

## **DOENÇAS EMERGENTES E REEMERGENTES NA AMÉRICA LATINA**

### **INFLUENZA**

**Daniel Stamboulian**<sup>1 2</sup> MD

**Pablo E. Bonvehi**<sup>2 3</sup> MD, MPH

**Francisco M. Nacinovich**<sup>2</sup> MD

**Nancy Cox**<sup>4</sup> PhD

<sup>1</sup> Departamento de Doenças Infecciosas, Universidade de Buenos Aires, Escola de Medicina (DS)

<sup>2</sup> Fundação do Centro de Estudos Infectológicos (DS, PEB, FMN)

<sup>3</sup> Unidade de Doenças Infecciosas, Centro de Educação Médica e Investigações Clínicas (PEB), Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Departamento de Influenza, Divisão de Doenças Virais e Rickettsiais, Centro Nacional de Doenças Infecciosas, Centro de Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, Georgia (NC)

*Solicitação de reimpressos, em inglês, a:*

Daniel Stamboulian, MD  
Fundacion del Centro de Estudios Infectologicos (FUNCEI)  
French 3085  
1425, Buenos Aires  
Argentina  
e-mail: info@funcei.org.ar

**A influenza é uma doença respiratória febril aguda de importância global causada pelos sorotipos A, B e C do vírus influenza. Em uma estação típica, a doença afeta 5% a 40% da população. Nos Estados Unidos, estima-se que uma média de aproximadamente 110.000 hospitalizações por ano e 20.000 óbitos estão relacionados a complicações da doença. As pessoas idosas, crianças muito jovens, e pacientes com condições cardiopulmonares crônicas são de alto risco para o desenvolvimento da influenza (74).**

**Devido a habilidade do vírus influenza em sofrer mudanças e seu potencial à partir de outros reservatórios animais não humanos, os vírus influenza são capazes de emergir ou**

reemergir como “novos vírus” com o potencial de disseminação rápida dentro de populações suscetíveis e causar epidemias ou pandemias de influenza no mundo.

As três pandemias mais importantes causadas pelos vírus influenza durante o século vinte foram a pandemia de 1918 e 1919, com 2 bilhões de pessoas afetadas e 20 a 40 óbitos; a pandemia asiática de influenza, de 1957, e a pandemia de Hong Kong de influenza (22)

O desenvolvimento de novas opções terapêuticas para indivíduos com infecções respiratórias virais e a necessidade de limitar o uso desnecessário de antimicrobianos tem resultado na geração de novos testes diagnósticos para influenza. Esses métodos variam de cultura tissular clássica a procedimentos moleculares modernos.

A vacinação com a vacina inativada trivalente contra influenza atualmente disponível é a medida preventiva mais efetiva para redução do impacto da influenza durante epidemias e pandemias da doença. Durante os anos recentes, alguns países da América Latina têm posto em prática programas importantes e campanhas de vacinação para idosos e outros grupos de alto risco. Esses esforços têm nos permitido obter uma estimativa da efetividade da vacina e de eventos adversos da vacina inativada contra influenza. As novas vacinas de vírus vivo adaptados ao frio, as quais são administradas por via intranasal, podem ajudar a prevenir a disseminação da doença se disponibilizadas em futuro próximo [11] [89].

As drogas antivirais atuais (amantadine e rimantadine) podem ser usadas contra infecções pelo vírus influenza A. As vantagens dos novos inibidores de neuraminidase são a habilidade de interromper a replicação viral nos vírus influenza A e B, sua utilidade no tratamento de infecção grave, e o potencial para reduzir o risco de complicações. [40][41]

O propósito deste artigo é apresentar de forma resumida, organizada, e atualizada, informações sobre a influenza. Os autores esperam que este conhecimento contribua para a prevenção e manuseio adequado da doença.

## EPIDEMIOLOGIA DA INFLUENZA

Os vírus influenza diferem dos outros patógenos respiratórios virais porque eles causam epidemias anuais que afetam todos os grupos etários e pandemias mais graves (pandemias mundiais) que se disseminam rapidamente e universalmente dentro das populações. Durante epidemias e pandemias de influenza, uma acentuada elevação na doença aguda resulta no aumento dos números de visitas a consultórios médicos, clínicas, e salas de emergência. O aumento nas hospitalizações devido a complicações do trato respiratório inferior também ocorre. Os idosos e outras pessoas com problemas obscuros de saúde que os colocam em risco aumentado para complicações da influenza podem requerer hospitalização após contraírem influenza. O excesso de óbitos relacionados a influenza são com freqüência associados com epidemias e pandemias de influenza.

Os vírus influenza são transmitidos principalmente por pequenas partículas de aerossol de secreções respiratória que os contenham, propelidas no ar por uma pessoa infectada ao tossir, espirrar, ou falar. [12][71]; entretanto, também pode ocorrer a transmissão por

contato direto. Atualmente, não existe evidência conclusiva para reintrodução de vírus influenza de indivíduos infectados em estágio latente. O início simultâneo da doença em muitas pessoas dentro de um período de tempo relativamente curto é freqüentemente observado durante epidemias e pandemias de influenza. O período de incubação da influenza é relativamente curto (1 a 4 dias), e uma única pessoa infectada pode transmitir o vírus a um número extenso de indivíduos suscetíveis, como demonstrado pela transmissão da influenza em certas situações [61]. A amplitude de epidemias e pandemias e seu impacto reflete a interação entre a extensão da variação antigênica do vírus, o nível de imunidade protetora na população, os grupos etários que são afetados, e a virulência dos vírus circulantes nestes grupos etários.

As epidemias e pandemias por influenza freqüentemente iniciam abruptamente dentro de uma comunidade e atinge seu pico dentro de 2 a 3 semanas, com uma duração total de 5 a 10 semanas. [34] O absenteísmo na escola causado por influenza ocorre com freqüência no início da epidemia, as crianças em idade escolar são consideradas como participantes importantes na disseminação dos vírus influenza.[35][36][44] O absenteísmo ao trabalho, hospitalizações por pneumonia e outras complicações de influenza, e óbitos causados por pneumonia e influenza e suas complicações tendem a atingir o pico posteriormente.[34][35]

As variantes antigênicas são responsáveis pelas epidemias anuais que ocorrem durante os períodos interpandêmicos. As cepas variantes antigênicas, distintas do influenza A e B emergem e se tornam predominantes durante um período de aproximadamente 2 a 5 anos, apenas para ser substituída pela próxima variante antigênica.[21] A flutuação antigênica ocorre através da alteração gradual do ponto de mutação da hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA dentro de um dado subtipo de vírus influenza A ou entre os vírus influenza B.[94][95] As mutações, incluindo as substituições, deleções e inserções são responsáveis pela produção desta variação antigênica. Os vírus influenza A de ambos os subtipos H1N1 e H3N2 estão circulando atualmente, paralelo com os vírus influenza tipo B. A distribuição temporal e geográfica desses vírus pode variar dentro de um país e entre países e continentes durante o mesmo inverno. Durante a década passada, os vírus influenza A (H3N2) com freqüência foram associados com doença mais grave e com excesso de óbitos pneumonia e influenza. (P e I).[33]

As taxas gerais de ataque são com freqüência 10% a 20%, porém as taxas de ataque de 40% a 50% não são usuais em certas populações suscetíveis como crianças em idade escolar e residentes de asilos.[30][34][35][36][58]

### ***Vigilância da Influenza***

Os objetivos da vigilância da influenza são os seguintes: (1) determinar quando, onde e quais vírus influenza estão circulando; (2) determinar a intensidade e impacto da atividade da influenza; (3) detectar eventos usualmente relacionados a influenza (p. ex.: infecção por vírus influenza raros, síndromes incomuns causadas pelo vírus influenza, e surtos de influenza usualmente extensos e graves; e (4) fornecer a base para a formulação de estratégias efetivas de saúde pública para prevenir e controlar a influenza.

Devido as propriedades antigênicas dos vírus influenza estarem constantemente em mudanças, a vigilância virológica, na qual os vírus influenza são isolados para análise

antigênica e genética, e a vigilância da doença são necessárias para identificar variantes do vírus influenza e determinar sua habilidade em se disseminar e causar doença na população. A vigilância virológica, a qual é essencial para o monitoramento de flutuações e mudanças antigênicas dos vírus influenza circulantes entre os humanos, é também importante porque os sinais e sintomas da doença podem ser causados por uma variedade de outros patógenos respiratórios. Um diagnóstico definitivo da influenza pode ser feito apenas após teste de laboratório. Além disso, a variação antigênica nos vírus influenza ocorre continuamente e deve ser monitorada a fim de atualizar as vacinas, e a vigilância virológica durante o ano e no mundo inteiro é de importância crítica para a influenza e necessariamente tem uma ênfase maior que muitas outras doenças. A vigilância da doença, essencial para determinação da extensão e gravidade de epidemia de influenza, pode ser particularmente importante durante epidemias ou pandemias associadas com uma variante influenza recentemente reconhecida. Um tipo de informação da vigilância sem a outra é de valor limitado, e o alvo é estabelecer e integrar ambos os tipos de vigilância em uma base mundial. O conhecimento do tipo de vírus prevalente circulante pode auxiliar os prestadores de assistência à saúde a decidirem pelo tratamento adequado. Esta informação também é vital para a seleção dos componentes da vacina ideal contra influenza a cada ano.

Os vírus influenza passam por variações antigênicas rápidas e imprevisíveis na HA. A glicoproteína principalmente responsável pela indução de anticorpos neutralizantes após a infecção ou vacinação. Por causa desta variabilidade antigênica e suas consequências para a saúde pública mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma rede de vigilância internacional para a influenza. Este programa da OMS de vigilância global da influenza, que iniciou em 1948, tem sido há muito um modelo de colaboração internacional e troca de informação rápida. A rede mundial de influenza da OMS atualmente consiste de aproximadamente 110 laboratórios nacionais em cerca de 80 países e quatro Centros de Colaboração da OMS por Referência e Pesquisa sobre a Influenza em Atlanta, Londres, Melbourne e Tokyo.[39] O propósito principal da rede OMS é detectar a emergência e disseminação de novas variantes antigênicas do influenza com potencial epidêmico ou endêmico que possam sinalizar a necessidade de atualização da formulação da vacina contra influenza. Os vírus não usuais e representativos são enviados pelos laboratórios nacionais a um ou mais Centros de Colaboração da OMS onde são realizadas a sorologia e estudos moleculares durante o ano.

A vigilância global da influenza indica que os vírus influenza são isolados a cada mês de pessoas em algum lugar do mundo. Nas regiões do mundo onde o clima é temperado, a atividade da influenza atinge seu pico durante os meses de inverno. No hemisfério norte, os surtos de influenza e epidemias tipicamente ocorrem entre novembro e março, ao passo que no hemisfério sul, a atividade da influenza ocorre entre abril e setembro. A sazonalidade da influenza nos climas tropicais e subtropicais é menos definida; entretanto, os vírus influenza podem circular nessas áreas durante o ano, [78] com pico de atividade nos meses de verão ou em estações chuvosas.

Pela facilidade de detecção precoce de variantes do vírus influenza e a recomendação da inclusão dessas novas variantes antigênicas nas vacinas, o sistema da OMS de vigilância

global da influenza fornece o fundamento para as atividades de vacinação que são o foco principal dos esforços atuais para prevenir e controlar a doença. Muitos países atualmente recomendam o uso da vacina contra influenza anualmente para indivíduos que são reconhecidos como de risco aumentado para complicações graves seguinte a infecção por influenza. As autoridades nacionais de controle quase universalmente encaram o programa da OMS como a fonte de informação mais confiável para a base de suas recomendações para a formulação da vacina contra influenza.

Anteriormente, uma única recomendação para a composição da vacina contra influenza era emitida pela OMS em fevereiro de cada ano. Com a vigilância nos países do hemisfério sul incrementada, foram erguidas questões a respeito da adequação das recomendações da vacina OMS para esses países. Para resolver essa questão, aproximadamente 300 isolados do influenza A H3N2 coletados em países da América Latina e Caribe de 1991 a 1998 foram caracterizadas antigenicamente. Os resultados foram comparados com aquelas cepas recomendadas pela OMS para a vacina e com a cepa epidêmica prevalente na América do Norte e Europa durante aqueles anos (Tabela 1). Esses dados indicam que em alguns anos, o componente influenza A (H3N2) da vacina estava fora da fase para os países da América Latina e Caribe. Conseqüentemente, desde 1998, as recomendações a respeito das cepas da vacina são emitidas pela OMS duas vezes por ano, baseada nos dados atualizados de vigilância da influenza correspondentes a sazonalidades diferentes da influenza nos hemisférios norte e sul.[27]

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFLUENZA

A identificação laboratorial é exigida para um diagnóstico definitivo da influenza e para vários propósitos. Se uma confirmação laboratorial de influenza estiver disponível precocemente durante o curso da infecção, o paciente pode se beneficiar do tratamento antiviral específico com amantadine, rimantadine, ou um dos inibidores da neuraminidase que recentemente foram disponibilizados em alguns países.[41][49] O diagnóstico laboratorial das infecções pelo vírus é também o fundamento da vigilância global da influenza.

O momento adequado e a qualidade das amostras coletada muito afetam o diagnóstico laboratorial. As amostras devem ser colhidas o mais precoce possível, e preferivelmente dentro de 3 dias do início dos sintomas. O esfregaço nasofaríngeo apenas ou combinado com o esfregaço do orofaríngeo, aspirados nasofaríngeos, lavagem nasal, e esfregaço do orofaríngeo são amostras úteis para cultura e para a detecção direta dos antígenos virais ou ácidos nucleicos.[97] As amostras de lavado broncoalveolar e aspirados traqueais também são de utilidade para o diagnóstico. Se existir justificativa clínica para a coleta dessas espécies.

O isolamento do vírus é o padrão ouro para o diagnóstico laboratorial da influenza; entretanto, os resultados com frequência não são disponibilizados rapidamente o suficiente para iniciar a terapia antiviral ou medidas de controle da infecção ou para evitar um surto. Um método de cultura rápida empregando centrifugação da amostra clínica em uma monocamada de células que pode ser tingida para antígenos virais por imunofluorescência ou outros métodos reduz o tempo necessário para obtenção do resultado.[97] Uma outra técnica padrão para confirmação laboratorial da influenza é o

diagnóstico sorológico usando soro de paciente na fase aguda (coletada o mais breve possível após o início da doença) e convalescente (coletada 10 a 14 dias após). A detecção de um título de anticorpo específico quatro vezes ou mais no soro pareado, medido por ensaio imunoabsorvente de enzima inibidor de hemaglutinação (EIA), fixação de complemento, ou testes de neutralização é necessário para o diagnóstico sorológico.[97] A necessidade de uma segunda amostra de sangue do paciente limita a utilidade da sorologia no diagnóstico e tratamento das doenças agudas; entretanto, este método pode ser usado para identificar surtos de infecções quando as amostras de secreções respiratórias não forem coletadas.

**TABELA 1 – CEPAS DE INFLUENZA A (H3N2) ATUALMENTE CIRCULANTES ANTIGENICAMENTE RELACIONADAS ÀS CEPAS DA VACINA DISPONÍVEL (PAÍSES DA AMÉRICA LATINA E CARIBE, 1991-1998)**

Estação Epidêmica	# de vírus	Países*	Caracterização Antigênica	Cepa da Vacina Disponível	Pareamento Antigênico
1991	3 18	BR BR, CI, MX	Shanghai/11/87 Beijing/353/89	Guizhou/54/89	Pobre Pobre
1992	9	CI, TD	Beijing/353/89	Beijing/353/89	Bom
1993	18	AG, BR, UY	Beijing/32/92	Beijing/353/89	Pobre
1994	4 7	MX, CL AG, BR, CI, CL	Beijing/32/92 Johannesburg/33/94	Beijing/32/90	Bom Pobre
1995	15 3	AG, BR AG, CI	Johannesburg/33/94 A/Wuhan 359/95	Shangdong/09/93	Pobre Pobre
1996	11 130	BR, VE, AG AG, BR, CI, GL, FG, MQ, TD, UY, VE	Johannesburg/33/94 Wuhan/359/95	Johannesburg/33/94	Bom Pobre
1997	67 13	AG, BR, CI, FG, UY, VE AG, CI, CL, JM	Wuhan/359/95 Sydney/05/97	Wuhan/359/95	Bom Pobre
1998	172	AG, BR, CI, PE, UY, VE	A/Sydney/05/97	Wuhan/359/95	Pobre

*Dados de Regnery HL, Bender C, Subbarao K, et al: Análise antigênica e genética das cepas de influenza A (H3N2) isoladas em países da América Latina e Caribe desde 1991 [P17.9]. Em Programs and Abstracts of the International Conference on Emerging Infectious Diseases, Atlanta, Georgia, 8-11 de Março 1998.*

\*AG = Argentina; BR = Brasil; CI = Chile; CL = Colômbia; FG = Guiana Francesa; JA = Jamaica; MQ = Martinica; MX = México; PE = Peru; TD = Trinidad; UY = Uruguai; VE = Venezuela.

Vários novos testes rápidos para diagnóstico da influenza estão disponíveis ou estão no horizonte. Os testes de diagnóstico rápido para influenza são divididos em duas categorias: detecção de ácidos nucleicos virais e detecção de proteínas virais. Vários desses testes foram disponibilizados apenas recentemente e não foram comparados um com o outro. A detecção do ácido nucleico influenza-específico (RNA) no material clínico é possível por transcrição reversa de um cópia complementar do DNA seguida por reação de polimerase em cadeia (PCR), ambas usando matrizes oligonucleotídicas gene-específicas. Os testes rápidos que são de fácil realização com frequência detecta as proteínas virais. A sensibilidade desses testes é com frequência mais baixa que a cultura ou PCR, porém os resultados são disponibilizados em menos que uma hora e podem ser usados para orientar o uso de agentes antivirais.[23]

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O espectro das apresentações clínicas da influenza é extremamente amplo. Durante algumas épocas epidêmicas, a taxa de infecção assintomática pode ser tão alta como aquela da infecção sintomática. A gravidade da doença é variável, indo de rinite ou faringe leve a infecções respiratórias (pneumonia bacteriana secundária ou primária viral), complicações multi-sistêmicas, ou óbito. Os sintomas clássicos incluem febre alta, mialgia, calafrio, cefaléia, dor de garganta, tosse seca e mal estar, com início repentino após um período de incubação de 1 a 2 dias. A febre é o sinal mais proeminente da infecção, e embora seja de cerca de 41°C em cerca de um quarto dos casos, geralmente varia entre 38 e 40°C. Esta constelação de sintomas e sinais tipicamente persiste por 3 a 4 dias, porém a tosse, cansaço e mal estar podem persistir por 1 a 2 semanas após o desaparecimento da febre.[12][70]

Em crianças, a dor abdominal, vômitos e diarreia são freqüentemente observadas, e o idoso pode apresenta apenas cansaço, febre e confusão.[16][47][75] A doença é mais freqüentemente observada entre crianças, com uma taxa de ataque de 40% comparada com o idoso. Baseado na apresentação clínica, é difícil diferenciar entre as infecções do tipo A e B ou entre infecções causadas por diferentes subtipos de influenza A.[19] A influenza C geralmente causa doença respiratória mais moderada porém ocasionalmente é associada com bronquite e pneumonia em adultos e crianças.[25][60]

### *Influenza em Grupos de Risco*

Existem grupos especiais de pacientes que estão em risco aumentado para a doença mais grave com grave morbidade e mortalidade devido a influenza. Estes incluem pessoas de 65 anos e mais, adultos e crianças com condições cardiopulmonares crônicas, disfunção renal, distúrbios metabólicos, hemoglobinopatias, ou imunossupressão, e mulheres gestantes.

### *Idosos*

As pessoas com 65 anos de idade e mais e aquelas com distúrbios cardiopulmonares crônicos, diabetes e outras doenças metabólicas estão sob risco aumentado para complicações da influenza. A taxa de hospitalização entre esses grupos pode aumentar substancialmente durante as principais epidemias. Estima-se que a taxa de hospitalização associada com influenza foi 200 a 1000 por 100.000 pessoas com mais de 65 anos comparada com 20 a 40 por 100.000 pessoas de 45 a 64 anos sem condições de alto risco durante diferentes epidemias que ocorreram de 1972 a 1981.[74]

Durante epidemias de influenza, aproximadamente 90% dos óbitos atribuídos a pneumonia e influenza são observados entre os idosos. De 1972 até 1992, a influenza causou cerca de 11.800 excessos óbitos por pneumonia e influenza e até 47.200 excessos de óbitos por todas as causas durante determinadas estações da influenza nos Estados Unidos apenas.[74] Embora a mortalidade aumente com a idade, a presença de uma condição médica de alto risco aumenta a taxa de óbito devido a pneumonia ou influenza em cerca de 20 vezes, e duas ou mais condições de alto risco em cerca de 30 vezes.[8][29][72]

### ***Hospedeiro Imunocomprometido***

Existe surpreendentemente pouca informação acerca da incidência, gravidade e curso clínico da influenza em pacientes imunocomprometidos. Estima-se que neste grupo, quase dois terços de infecções por influenza A ou B são nosocomiais. Os pacientes imunocomprometidos com influenza geralmente liberam o vírus por períodos mais longos que o hospedeiro normal.[5][52][96]

Tem sido relatado recentemente que a influenza foi o vírus respiratório mais comum isolado em um grupo de pacientes imunocomprometidos.[76] Houve uma tendência em direção a uma frequência mais alta de complicações pulmonares e óbitos entre pacientes que tinham mais mielossupressão.[93]

Não existe dados suficientes sobre o risco e o curso clínico da influenza em pacientes infectados pelo HIV. Baseado em relatórios recentes, parece que os pacientes com HIV têm um risco aumentado para infecção prolongada, doença prolongada, doença grave e complicações e óbito.[32]

### ***Gestantes***

As mulheres gestantes parecem estar em risco aumentado para complicações pulmonares de influenza e óbito durante o segundo e terceiro trimestres. As taxas de hospitalização de mulheres gestantes no terceiro trimestre são comparáveis àquelas de mulheres não gestantes com condições de alto risco para complicações da influenza.[63][64]

### ***Diabetes Mellitus***

As pessoas com diabetes são 1.7 vezes mais prováveis de morrerem de pneumonia e influenza que a população normal. Seis ou sete epidemias foram estudadas e mostraram excesso significativo de óbitos.[62]

### ***Fumantes***

Atualmente os fumantes têm taxas maiores de influenza assintomática e sintomática que os não fumantes. O risco para influenza clínica em uma unidade militar foi 2.42 e 1.44 para homens e mulheres, respectivamente, comparado com não fumantes.[46]

### ***Complicações da Influenza***

Durante o curso da influenza, algumas complicações podem ser observadas. Elas incluem infecções do trato respiratório superior e inferior e complicações não respiratórias. As complicações mais frequentes são mostradas na lista abaixo:

#### **Complicações mais comuns da influenza**

##### **Respiratórias**

Bronquite aguda

Pneumonia viral primária

Pneumonia bacteriana secundária

Exacerbação de asma

Exacerbação de doença obstrutiva crônica das vias aéreas



### **Não respiratórias**

- Anormalidades do ECG
- Distúrbio cardíaco
- Miocardite
- Encefalite
- Síndrome de Reye
- Controle deficiente da diabetes

### **Complicações de influenza que ocorrem principalmente em crianças**

#### **Respiratórias**

- Crupe
- Bronquiolite
- Otite média aguda
- Exacerbação de fibrose cística

#### **Não respiratórias**

- Convulsões febris
- Miosite
- Síndrome de Reye'

A pneumonia pelo vírus influenza pode ser observada no idoso, naqueles com doenças cardiopulmonares, e nas mulheres gestantes, porém também ocorre em adultos jovens saudáveis em surtos extensos.[8][9][12] A pneumonia se desenvolve dentro de 3 a 5 dias após o início da influenza e é caracterizada por febre persistente, tosse, dispnéia e cianose. A radiografia do tórax revela infiltrado bilateral, porém podem ser encontrados também infiltrados localizados. O estudo gasoso do sangue mostra hipoxemia e a contagem das células brancas sangüíneas mostra leucocitose com desvio a esquerda. O diagnóstico pode ser confirmado através do isolamento do vírus de secreções respiratórias. A mortalidade desta complicação é alta e está associada com fibrose extensa e inflamação intersticial. A forma localizada de pneumonia viral tem uma mortalidade muito baixa.

A pneumonia bacteriana secundária se desenvolve após uma melhoria inicial dos sintomas da *flu* (tipicamente 5 a 10 dias após o início), e é mais freqüentemente observada no idoso ou em pacientes com doenças pulmonares crônicas. Reaparece alto grau de febre, a tosse se torna produtiva com escarro purulento, e as radiografias do tórax mostram sinais de consolidação. Os microorganismos mais freqüentemente isolados são o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Staphylococcus aureus*. Esta forma de pneumonia tem uma taxa de mortalidade menor que a pneumonia primária e responde melhor a terapia antiviral.

A influenza pode levar a uma exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica ou piora de um estado asmático anterior. Nos paciente com fibrose cística, pode produzir deterioração da função pulmonar e progressão da doença.[42]

O distúrbio cardíaco é mais comumente observado durante o inverno em pacientes com doença cardíaca prévia e hospitalização devido a insuficiência cardíaca congestiva é prevenida pela imunização contra influenza.[67]

Anormalidades no ECG têm sido encontradas em cerca de 81% dos pacientes hospitalizados com influenza. A infecção miocárdica tem sido descrita mais freqüentemente em pacientes com uma história prévia de doença coronariana em associação com pneumonia viral por influenza.[7][14] A miocardite e pericardite não são complicações comuns da influenza A e B.[45]

Existem várias complicações neurológicas incluindo convulsões, encefalite aguda, encefalopatia pós-infecção, e síndrome de Guillain-Barré. Enquanto que as convulsões são mais observadas em crianças jovens durante a fase aguda da doença, também têm sido relatadas em adultos. Esta complicação foi descrita em 20% das crianças hospitalizadas[16][65]. O diagnóstico específico da encefalite viral por influenza é difícil, e é possível que esta complicação possa ser mais comum que suspeitada.[55] Embora a associação permaneça controversa, os 500.000 óbitos neurológicos estimados seguintes a pandemia de influenza de 1918 são considerados representativos da encefalopatia pós infecção por influenza.[55]

A síndrome de Reye ocorre principalmente em crianças de 2 a 16 anos, porém também tem sido descrita em adultos vários dias após a doença influenza. Está mais freqüentemente associada com o influenza B que o influenza A, e tem uma taxa de mortalidade alta de 10% a 40%. A apresentação clínica é encefalopatia e insuficiência hepática. A fisiopatologia não está claramente esclarecida, porém as crianças que recebem aspirina têm com freqüência a síndrome de Reye.[10]

Outras complicações descritas em associação com a infecção por influenza são síndrome do choque tóxico, anormalidades hematológicas (distúrbios hemorrágicos, síndrome hemofagocítica), miosite, rabdomiolise, mioglobínúria, insuficiência renal e parotidite.[70]

## VACINA CONTRA INFLUENZA

A composição da vacina inativada atual inclui uma determinada quantidade e tipo de antígeno, normalmente dois tipos de antígenos A (H1N1 e H3N2) e um tipo de antígeno B do vírus influenza. Preparações de vírus inteiro, subvírus, e antígeno de superfície purificado estão disponíveis para administração intramuscular.[48] As vacinas purificadas contra influenza atualmente disponíveis são muito menos reatogênicas que as formulações anteriores e são bem toleradas, embora possam ser observadas reações sistêmicas e locais.[48][74]

Existem dois tipos de resposta imunológica após a vacinação: humoral e celular. Dentro de 7 dias após a administração da vacina, existe um aumento nos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação. A resposta imunológica celular é mediada pela indução de linfócitos T citotóxicos.[26] Não observamos que a vacinação repetida anualmente reduza a proteção contra influenza[80] como foi anteriormente relatado.[43] Em um estudo com 165 indivíduos idosos, 67 (41%) não tinha vacinação prévia contra influenza, 58 (35%) tinha uma, e 40 (24%) tinha 2 ou mais; 73% a 95% e 64% a 86% dos indivíduos de todos os grupos tinham títulos pós vacinação em média geométrica de 1 a 40 ou mais alto e 1 a 80, respectivamente, de anticorpos inibidores de hemaglutinação.

Esses níveis de anticorpos têm sido correlatados previamente com proteção, dependendo do antígeno testado.[80]

A vacina contra influenza deve ser administrada anualmente durante o outono em áreas com clima temperado. A imunização é realizada em dose única administrada por via intramuscular. Em crianças, a vacina pode ser administrada após 6 meses de idade e em duas doses em crianças menores de 9 anos de idade não previamente vacinadas.

O grupo alvo principal para a vacinação contra influenza inclui pessoas de 65 anos e mais e aquelas com menos de 65 anos de idade que tenham condições médicas crônicas. A vacinação também é recomendada em crianças e adolescentes que recebem aspirina, mulheres gestantes, pessoas que podem transmitir o vírus da influenza àqueles de alto risco, taxa como trabalhadores da saúde, e qualquer um que deseje reduzir a probabilidade de ter influenza. Os grupos alvos para vacinação contra influenza estão relacionados abaixo.

### **Grupos alvos para vacinação contra influenza**

#### **Grupos alvo primários**

Pessoas de 65 anos

Residentes em asilos ou centros de longa permanência

Adultos e crianças que tenham distúrbios pulmonares ou cardíacos crônicos

Adultos e crianças com distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus), disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão (incluindo pessoas infectadas pelo HIV)

Crianças e adolescentes que estejam recebendo terapia prolongada com aspirina

Mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre de gestação ou engravidarão durante o inverno

Pessoas que podem transmitir influenza a grupos de alto risco

Trabalhadores da saúde

Membros domiciliares de pessoas de grupos de alto risco

Empregados de asilos ou outros centros de longa permanência ou de crônicos que têm contato com pacientes ou residentes

Empregados de empresas de assistência em residência e outros residentes de pessoas de grupos de alto risco

#### **Outros grupos**

Qualquer pessoa que deseje reduzir a probabilidade de se tornar doente com influenza

Pessoas que prestam serviços essenciais comunitários

Estudantes ou pessoas de centros institucionais

### Viajantes (depende do período do ano e destino)

A eficácia se refere a redução das conseqüências clínicas especificamente relacionadas a influenza, como influenza confirmada por laboratório. De modo inverso, a efetividade se refere a redução observada nas conseqüências clinicamente relevantes.[68] A eficácia e efetividade da vacina depende do pareamento entre as cepas virais da vacina e aquelas em circulação, a idade e imunocompetência do receptor da vacina e da exposição prévia aos antígenos da influenza.[68]

Existem estratégias direcionadas ao alcance de cobertura vacinal adequada nos grupos alvos em diferentes países.[1][2] Por exemplo, na Argentina, as campanhas nacionais de imunizações anuais entre os idosos e outros grupos de alto risco se tornaram uma prática regular em 1993. A educação para a comunidade e trabalhadores da saúde, campanhas de publicidade, e esforços para remover as barreiras administrativas devem ser incluídas em qualquer programa de vacinação.[69]

### *Eficácia e Efetividade Clínica da Vacina*

A influenza continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade preveníveis.[53] A maioria dos óbitos por doenças imunopreveníveis estão entre os adultos, e neste sentido, a vacina contra influenza é sub utilizada. Estima-se que nos Estados Unidos, o aumento de cobertura vacinal das populações de alto risco preveniria aproximadamente 800 óbitos devido a complicações associadas a influenza dependendo das cepas circulantes.[33]

A eficácia e efetividade da vacina contra influenza varia de 30% a 80%, e pode ser avaliada em termos de (1) prevenção da influenza em adultos saudáveis com menos de 65 anos de idade ou em residentes de asilos com menos de 65 anos; (2) prevenção de hospitalização devido a pneumonia; (3) prevenção de óbito em idosos; e (4) redução de outras conseqüências negativas como absenteísmo ao trabalho ou escola, visitas a consultórios médicos por causa de doenças do aparelho respiratório superior, e assim por diante.

### *Prevenção de doença semelhante a influenza*

Muitos estudos em estudantes, militares, trabalhadores adultos saudáveis, e trabalhadores da saúde têm estabelecido uma eficácia para a vacina de cerca de 70% a 90% na redução de casos de doença influenza e confirmada pelo laboratório, principalmente durante anos quando existir um bom pareamento antigênico entre a vacina e as cepas circulantes. Quando houve um pareamento precário, a eficácia da vacina foi menos de 60% (40% a 60%).[68]

Nos idosos, a efetividade da vacina na prevenção da doença influenza varia de 30% a 40%[38] e pode ser quase 60% na redução de confirmação laboratorial da influenza. Nos idosos institucionalizados, a vacina contra influenza é na maioria efetiva na prevenção de doença grave e complicações secundárias.

### *Prevenção de Hospitalização Devido a Pneumonia e Óbito*

O risco de complicações, hospitalização e óbito devido a influenza são mais altos para pessoas de 65 anos ou mais e pessoas de qualquer idade sob condições médicas obscuras.[53][63] A vacina contra influenza é 30% a 70% efetiva na prevenção de hospitalização para pneumonia e influenza em pessoas de mais idade que vivem fora de asilos. Em pessoas que moram em centros de cuidados de crônicos, a vacina pode ser 50% a 60% efetiva na prevenção de hospitalização ou pneumonia e 80% efetiva na prevenção de óbitos.[60][67] De maneira interessante, muitos inquéritos têm demonstrado que a vacina inativada fornece benefícios na redução de hospitalizações para todas as condições respiratórias, insuficiência cardíaca congestiva, e óbitos por todas as causas.[38][67]

A maioria dos dados disponíveis sobre a efetividade da vacina foram gerados em países desenvolvidos do hemisfério norte; entretanto, é importante conhecer a efetividade da vacina da fórmula atual em países do hemisfério sul.[68] Um fator que influencia a efetividade da vacina é o pareamento antigênico entre a cepa contida na vacina e as cepas circulantes, e existem variações nas cepas circulantes em diferentes áreas do mundo.[77] Por esta razão, os indivíduos imunizados durante campanhas de vacinação contra influenza realizadas na Argentina de 1994 a 1998 foram retrospectivamente avaliados quanto a efetividade da vacina contra influenza para prevenir hospitalização por pneumonia entre pessoas idosas.[15][84]

As pessoas idosas imunizadas de 1994 a 1998 na área metropolitana de Buenos Aires foram inquiridas a respeito da administração da vacina contra influenza e hospitalização por pneumonia durante o inverno anterior. A efetividade foi avaliada em 1994 em indivíduos com mais de 64 anos que moravam na comunidade. De 1995 a 1998, a efetividade foi avaliada em todos os indivíduos a partir dos 65 anos de idade, incluindo aqueles residentes em centros de longa permanência.

TABELA 2 – EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA INFLUENZA EM INDIVÍDUOS DE 65 ANOS EM 1993

Vacinado em 1993	Número de Pacientes	Hospitalizações por Pneumonia	
		Sim	Não
Sim	24.162	80 (0.33%)	24.082 (99.67%)
Não	62.464	332 (0.53%)	62.132 (99.47%)
Total	86.626	412 (0.47%)	86.214 (99.53%)
		Efetividade: 38% (95% CI, 21-51%; $P < .001$ )	
<p><i>Dados de Bonvehi PE, Nacinovich FM, Ruttimann RW, et al: Efetividade da vacina contra influenza em pessoas idosas residentes na comunidade na Argentina [resumo H-137]. Programas e Sumários da 37ª Conferência Interciência de Agentes Microbianos e Quimioterapia, Toronto, 28 de Setembro – 1 de Outubro de 1997</i></p>			

Em 1993, a vacina contra influenza preveniu 38% das admissões hospitalares para pneumonia em indivíduos com mais de 65 anos (Tabela 2).[15] De 1994 a 1997, a vacina contra influenza preveniu 45% a 30% de admissões hospitalares por pneumonia com uma diminuição de 5% na taxa por ano em todos os vacinados com mais de 64 anos de idade (Tabela 3), (dados não publicados). Houve um bom pareamento entre as cepas da vacina e as circulantes em 1993 (dados fornecidos pelas Autoridades Nacionais de Saúde). De 1993 a 1996, o componente H3N2 da vacina não foi bem pareado com o componente H3N2 da cepa selvagem.[31]

**TABELA 3 – EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA INFLUENZA EM INDIVÍDUOS DE 65 ANOS DE 1994 A 1997**

ANO	Número de Pessoas Avaliadas	Efetividade
1994	187.988	45%
1995	248.299	40%
1996	274.224	35%
1997	273.818	30%

*Dados de Stambouljian D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, et al: Imunização contra influenza em idosos: a experiência argentina (1993-1998). Em Programas e Sumários da Sociedade de Doenças Infecciosas da América, Philadelphia, 18-21 de Novembro de 1999.*

Uma redução significativa na taxa de hospitalização por pneumonia foi demonstrada entre pessoas que receberam a vacina através dos anos avaliados como mostrado nas Tabelas 2 e 3. Devido este inquérito avaliando a "efetividade" ,a redução observada no resultado clinicamente relevante porém relativamente não específico, é possível que se apenas aquelas hospitalizações diretamente relacionadas a influenza tivessem sido medidas, a efetividade da vacina teria sido mais alta.

### **Outras Situações**

Numerosos estudos têm mostrado os benefícios da vacina inativada contra influenza na redução de falta ao trabalho em 20% a 70%, episódios de doença respiratória do trato superior auto referida em 25% e visitas a consultórios médicos devido a doença do trato respiratório superior em 44%.[66]

### **Segurança da Vacina**

Vários estudos têm mostrado que a vacina contra influenza não causa eventos adversos graves.[37][54]Os efeitos colaterais mais freqüentes são local (eritema, endurecimento e dor), observados em 10% a 64% dos pacientes, e usualmente desaparecem em 48. Reações sistêmicas como febre, mialgia, e mal estar são menos freqüentes e iniciam 6 a 12 horas pós a vacinação. As reações adversas à vacina contra influenza foram avaliadas na Argentina durante campanhas de vacinação contra influenza. Para este propósito, uma amostra selecionada randomicamente de aproximadamente 5.000

peças que receberam a vacina em 1994, 1996 e 1998 foi avaliada. A fim de registrar eventos adversos, uma entrevista por telefone foi realizada 7 dias após a administração da vacina. Um formulário para coleta de dados com questões pré-estabelecidas foi usado. Do número total de pessoas avaliadas durante 1994, 1996 e 1998, 5.7%, 12.6% e 11.2%, respectivamente, relataram eventos adversos (Tabela 4). As reações adversas relatadas mais frequentemente foram dor leve local e mal estar geral transiente; entretanto, nenhum grupo controle esteve disponível para determinar os níveis nesta população.

### **Políticas de Imunização**

A vacinação anual é altamente recomendada para pessoas de mais de 65 anos e aquelas com condições predispostas de complicações da influenza[74]

**TABELA 4 – EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS A VACINA**

Efeitos colaterais	Taxa (%)		
	1994	1996	1998
Local da injeção	3.0	5.4	5.8
Sistêmico	2.4	7.2	4.3
Ambos	0.3	-	1.1
Total	5.7	12.6	11.2

*Dados de Stamboulian D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, et al: Imunização contra influenza no idoso: a experiência argentina (1993-1998). Em Programas e Sumários da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, Philadelphia, 18-21 de Novembro de 1999.*

A imunização tem que ser feita anualmente durante um curto período de tempo, e o apoio logístico para a implementação das campanhas de vacinação são altamente complexos. As estratégias para o desenvolvimento dessas campanhas são diferentes de acordo com o sistema de saúde e as características locais de cada país.[2]

Na Argentina, a primeira campanha nacional foi iniciada em 1993. Naquele ano, um programa anual para vacinação contra influenza entre os idosos iniciou com um esforço conjunto das autoridades locais de saúde (INSSJP, Instituto Nacional de Seguridade Social para Cidadãos Idosos) e uma organização não governamental (Fundação do Centro de Estudos Infectológicos (FUNCEI)). O INSSJP foi responsável pela parte administrativa, como aquisição de vacinas de fabricantes internacionais e fornecimento de centros apropriados para a vacinação, e a FUNCEI ficou encarregada do estoque, distribuição e administração das vacinas.

A fim de aumentar a consciência sobre a imunização contra influenza, campanhas publicitárias foram direcionadas a comunidade geral, e programas de educação foram

direcionados anualmente aos trabalhadores da saúde previamente e durante a vacinação.

As vacinas foram aquelas contendo as cepas especificamente recomendadas pela OMS para cada inverno. Elas foram administradas gratuitamente pelos médicos, doutorandos de medicina, enfermeiros dos centros de saúde. Também uma equipe de enfermeiros foi disponibilizada para visitas domiciliares para vacinar pacientes confirmados ao leito.

De 1993 a 1998, um total de 5.638.723 vacinas contra influenza foram administradas. O número total de vacinas aplicadas por ano aumentou anualmente durante o período em estudo (Tabela 5). Para comparar o uso da vacina na Argentina com o uso em outros países, a taxa de distribuição de vacina por 1000 indivíduos da população total foi calculada (Fig. 1).[27][28] De maneira interessante, esta taxa aumentou não apenas entre as pessoas incluídas nas campanhas, porém também fora da campanha no setor privado e foi similar àquela de alguns países europeus em 1998.

Um esforço conjunto das autoridades governamentais da saúde e uma organização privada pode alcançar níveis altos de cobertura vacinal entre os idosos e pessoas em condições de alto risco. Este modelo de imunização contra influenza pode ser uma das estratégias a ser implementada nos países da América Latina.

### Novas Vacinas

A vacina inativada contra influenza atualmente disponível é efetiva e segura; entretanto, muitos esforços são direcionados para a melhoria de sua eficácia e proteção duradoura em grupos de alto risco e crianças. Com esta finalidade, adjuvantes têm sido desenvolvidos para melhorar a imunogenicidade da vacina (Dihidroespiandrosterona, MF59 e QS21).[4][13] Outras estratégias ainda estão em estudo, incluindo um esforço para induzir uma resposta imunológica através de tecnologias do DNA.[92]

Os resultados mais estimulantes foram recentemente obtidos com vacinas adaptadas ao frio. Essas vacinas induzem respostas imunológicas sistêmica e mucosa e são administradas por via intranasal. Em crianças, elas mostram uma imunogenicidade de 61% a 96% e uma eficácia de aproximadamente 93% contra influenza A (H3N2) e B; a vacina também foi aceita e bem tolerada.[11]

TABELA 5 – DOSES DE VACINA ADMINISTRADAS POR ANO (1993-1998)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998
No. de doses administradas	220,128	497,247	825,533	934,674	1.265,089	1,900,000
Cepa usada (recomendação OMS)	1992-93	1993-94	1994-95	1995-96	1996-97	1997-98
Local	Buenos Aires e 21 cidades	País inteiro	País inteiro	País inteiro	País inteiro	País inteiro

*Dados de Stamboulian D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, et al: Imunização contra influenza no idoso: a experiência argentina (1993-1998). Em Programas e Resumos da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, Philadelphia, 18-21 de Novembro de 1999.*



## ANTIVIRAIS

Os dois antivirais disponíveis são hidroclorato de amantadine e hidroclorato de rimantadine. Essas drogas relacionadas quimicamente bloqueiam o ciclo de replicação do vírus influenza A. A amantadine e rimantadine se mostraram efetivas no tratamento de adultos jovens saudáveis com influenza quando administradas dentro de 48 horas do início da doença. Ambas as drogas podem reduzir a gravidade e encurtar a duração da doença, porém a habilidade de prevenir complicações da influenza A não tem sido estabelecida.[87]

A rimantadine é metabolizada pelo fígado (75%) e a amantadine é excretada inalterada pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular. Ambas as drogas podem produzir efeitos colaterais no SNC e gastrintestinais. No SNC, elas podem causar nervosismo, ansiedade, dificuldade de concentração e insensatez. Os eventos adversos graves associados com alta concentração plasmática da droga ou em pessoas com insuficiência renal ou história de convulsões ou no idoso podem ser observados em alguns casos. Esses incluem mudança de comportamento, delírio, alucinações e convulsões. A incidência de efeitos colaterais no SNC é aproximadamente 6% para pacientes que tomam rimantadine e 14% para aqueles que recebem amantadine. Os efeitos colaterais gastrintestinais, como náuseas e anorexia, ocorre em 3% das pessoas que tomam rimantadine e amantadine.[74]

Ambas as drogas são usadas para profilaxia em adultos e crianças, porém apenas a amantadine está aprovada para tratamento em crianças nos Estados Unidos. A quimioprofilaxia com essas drogas é recomendada em (1) pessoas vacinadas após o início da atividade da influenza, (2) pessoas que cuidam de pacientes de alto risco para complicações da influenza e que não tenham sido vacinadas ou que foram vacinadas após o início da atividade da influenza, (3) pessoas cuja resposta a vacina é esperada como inadequada, como em indivíduos imunossuprimidos, (4) pessoas nas quais a vacina contra influenza é contra-indicada, e (5) ocasiões de controle de surto em instituições. Aqueles que recebem antivirais após a vacinação devem continuar a tomá-los durante 2 semanas. Aqueles que não podem ser vacinados devem receber amantadine ou rimantadine durante o inverno ou durante o pico de atividade da influenza.[74]

O desenvolvimento de cepas resistentes tem sido observado com rimantadine e amantadine, e o risco de resistência aumentou de acordo com a duração da terapia. Por essa razão, o tratamento de pessoas que têm doença semelhante a influenza deve ser interrompido após 3 a 5 dias ou 48 horas após o desaparecimento dos sintomas.

A amantadine e rimantadine estão disponíveis apenas para administração oral, e a dosagem é 100 mg, duas vezes ao dia para ambas as drogas. Em crianças até 10 anos de idade, a dosagem é 5mg/kg/dia dividido em duas doses. Em pessoas com mais de 64 anos, a dosagem recomendada de amantadine é 100 mg diariamente, ou 200 mg diariamente de rimantadine, a menos que ocorram efeitos colaterais. Neste caso, a dose deve ser ajustada para 100 mg quatro vezes ao dia. Uma redução da dosagem é recomendada para indivíduos com insuficiência renal, particularmente naqueles que recebem amantadine.[3]

Testes *in vitro* e experiências clínicas com uma nova classe de drogas antivirais têm sido realizados nos anos recentes para tentar evitar efeitos colaterais e o desenvolvimento de resistência, observados com amantadine e rimantadine, e para ampliar o espectro da atividade contra o vírus influenza B. Esses novos compostos são denominados *inibidores da neuraminidase* e são derivados do primeiro análogo ácido silábico, 2-dioxi-2,3-dihidro-ácido N-acetilneuramínico (DANA).[17] Dois inibidores da neuraminidase estão sob investigação; zanamivir (GG 167) e oseltamivir (GS 4104). A zanamivir demonstrou-se efetiva na prevenção e tratamento de influenza experimental e natural em adultos.[41] Uma experiência de tratamento recente também incluiu pessoas de 13 anos de idade e mais.[56][59] Essa droga é administrada por inalação ou em combinação de inalação e spray intranasal, com um bom perfil de segurança. Uma experiência recente também mostrou a segurança e eficácia da zanamivir intravenosa na prevenção de infecção pelo vírus influenza A experimental no homem. Esta via de administração pode ser efetiva para o tratamento de pacientes hospitalizados com influenza grave.[18]

A oseltamivir, anteriormente conhecida como GS 4104, é administrada por via oral em cápsulas a cada 12 horas e tem se mostrado eficaz na prevenção e tratamento de influenza experimental.[88]

Ambas as drogas são efetivas contra influenza A e B, e testes *in vitro* mostraram atividade contra diferentes cepas e subtipos de influenza A. A resistência antiviral tem sido observada com desenvolvimento raro comparado com aquela observada para a amantadine e rimantadine. A administração desses compostos não necessariamente impedem a infecção assintomática, um fato que permite a geração de imunidade natural e diminuição da liberação viral, o que é um ponto epidemiológico importante. As vantagens dos inibidores da neuraminidase estão resumidas na seguinte lista:

- Efetiva na profilaxia e tratamento da influenza B

- Pode ser de utilidade em infecções graves

- Reduz o risco de complicações

- Geralmente bem tolerada

- Baixo risco de desenvolvimento de resistência

## **PLANEJAMENTO PARA A PRÓXIMA PANDEMIA DE INFLUENZA**

As pandemias de influenza são prováveis de um desenvolvimento relativamente moderno, relacionado ao aumento da população global e o crescimento dos sistemas de transporte de massa necessários para a disseminação do novo vírus no mundo. Animais como os cavalos podem ter tido uma participação nas epidemias passadas, e os porcos e pássaros têm sido sugeridos como de papel chave na geração de vírus responsáveis pelas pandemias dos dias modernos.[90][1] As três pandemias do século passado ocorreram de forma imprevisível, em intervalos irregulares, variando de 11 a 42 anos. As condições seguintes parecem necessárias para uma pandemia de influenza: (1) a emergência de um vírus influenza A com um diferente subtipo de hemaglutinina que tem circulado no homem por muitos anos; (2) a ausência de anticorpos à nova hemaglutinina em uma alta proporção da população; e (3) a habilidade do novo vírus ser transmitido eficientemente de pessoa a pessoa e causar doença.

A pandemia de influenza mais grave registrada foi a de 1918-1919 da assim denominada "gripe espanhola," causada pelo vírus intimamente relacionado aos clássicos vírus influenza A (H1N1) suíno.[24][79][85] As características dessa pandemia que a distinguiu das outras foram os números altos de casos de pneumonia e altas taxas de mortalidade entre adultos jovens saudáveis entre os 20 e 40 anos de idade.[20][31] A pandemia da "gripe asiática" causada pelo vírus influenza A (H2N2) se iniciou em fevereiro no sul da China e ampliou-se rapidamente pelo mundo até novembro de 1957. Os vírus influenza A (H3N2) causando a pandemia de "influenza de Hong Kong" foram primeiramente identificados em Hong Kong em julho de 1968. A ampliação da doença com um aumentado excesso de mortalidade foi observado nos Estados Unidos durante o inverno de 1968-1969.

Em anos recentes, tem havido reconhecimento crescente da importância da influenza como uma doença emergente e reemergente.[60] O planejamento para a próxima pandemia de influenza tem sido discutido em vários encontros internacionais.[7][6][67] Geralmente é concordado que as novas cepas de influenza têm um potencial para emergir de seus reservatórios em animais menores e se espalhar para a população humana e que as pandemias de influenza no próximo milênio são improváveis, se não inevitáveis.[61][73][82] O reconhecimento dessas afirmações e a identificação de infecções pelo vírus H5N1 e H9N2 nos humanos durante os últimos 2 anos tem alimentado esforços para planejar para a próxima pandemia de influenza.

Um consenso tem emergido a respeito dos planos para as pandemias de influenza: os planos devem ser direcionados para a redução de morbidade e mortalidade relacionadas a influenza, e ruptura social. Existe reconhecimento amplo de que a preparação para a próxima pandemia requer que uma infra-estrutura seja colocada durante o período interpandêmico para (1) a detecção rápida de variantes novas e doença causada por elas, (2) a produção e liberação das vacinas contra influenza e agentes antivirais aos grupos de alta prioridade, (3) a rápida disseminação e troca de informações; e (4) prontidão para emergência. Os planos para pandemia devem delinear as responsabilidades das instituições que serão envolvidas na resposta pandêmica. O plano deve também ser dividido em fases que delineie uma resposta gradual para a identificação e subsequente ampliação de um vírus novo, como também a habilidade de resposta se um vírus novo se ampliar como ocorreu em 1976 e 1997.

Com base nessa estrutura, as ações têm sido tomadas nos níveis local, nacional e internacional. Por exemplo, a Organização Mundial de Saúde tem estabelecido uma Força Tarefa para Pandemia de Influenza e inúmeros países nas Américas, Ásia e Europa desenvolveram ou revisaram os planos formais para pandemia. Esses esforços nacional e internacional são essenciais para reduzir a mortalidade e morbidade da próxima pandemia de influenza.

## SUMÁRIO

A influenza é uma doença respiratória aguda de importância global que causa considerável morbidade e mortalidade a cada ano. No início do milênio, a influenza ainda será uma infecção emergente ou reemergente devido a habilidade do vírus em sofrer mutação. A vigilância global da influenza indica que os vírus da influenza pode variar dentro de um país e entre países e continentes durante um inverno. A vigilância da

influenza é de importância crítica no monitoramento de mudança e flutuação antigênicas. A vigilância da doença é importante na avaliação do impacto das epidemias. Ambos os tipos de informação fornece a base da composição da vacina e o uso correto de antivirais.

O diagnóstico laboratorial é de importância crítica para a vigilância global da influenza e pode permitir o uso em tempo adequado das drogas antivirais. O isolamento viral permanece o padrão ouro para o diagnóstico laboratorial; entretanto, vários novos testes rápidos de diagnósticos estão disponíveis ou em desenvolvimento.

O espectro clínico da doença varia de infecção assintomática a síndrome da *flu* clássica, e complicações respiratórias e não respiratórias são observadas particularmente nos grupos de alto risco.

As vacinas inativadas contra influenza atuais têm se mostrado eficazes e efetivas na prevenção de influenza, hospitalização por pneumonia e morte e na redução dos custos de atenção a saúde. Devido a administração anual da vacina e o curto período de tempo que pode ser administrada, as estratégias direcionadas para a melhoria da cobertura vacinal são de crítica importância.

Neste sentido, experiências obtidas em diferentes países, como as Campanhas Nacionais de Imunizações desenvolvidas na Argentina, fornece um modelo de administração de vacina em massa. Em adição às vacinas atuais, novas vacinas de vírus vivo permitirão uma prevenção mais efetiva da influenza na comunidade em futuro próximo.

Um novo tipo de antivirais, inibidores da neuraminidase, oferecem benefícios valiosos na prevenção e tratamento da influenza A e B.

Uma pandemia futura de influenza parece inevitável. Existe um reconhecimento amplo de que a preparação para a próxima pandemia requer que a infraestrutura seja colocada durante os períodos interpandêmicos para implementação de medidas preventivas e terapêuticas. A OMS tem estabelecido uma força tarefa para pandemia de influenza, e inúmeros países na América Latina têm desenvolvido planos formais para pandemias. Esses esforços nacional e internacional são essenciais para reduzir a mortalidade e morbidade na próxima pandemia de influenza

## Referências

1. Ada GL, Tannock GA, Hampson AW: Options for the control of influenza III. Cairns, North Queensland, Australia (4-9 May 1996). *Vaccine* 15:245, 1997
2. Anderson K, Teske R, Dini E, et al: Improving Influenza Vaccination Coverage in the Medicare Population. *In* Hannounn C, Kendal AP, Klenk HD, et al (eds): Options for the Control of Influenza II. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1993, p 109
3. Aoki FY: Amantadine and rimantadine. *In* Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds): Textbook of Influenza. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1998, p 457
4. Arduino RC, Martin T, Bonvehi P, et al: Safety of inactivated subunit influenza virus vaccines (ISIVVs) combined with MF59 adjuvant emulsion [abstract H-109]. *In*

Programs and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Sept 15-18, 1996

5. Aschan J, Ringdien O, Ljungman P, et al: Influenza B in transplant patients. *Scand J Infect Dis* 21:349, 1989
6. Aymard M, Cox NJ, Dubois G, et al: Recommendations of the 7th European Meeting of Influenza and Its Prevention. *Eur J Epidemiol* 10:525, 1994
7. Bainton D, Jones GR, Hole D: Influenza and ischemic heart disease: A possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol* 7:231, 1978
8. Baker WH, Mullooly JP: Pneumonia and influenza deaths during epidemics. *Arch Intern Med* 142:85, 1989
9. Barker WH: Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 76:761, 1996
10. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al: Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 340:1377, 1999
11. Belshe RB, et al: The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 20:1405, 1998
12. Betts RF: Influenza virus. In Mandell GL, Dolin R, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed 4. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1546
13. Bisel P, Kawoaka Y: New approaches to vaccination. In Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds): *Textbook of Influenza*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1998, p 422
14. Bondarenko SS, Tumanov FA: The effect of influenza and parainfluenza on the course of ischemic heart disease. *Ter Arkh* 64:81, 1992
15. Bonvehi PE, Nacinovich FM, Ruttimann RW, et al: Effectiveness of influenza vaccine in elderly people living in the community in Argentina [abstract H-137]. In *Proceedings and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Sept 28-Oct 1, 1997
16. Brocklebank JT, Court SD, McQuillin J, et al: Influenza A infections in children. *Lancet* 2:497, 1972
17. Calfee DP, Hayden FG: New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. *Drugs* 56:537, 1998
18. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, et al: Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1616, 1999

19. Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, et al: Evaluation of clinical case definitions of influenza: Detailed investigation of patients during the 1995-1996 epidemic in France. *Clin Infect Dis* 28:283, 1999
20. Collins SD: Age and sex incidence of influenza and pneumococcal morbidity and mortality in the epidemic of 1928-29 with comparative data for the epidemic of 1918-19. *Public Health Rep* 46:1909, 1931
21. Cox NJ, Bender CA: The molecular epidemiology of influenza viruses. *Seminars in Virology* 6:359, 1995
21. Cox NJ, Fukuda K: Influenza. *Infect Dis Clin North Am* 12:27, 1998
22. Cox NJ, Subbarao K: Influenza. In *Lancet Seminars*. *Lancet* 354:1277-1282, 1999
23. Davenport FM, Hennessy AV, Francis T: Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus. *J Exp Med* 98:641, 1953
24. Dykes RC, Cherry JD, Nolan CE: A clinical, epidemiologic, serologic, and virologic study of influenza C virus infection. *Arch Intern Med* 140:1295, 1980
25. Ennis FA, Yi-Hua Q, Schild CG: Antibody and cytotoxic T lymphocyte responses of humans to live and inactivated influenza vaccines. *J Gen Virol* 58:273, 1982
26. Fedson DS, Hannoun C, Leese J, et al: Influenza vaccination in 18 developed countries 1980-1992. *Vaccine* 13:623, 1995
27. Fedson DS, Hirota Y, Shin HK, et al: Influenza vaccination in 22 developed countries: An update to 1995. *Vaccine* 15:1506, 1997
28. Foster DA, Talsma A, Furumoto Dawson A, et al: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 136:296, 1992
29. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, et al: Influenza virus infections in Seattle families, 1975-79. I. Study design, methods and the occurrence of infections by time and age. *Am J Epidemiol* 116:212, 1982
30. Frost WH: The epidemiology of influenza. *JAMA* 73:313, 1919
31. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, et al: Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: Impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 28:541, 1999
32. Gardner P, Eickhoff T: Immunization in Adults in the 1990s. In Remington JS, Swartz MN (eds): *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1995, p 271

33. Glezen WP, Couch RB: Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med* 298:587, 1978
34. Glezen WP: Emerging infections: Pandemic influenza. *Epidemiol Rev* 18:64, 1996
35. Glezen WP: Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 4:25, 1982
36. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, et al: Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: Randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 307:988, 1993
37. Gross PA, et al: The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Ann Intern Med* 123:518, 1995
38. Hampson A, Cox NJ: Global Surveillance for Pandemic Influenza: Are We Prepared? In Brown LE, Hampson AW, Webster RG (eds): *Options for the Control of Influenza III*. Amsterdam, Elsevier, 1996, p 50
39. Hayden FG, Lobo M, Treanor JJ, et al: Efficacy and tolerability of oral GS4104 for early treatment of experimental influenza in humans [abstract LB-26.] Presented at the 37th Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Sept 28-Oct 1, 1997
40. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor Zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 337:874, 1997
41. Hordvik NL, Konog P, Hamory B, et al: Effects of acute viral respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 7:217, 1989
42. Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, et al: Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet* 1:33, 1979
43. Jordon WS Jr: The mechanism of spread of Asian influenza. *Am Rev Respir Dis* 83:29, 1961
44. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkila J: Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Acta Medica Scandinavica* 207:27, 1980
45. Kark JD, Leibush M, Rannon L: Cigarette smoking as a risk factor for epidemic A (H1 N1 ) influenza in young men. *N Engl J Med* 307:1042, 1982
46. Kerr AA, Downham MA, Mcquillan J, et al: Gastric flu influenza B causing abdominal symptoms in children. *Lancet* 1:291, 1975
47. Kilbourne ED, Arden NH: Inactivated influenza virus. In Plotkin SA, Mortimer EA (eds): *Vaccines*. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 531

48. Laver WG, Bischofberger N, Webster RG: Disarming flu viruses. *Scientific American* 280:78, 1999
49. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC Jr: *Emerging Infections--Microbial Threats to Health in the United States*. Washington, DC, National Academy Press, 1993, pp 18-19, 86-87
50. Leese J, Tambllyn SE: Pandemic Planning. In Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds): *Textbook of Influenza*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1998, p 551
51. Ljungmann P, Anderson J, Aschan J, et al: Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 17:244, 1993
52. Lui KJ, Kendal AP: Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 77:712, 1987
53. Margolies KL, Nichol KL, Poland RE: Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 264:1139, 1990
54. McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, et al: Influenza B virus encephalitis. *Clin Infect Dis* 28:898, 1999
55. Monto AS, Fleming DM, deGroot R, et al: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 180:254, 1999
56. Monto AS, Iacuzio DA, LaMontagne JR: Pandemic influenza--confronting a reemergent threat. *J Infect Dis* 176:S1, 1997
57. Monto AS, Koumeh F: The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol* 102:553, 1975
58. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al: Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. *JAMA* 282:31, 1999
59. Moriuchi H, Katsushima N, Nishimura H, et al: Community-acquired influenza C virus infection in children. *J Pediatr* 118:235, 1991
60. Moser MR, Bender TR, Margolis HS, et al: An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 110:1, 1979
61. Moss SE, Klein R, Klein BE: Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health* 81:1158, 1991
62. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, et al: Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 281:901, 1999



63. Neuzil KM, Reed GW, Mitchell EF, et al: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 148:1094, 1998
64. Nichol KL, Baken L, Nelson A: Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 130:397, 1999
65. Nichol KL, et al: The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 333:889, 1995
66. Nichol KL, Margolies KL, Wuorenma J, et al: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 331:778, 1994
67. Nichol KL: Efficacy/Clinical Effectiveness of Inactivated Influenza Virus Vaccines in Adults. In Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds): *Textbook of Influenza*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1998, p 358
68. Nichol KL: Preventing influenza: The physician's role. *Semin Respir Infect* 7:71, 1992
69. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ: *Textbook of Influenza*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1998, p 219
70. Nicholson KG: Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 7:26, 1992
71. Ohmit SE, Monto AS: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons. *Int J Epidemiol* 24:1240, 1995
72. Patriarca PA, Cox NJ: Influenza pandemic preparedness plan for the United States. *J Infect Dis* 176:S4, 1997
73. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48 (RR-04):1, 1999
74. Price DA, Postlethwaite RJ, Longson M: Influenza virus A2 infections presenting with febrile convulsions and gastrointestinal symptoms in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 15:361, 1976
75. Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, et al: Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: Clinical considerations. *Clin Infect Dis* 28:1043, 1999
76. Regnery HL, Bender C, Subbarao K, et al: Antigenic and genetic analyses of influenza A (H3 N2 ) strains isolated in Latin American and Caribbean countries since 1991 [P17.9]. In *Programs and Abstracts of the International Conference on Emerging Infectious Diseases*. Atlanta, Georgia, 1997

77. Reichelderfer PS, Kendal AP, Shotgridge KF, et al: Influenza surveillance in the Pacific Basin--seasonality of virus occurrence: A preliminary report. *Current Topics in Medical Virology*, 1988, p 4123
78. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al: Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:1651, 1999
79. Ruttimann R, Izurieta HS, Arduino RC, et al: Effect of annual influenza vaccine on the immunologic response in the elderly [abstract P13]. In *Programs and Abstracts of the First Annual Conference on Vaccine Research*. Washington, DC, 1998, p 43
80. Savy V, Baumeister E, Campos A, et al: Cepas circulantes de influenza y su relacion con las cepas vacunales [abstract III 375]. In *I Congreso Internacional de Infectologia y Microbiologia Clinica (SADI-SADEBAC)*. Buenos Aires, June, 1997
81. Shortridge KF: The next pandemic influenza virus? *Lancet* 346:1210, 1995
82. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, et al: The impact of influenza epidemics on mortality: Introducing a severity index. *Am J Public Health* 87:1944, 1997
83. Stamboulian D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, et al: Influenza immunization among elderly people in Argentina [abstract 54.030]. In *8th International Congress on Infectious Diseases*. Boston, May 15-18, 1998, p 168
84. Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al: Impact of influenza virus infection as a cause of pediatric hospitalization. *J Infect Dis* 165:373, 1992
85. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al: Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 275:1793, 1997
86. Tominack RL, Hayden FG: Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1:459, 1987
87. Treanor J, Betts RF, Kallas E, et al: Oral GS4104 prevents experimental infection of 166 humans with influenza A (H1 N1 ) virus [abstract]. In *European Respiratory Society Annual Congress*, Geneva, 1998
88. Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G, et al: Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann Intern Med* 117:625, 1992
89. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al: Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56:152, 1992
90. Webster RG, Kawaoka Y: Influenza--an emerging and re-emerging disease. *Seminars in Virology* 5:103, 1994

91. Webster RG: DNA Vaccination: A Potential Future Strategy. In Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds): Textbook of Influenza. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1998, p 410
92. Whimbey E, Elting LS, Couch RB, et al: Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 13:437, 1994
93. Wiley DC, Wilkson IA, Skehel JJ: Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong influenza hemagglutinin and their involvement in antigenic variation. Nature 289:373, 1981
94. Wilkson IA, Cox NJ: Structural basis of immune recognition of influenza virus hemagglutinin. Annu Rev Immunol 8:737, 1990
95. Yousuf HM, Englund J, Couch R, et al: Influenza among hospitalized adults with leukemia. Clin Infect Dis 24:1095, 1997
96. Ziegler T, Cox NJ: Influenza Viruses. In Murray PR, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, ed 7. Washington, DC, ASM Press, 1999, p 928