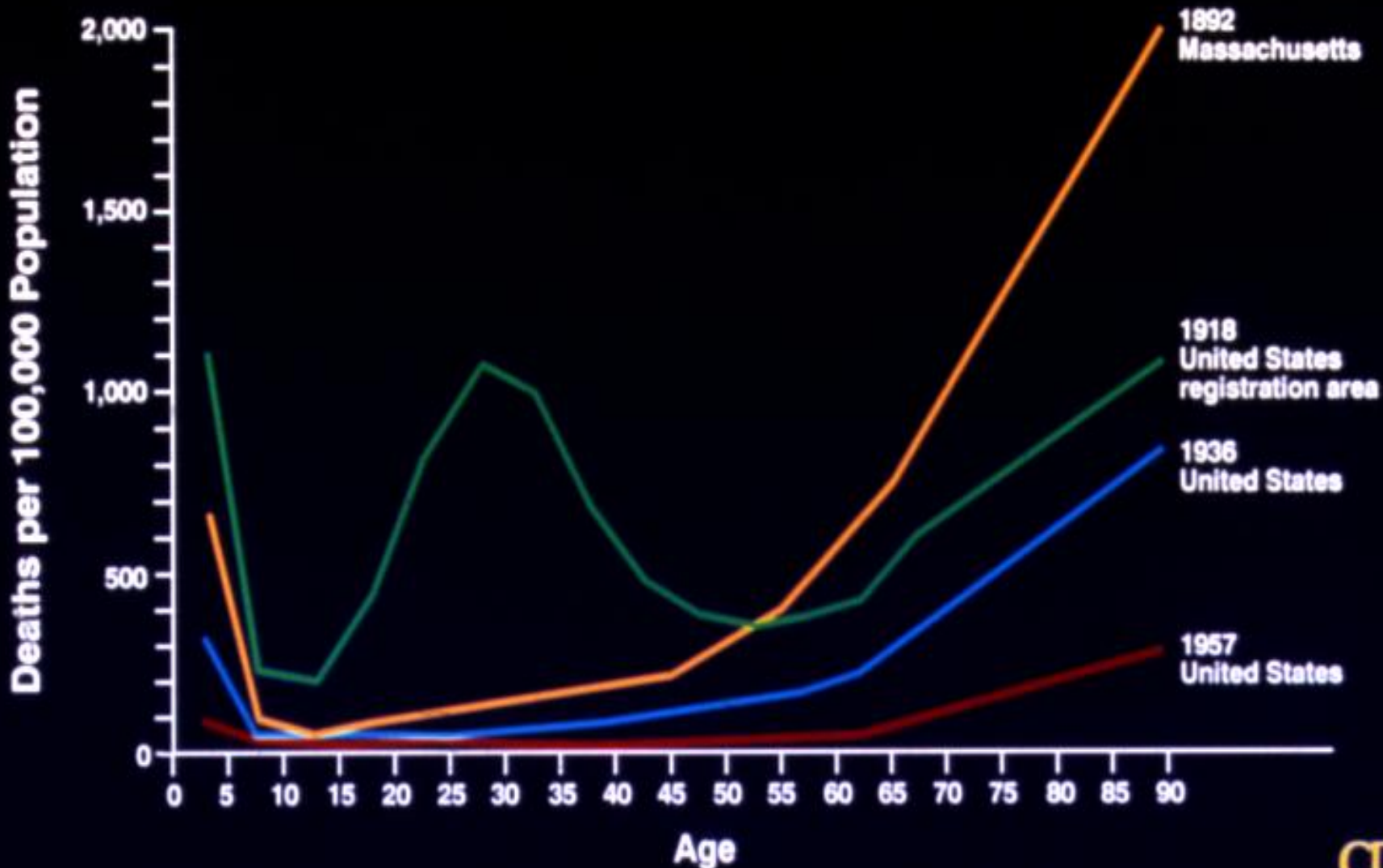
Table 2: 20th Century pandemics: comparison of main characteristics⁹

Pandemic (date)	Virus type	Estimated reproductive number (R_0)	Estimated case fatality ratio	Estimated attributable excess mortality worldwide	Age groups most affected (simulated attack rates)
1918–1919	H1N1	1.54–1.83	2–3%	20–50 million	Young adults
1957–1958	H2N2	1.5	<0.2%	1–4 million	Children most affected
1968–1969	H3N2	1.28–1.56	<0.2%	1–4 million	Across all age groups

ECDC website accessed on 18th March 2008:

http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/Pandemic_Influenza/stats.html

Pneumonia and Influenza Mortality by Age in Certain Epidemic Years



Perfil Epidemiológico da Epidemia Atual

- ▶ Taxa de ataque: entre 22 e 30%
- ▶ Letalidade: sem informações suficientes
- ▶ Gravidade: moderada, com maior gravidade em crianças pequenas, gestantes e doenças prévias
- ▶ QC: parecido com influenza sazonal
- ▶ Faixa etária: adultos jovens (viés de pessoas que viajam ao México e escolas americanas)
- ▶ Não há evidências de marcadores de maior gravidade (cepa de 1918 e H5N1)

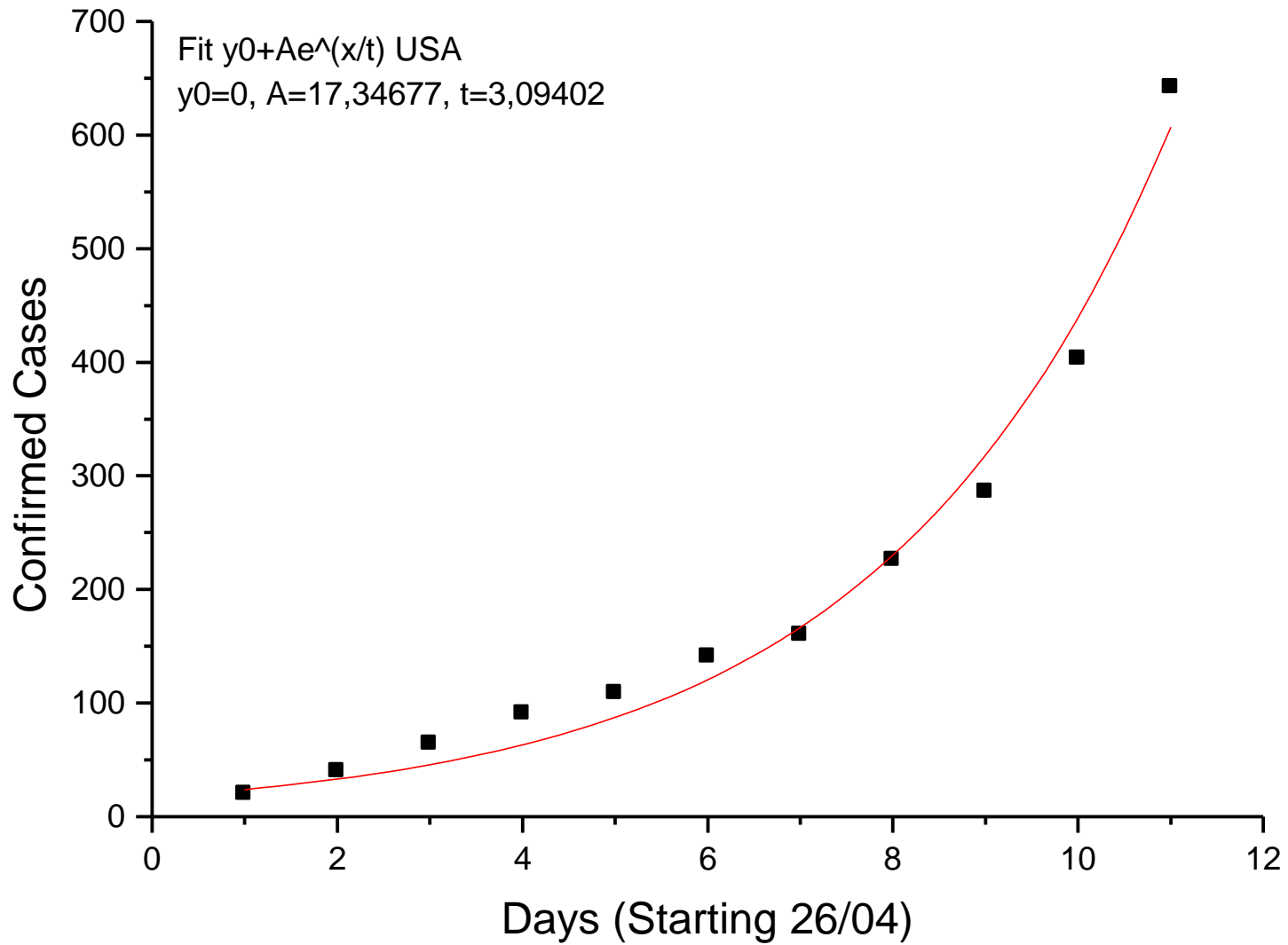
Objetivos nas fases de alerta pandêmico

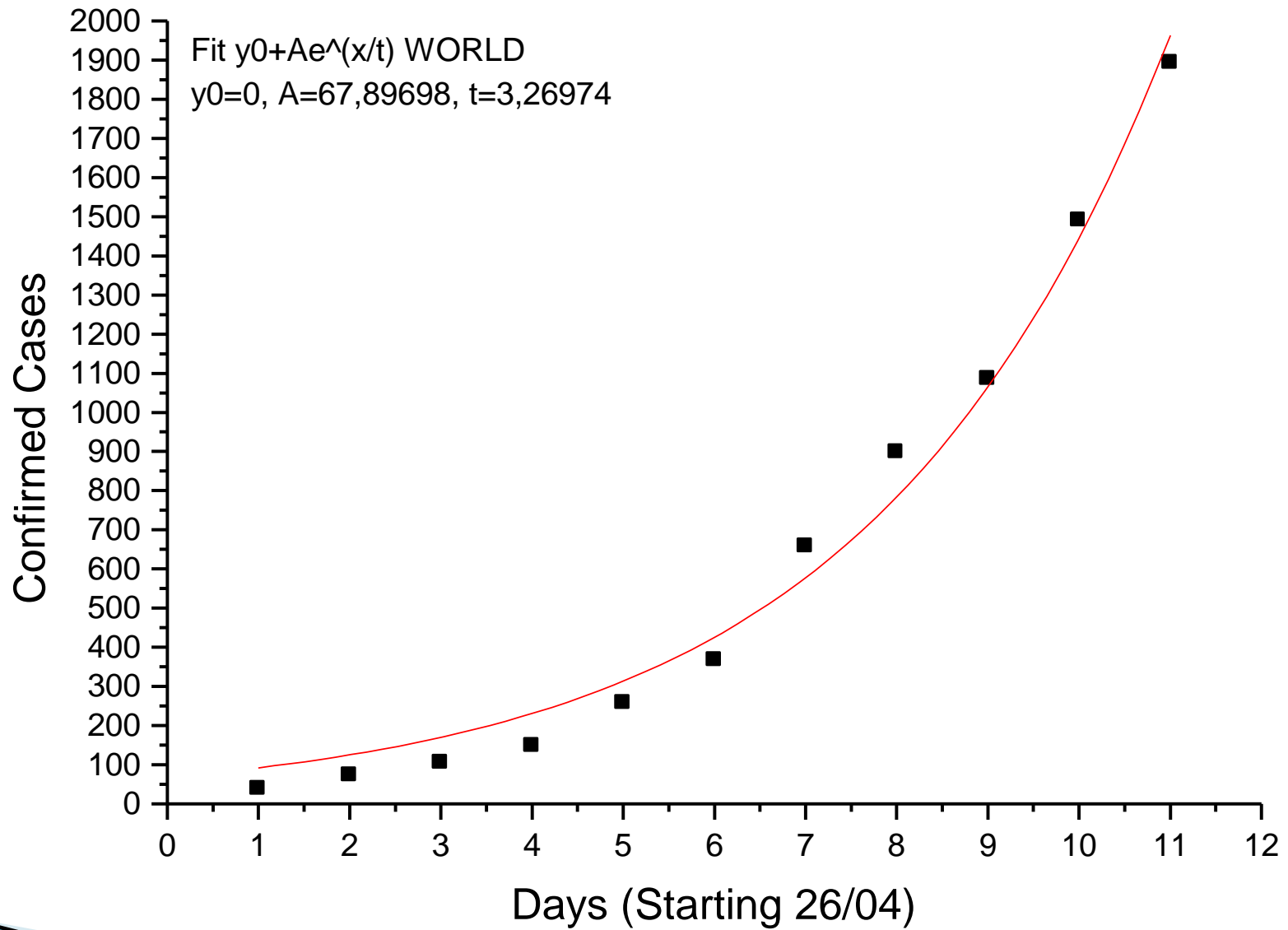
Alerta pandêmico ²	Fase 3	Detecção de um ou mais casos de infecção humana com o novo subtipo viral, sem transmissão inter-humana ou, se existente, limitada a contatos íntimos (casos raros).	Rápida caracterização do subtipo viral e detecção, notificação e resposta oportuna aos casos adicionais.
	Fase 4	Detecção de conglomerados de transmissão inter-humana com poucos casos e geograficamente localizados, o que indica que o vírus ainda não adquiriu boa adaptabilidade aos seres humanos.	Conter o novo vírus nos focos ou retardar sua propagação a fim de ganhar tempo para agilizar as medidas de preparação, entre elas a preparação da vacina contendo a cepa pandêmica.
	Fase 5	Detecção de conglomerados de casos de transmissão inter-humana ainda geograficamente limitados, porém atingindo um maior número de pessoas, indicando que o vírus está se adaptando melhor aos seres humanos (risco pandêmico considerável).	Conter ou retardar a propagação, a fim de evitar uma pandemia e ganhar tempo para agilizar as respostas anti-pandêmicas

**Plano Brasileiro de Preparação
para uma Pandemia de Influenza**

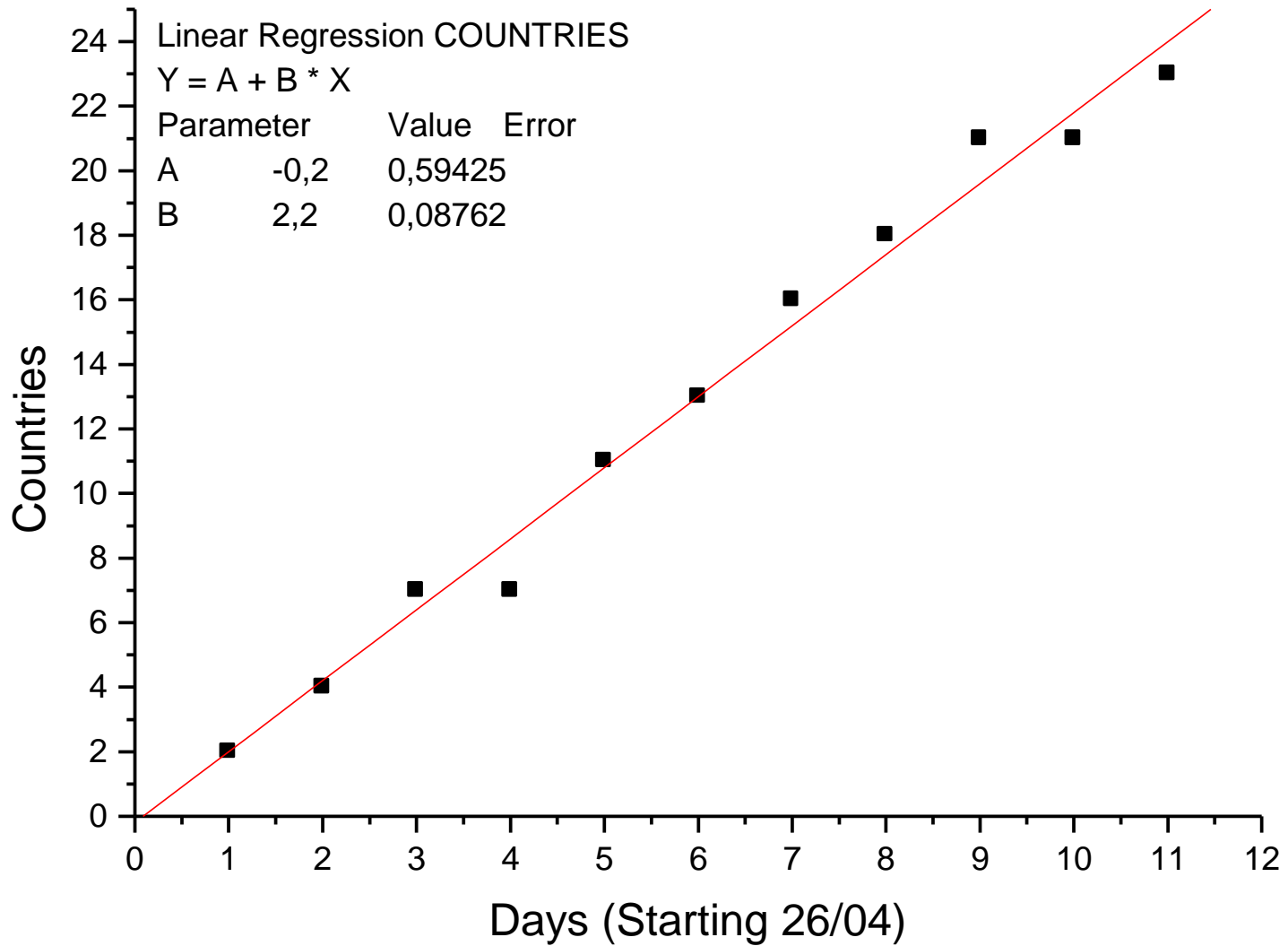
3a versão

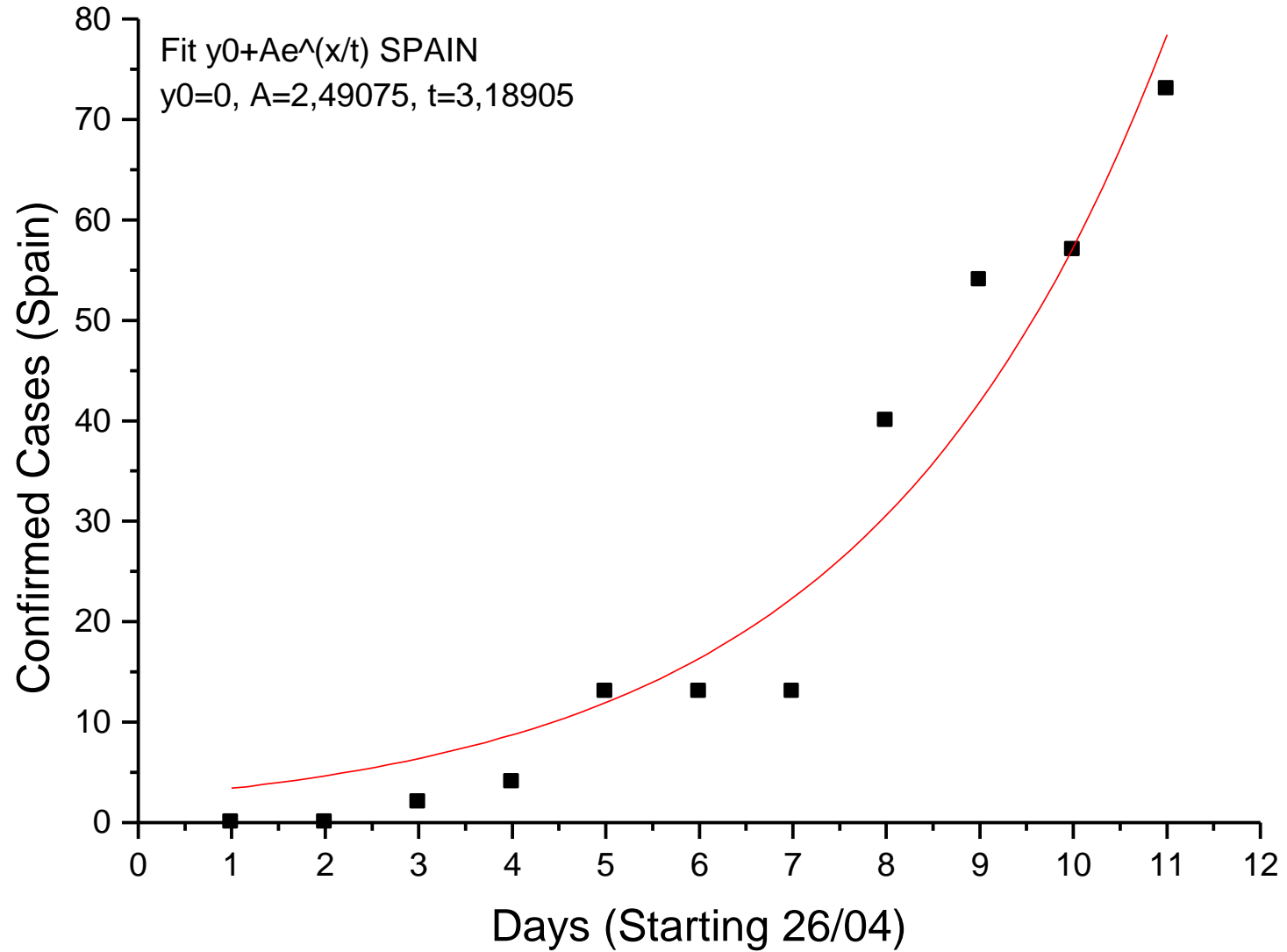
Brasília, abril de 2006





By: Manganotti, E, 7/abr/2009 às 7h15

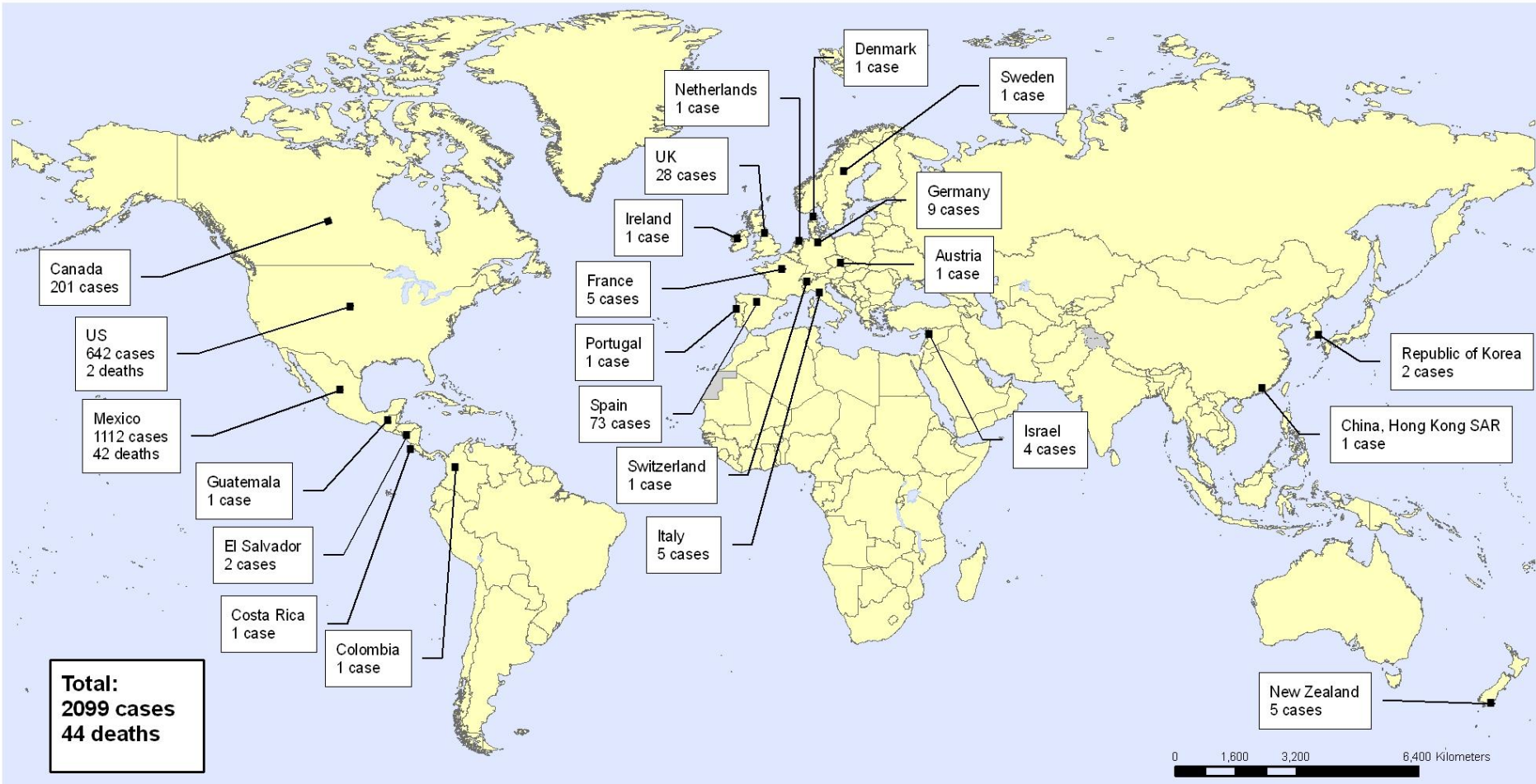




By: Manganotti, E, 7/abr/2009 às 7h15

New Influenza A (H1N1), Number of laboratory confirmed cases and deaths as reported to WHO

Status as of 7 May 2009
09:00 GMT



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

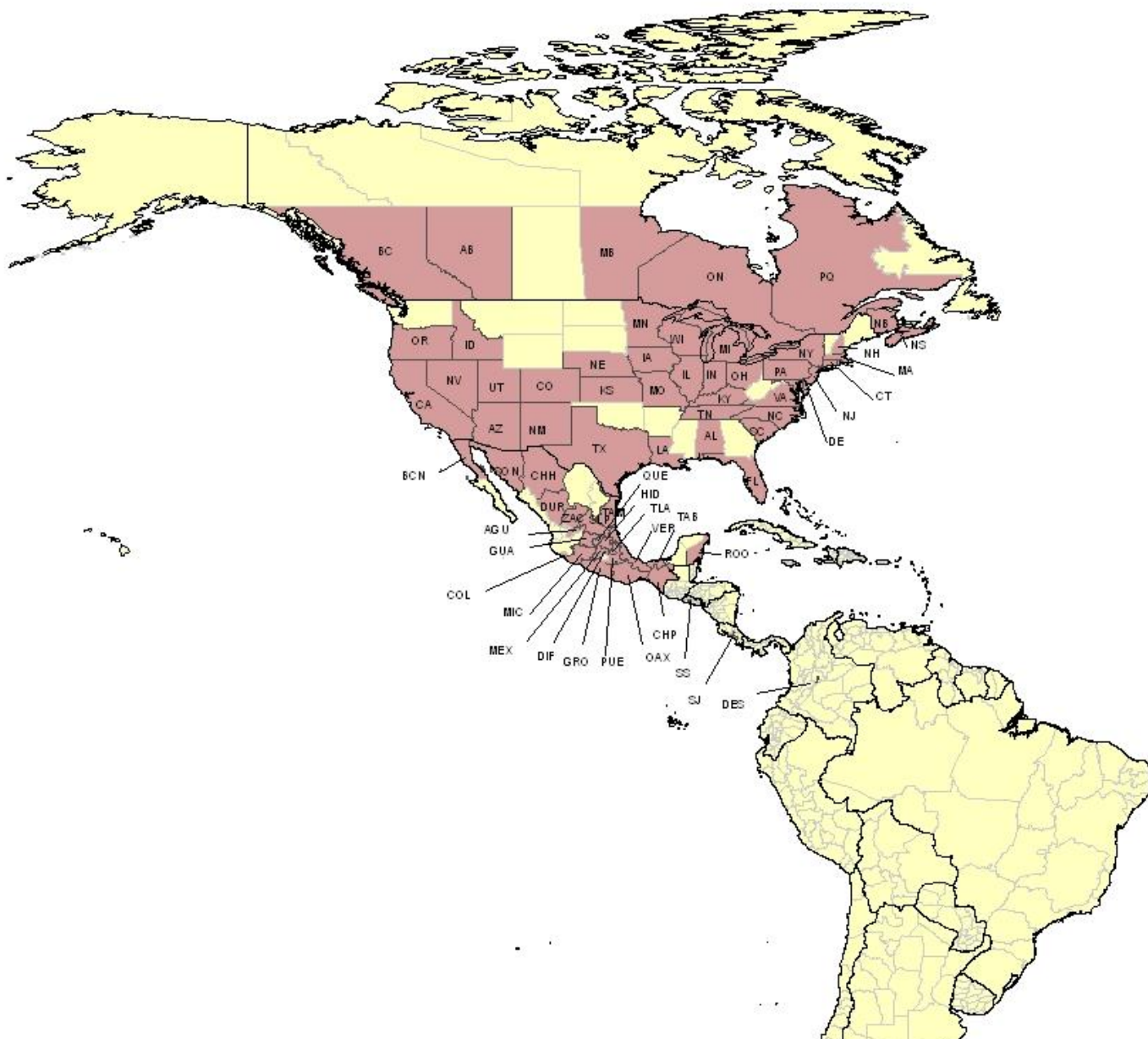


© WHO 2009. All rights reserved

Map produced: 6 May 2009 09:05 GMT

Influenza A/H1N1

Region of the Americas. 4 May 2009, 13:00 hrs



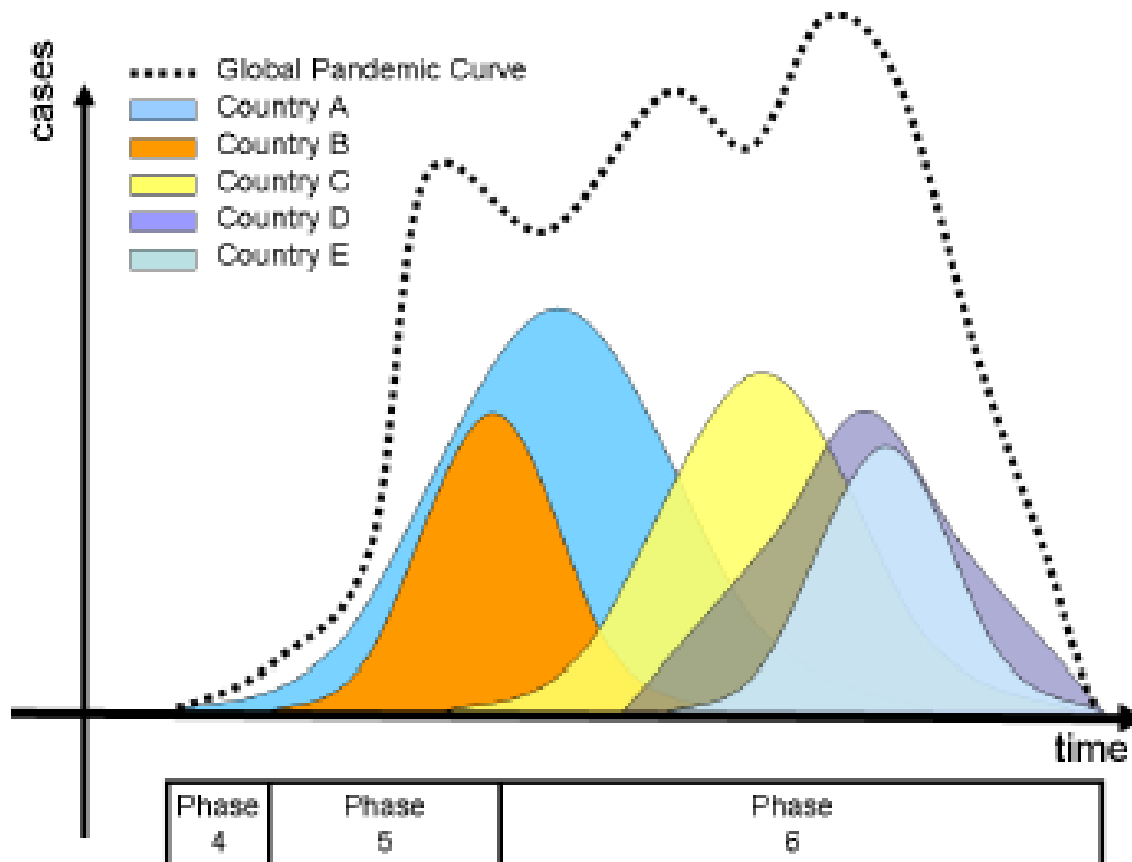
Situação global atual

Phase 4	Human to human transmission of an animal or human-animal influenza reassortant virus able to sustain community-level outbreaks has been verified.
Phase 5	The virus has caused sustained community level outbreaks in two or more countries in one WHO Region.
Phase 6	The virus has caused sustained community level outbreaks in at least another country in another WHO Region in addition to the criteria defined in Phase 5.

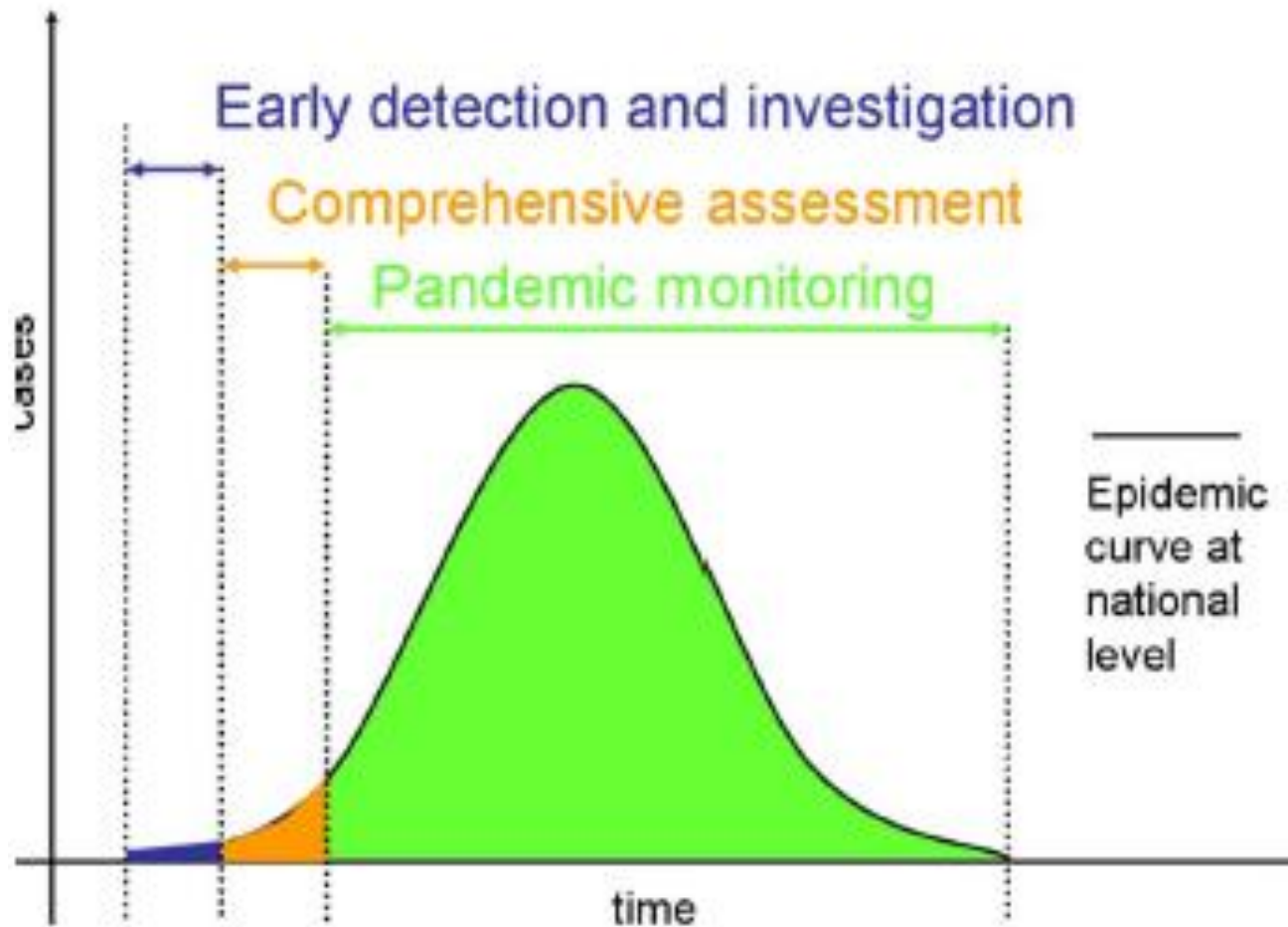
WHO, 2009. Global Surveillance during an Influenza Pandemic (***Version 1 Updated draft April 2009, in 29/apr/2009***).

Situação global atual

Figure 1 Example Global Pandemic Curve and Pandemic phases



WHO, 2009. Global Surveillance during an Influenza Pandemic (**Version 1 Updated draft April 2009, in 29/apr/2009**).



WHO, 2009. Global Surveillance during an Influenza Pandemic (**Version 1**
Updated draft April 2009, 29/apr/2009).

Vigilância da Influenza A (H1N1)

Situação dinâmica

- ▶ Definições
- ▶ Fluxo
- ▶ Conduta

Definição de Caso suspeito:

- ▶ Indivíduo que apresentar febre alta de maneira repentina ($> 38^{\circ}\text{C}$) **E tosse E**
- ▶ – Apresentar sintomas até 10 dias após sair de países que reportaram casos pela Influenza A(H1N1) **OU**
- ▶ – Ter tido contato próximo, nos últimos 10 dias, com uma pessoa classificada como caso suspeito de infecção humana pelo novo subtipo de Influenza A(H1N1).

Caso em monitoramento:

- ▶ a. Procedentes de países afetados, com **febre não medida E tosse**, podendo ou não estar acompanhadas dos demais sintomas referidos na definição de caso suspeito **OU**
- ▶ b. Procedentes, nos últimos 10 dias, de **países não afetados** E apresentando os sintomas de acordo com definição de caso suspeito.

Encerramento

- ▶ **Caso confirmado:** Indivíduo com a infecção pelo vírus Influenza A(H1N1), confirmado pelo laboratório de referência por PCR em tempo real.
- ▶ **Caso descartado:** caso em monitoramento, proveniente de país não afetado e que, após o 10º dia do início dos sintomas, tenha se recuperado OU qualquer caso em monitoramento ou suspeito em que tenha sido diagnosticada outra doença.

Caso provável: caso suspeito que apresente um dos seguintes critérios adicionais

- ▶ Confirmação laboratorial de infecção por vírus da influenza A, porém sem resultados laboratoriais conclusivos quanto à infecção por vírus de influenza sazonal, **OU**
- ▶ Indivíduo sintomático com clínica compatível de influenza A(H1N1) **OU que evoluiu para óbito decorrente de infecção respiratória aguda indeterminada E que tenha vínculo epidemiológico com outro caso provável ou confirmado**

Fluxo de vigilância na situação atual

- ▶ Suspeito ou sob monitoramento: discutir com
 - COVISA Fone: 21 16-0233 ou
 - Plantão da vigilância: Fone: 7802-6900
- ▶ COVISA ou Plantão:
 - Regula caso para encaminhamento para UNICAMP
 - Notificação imediata para VISA, GVE (regional sec Estado da Saúde), CVE (central idem), CIEVS (Ministério da Saúde)



**Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública**

Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII

INFLUENZA A(H1N1)

PROTOCOLO DE PROCEDIMENTOS

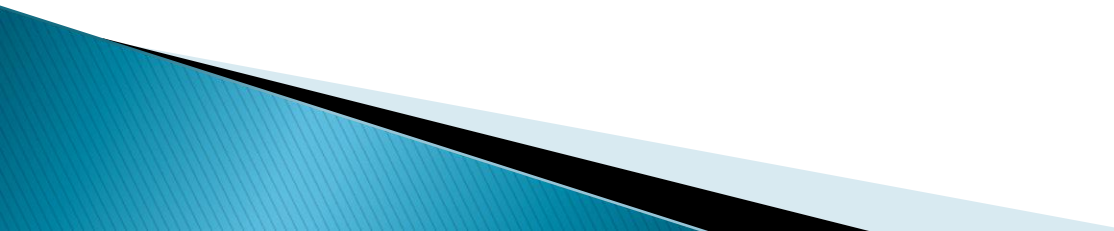
Atualização: 06.05.2009 às 12h

OBS: imprimir, ler e disponibilizar para todos

Equipamentos de proteção individual recomendados

- ▶ Máscara N95: profissionais que atuarem a menos de 1 metro do paciente
- ▶ Luva: profissionais que atuarem no atendimento ao paciente e limpeza do local
- ▶ Gorro: procedimentos que gerem aerossol
- ▶ Avental: geração de respingos de sangue, fluidos corpóreos, secreções e excreções.
- ▶ Óculos: geração de respingos de sangue, fluidos corpóreos, secreções e excreções.

Cuidados gerais para transmissão de influenza

- ▶ Estimular pacientes a usar lenços para espirrar ou tossir
 - ▶ Estimular pacientes a lavar as mãos após freqüentemente, particularmente após tossir ou espirrar
 - ▶ Evitar tocar olhos nariz e boca
 - ▶ Evitar contato próximo a pessoas doentes
- 

Vigilância sentinela de influenza: objetivos

- ▶ Monitorar as cepas dos vírus da Influenza no Estado de São Paulo
- ▶ Avaliar impacto da vacinação
- ▶ Acompanhar a morbidade e mortalidade associadas aos vírus
- ▶ Responder a situações inusitadas

Hospital sentinela em Campinas: Mário Gatti



Vírus Respiratórios no Brasil, Jan-Set 2005.

- Influenza A
- Influenza B
- Parainfluenza 1
- Parainfluenza 2
- Parainfluenza 3
- Adenovírus
- VRS

FLU B
4,55%

FLU A
32,87%

1

2

3

VRS
30,07%

VPf 1,2,3
21,68%

Adv
10,84%

N=1.779

Fonte: MS/SVS/DEVEP/CGDT/COVER.

2000 a 2002:

A/Panamá /2007/99-like-H3N2
A/New Caledônia/20/99-H1N1
B/HongKong/330/2001-like
B/HongKong/1351/200-like
B/Sichuan/379/99-like
B/Shizuoca/15/2001-like
B/Beijing/243/97-like

2004:

A/Fujian/411/02-like H3N2
A/Korea/770/2002-like H3N2
A/Panamá/2007/99 like H3N2
A/Wellington/1/2004 like
A/Netherlands/222/03
B/Hong Kong/330/2001 like
B/Hong Kong/1432/2002 like
B/Brisbane/32/2002 like

2003:

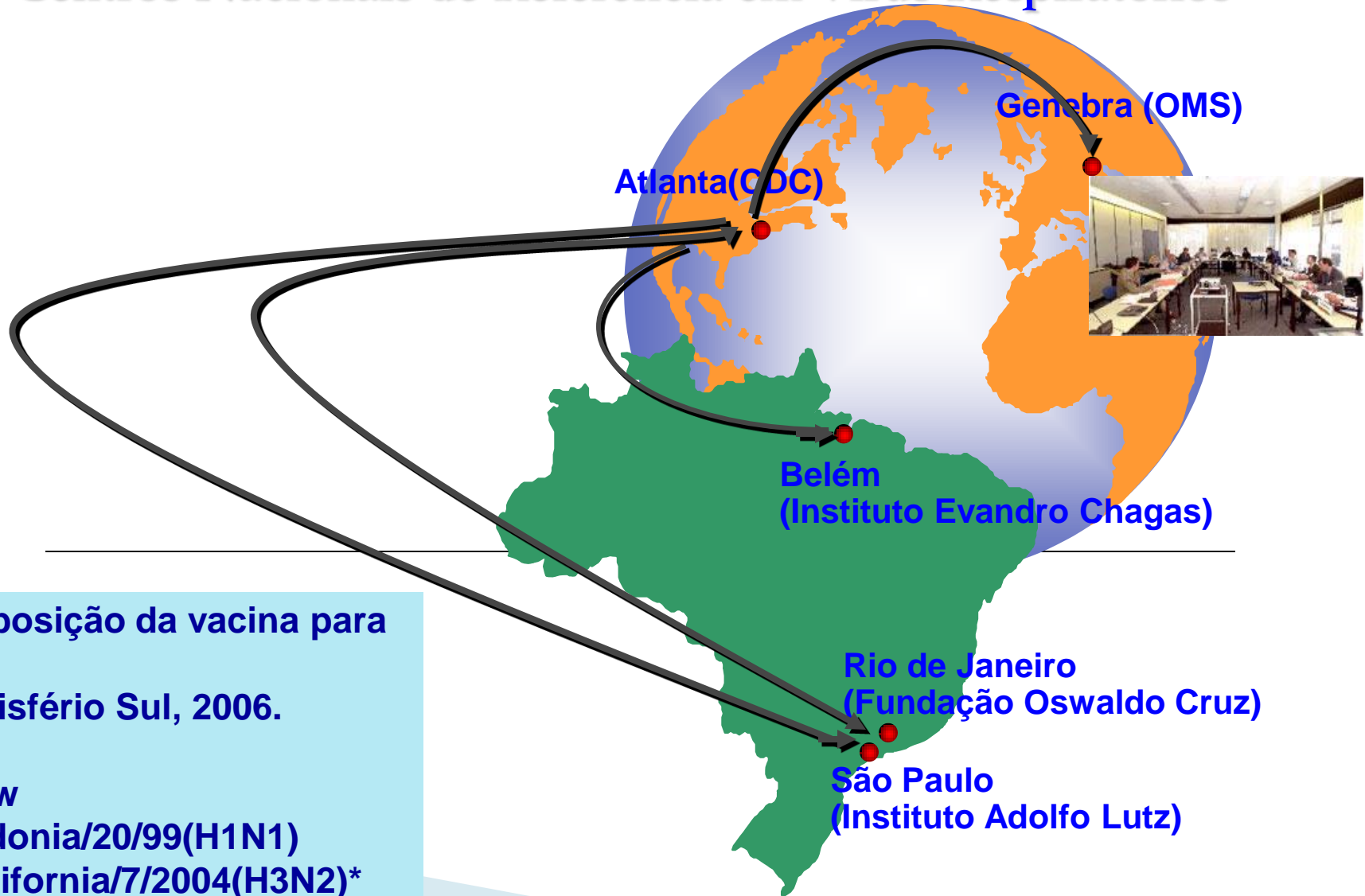
H3N2 e H1N2
A/Panama/2007/99-like H3N2
A/New Caledonia/20/99-like H1N2
A/Korea/770/2002-like H3N2

2005:

B/Jiangsu - like vírus
B/Yamanashi/166/98

REDE LABORATORIAL

Centros Nacionais de Referência em Vírus Respiratórios



Composição da vacina para o Hemisfério Sul, 2006.

A/New
Caledonia/20/99(H1N1)
A/California/7/2004(H3N2)*
B/Malaysia/2506/2004

Recomendações para vacina de **influenza sazonal**

- ▶ adultos e crianças com seis meses de idade ou mais: doença pulmonar ou cardiovascular , IRC, DM (insulino-dependente), cirrose e hemoglobinopatias;
- ▶ adultos e crianças com seis meses de idade ou mais, imunocomprometidos
- ▶ pacientes submetidos a transplantes;
- ▶ profissionais de saúde e familiares que estejam em contato com os pacientes mencionados anteriormente.
- ▶ pessoas de 60 anos e mais

Atualizações sobre este tema

- ▶ Lista de serviços próprios: COVISA-saúde
- ▶ Lista de interessados: COVISA-outros
- ▶ Grupo do Plano de Contingência

Solicitação de inclusão:

covisa@campinas.sp.gov.br

Obrigado!

andre.freitas@campinas.sp.gov.br

