

## Vigilância da influenza A (H1N1), novo subtipo viral, no Estado de São Paulo, 2009

### *Surveillance of A(H1N1) influenza, new viral subtype in the State of São Paulo, 2009*

João Fred<sup>1</sup>, Gerrita Nogueira Figueira<sup>1</sup>, Ricardo Mangabeira Albernaz<sup>2</sup>, Alessandra Cristina Guedes Pellini<sup>3</sup>, Ana Freitas Ribeiro<sup>3</sup>, Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas<sup>4</sup>, Ana Lúcia Frugis Yu<sup>4</sup> e Grupo de Trabalho de Influenza A/H1N1 - Instituto Adolfo Lutz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde – EPISUS-SP. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” – CVE. Coordenadoria de Controle de Doenças – CCD. Secretaria de Estado da Saúde – SES-SP. São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Central de Vigilância Epidemiológica – CVE/CCD/SES-SP, <sup>3</sup>Diretoria Técnica – CVE/CCD/SES-SP

<sup>4</sup>Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória – DDTR/CVE/CCD/SES-SP

<sup>5</sup>A relação completa dos autores encontra-se ao final do texto

---

#### Resumo

Em abril de 2009, um novo subtipo viral do vírus influenza A (H1N1) foi identificado em espécimes clínicos obtidos de dois pacientes nos Estados Unidos. A mesma cepa viral foi identificada no México, no Canadá e em outras partes do mundo. Esse evento foi considerado pela Organização Mundial de Saúde como de emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional. O presente estudo descreve a ocorrência de casos notificados de influenza A (H1N1), novo subtipo viral, ao Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, no período de 22 de abril a 21 de maio de 2009, de acordo com sua distribuição no tempo e espaço, assim como a faixa etária e gênero acometidos, culminando com a classificação final dos casos e os critérios utilizados. Uma vigilância aprimorada de influenza foi implementada, com base no plano de preparação para pandemia do Estado, no sentido de identificar e investigar oportunamente os casos. As amostras respiratórias foram processadas no Instituto Adolfo Lutz, cujo método utilizado foi reação de polimerização em cadeia em tempo real (rRT-PCR). Um total de 87 casos notificados, maioria na Grande São Paulo, concentraram-se na faixa etária de 20 a 49 anos de idade (70,1%), provenientes de áreas com casos confirmados de influenza A (H1N1). Os sintomas mais frequentes foram febre e tosse (100%) e mialgia (70,1%); 40,2% foram hospitalizados e todos evoluíram para a cura com remissão dos sintomas. Cumpre ressaltar a necessidade de manter em alerta os sistemas de saúde com vistas à detecção precoce e resposta rápida frente aos casos e à adoção de medidas de prevenção e controle adequadas e de prover os profissionais de saúde e a população de informações concernentes ao atual estágio deste agravo.

**Palavras-chave:** influenza; epidemiologia e controle; notificação e investigação de casos.

## Abstract

During April, 2009, a new viral subtype of the influenza A(H1N1) virus was identified in clinical specimens collected from two patients in the United States. The same viral strain was identified in Mexico, Canada and other parts of the world. This event was considered, by the World Health Organization (WHO) as a Public Health Emergency of international Concern. The present study describes the occurrence of notified influenza A(H1N1) cases of the new viral subtype, to the Epidemiologic Surveillance Center of the State of São Paulo, during the period comprised between April 22 to May 21, 2009, according to their distribution in time and space, as well as age groups and gender affected, finishing with the final case classification and criteria employed. A perfected surveillance was implemented, based on the Influenza Pandemic Preparedness Plan of the State of São Paulo, regarding timely identification and investigation of the cases. Respiratory samples were processed in the Instituto Adolfo Lutz, employing, as method of choice, real time chain polimerase reaction (rRT-PCR). A total of 87 reported cases, distributed, in the majority, in Greater São Paulo were concentrated in the age group of 20 to 49 year olds (70,1%), and coming from areas with confirmed cases of influenza A(H1N1). The most frequent symptoms were fever and cough (100%), and mialgia (70,1%); 40,2% were admitted to the hospital, all of them discharged with symptom remission. It is important to enhance the need to maintain the alert of the health systems regarding early detection and rapid response to cases and adoption of adequate prevention and control measures, as well as issuing information for both health professionals and the population regarding the present situation of this event.

**Key Words:** influenza; epidemiology and control, case reporting and investigation.

## Introdução

Entre o final de março e começo de abril de 2009, foram notificados os primeiros casos de infecção humana causada por um novo subtipo viral influenza A (H1N1), no sul da Califórnia e próximo de San Antonio, no Texas, Estados Unidos, e, em seguida, no México e Canadá<sup>1</sup>.

Influenza A (H1N1) refere-se à infecção humana pelo vírus influenza A (H1N1) novo subtipo viral, resultante da recombinação genética do vírus suíno, aviário e humano, com potencial de disseminação global. Esse vírus foi, inicialmente, detectado em abril de 2009<sup>2</sup>.

O vírus da influenza pertence à família *Orthomyxoviridae*, possui RNA de cadeia simples segmentado. Sua classificação em tipos A, B e C baseou-se no antígeno interno

nucleoprotéico. Externamente, o vírus apresenta um envoltório de natureza lipídica, no qual se inserem antígenos de superfície de natureza glicoproteica denominados: hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA). As características antigênicas da HA e da NA constituem a base para a divisão do vírus da influenza do tipo A em subtipos e variantes<sup>3</sup>.

O vírus influenza B causa epidemias leves, afetando somente humanos, principalmente crianças, enquanto o da influenza C não apresenta expressão em saúde pública, pois não se trata de um vírus epidêmico<sup>4</sup>.

O vírus influenza A infecta uma grande variedade de espécies animais, incluindo humanos, suínos, equinos, animais marinhos e aves, promovendo na espécie humana doença

de apresentação moderada a grave. Originou importantes epidemias, como a de 1918, quando 20 milhões a 50 milhões de óbitos ocorreram em todo o mundo<sup>4,5,1</sup>.

A influenza acomete indivíduos de todas as faixas etárias; contudo, a maior incidência de infecção é observada entre crianças em idade escolar<sup>6-8</sup>. No entanto, complicações sérias e óbitos são observados em menores de 1 ano de idade e adultos acima de 65<sup>9,10</sup>. Por outro lado, em indivíduos portadores de doenças crônicas a infecção por esse vírus pode aumentar o risco de complicações, acarretando aumento da mortalidade em todas as faixas etárias<sup>11</sup>.

Até o momento, foram detectados 15 tipos diferentes de HA e 9 de NA<sup>12</sup>. A natureza segmentada do genoma do vírus e sua replicação são responsáveis pela variabilidade antigênica dessas duas proteínas. As contínuas mutações pontuais que ocorrem no segmento dos genes que codificam a HA e a NA acarretam o aparecimento progressivo de novas variantes. Dessa forma, o indivíduo estará suscetível a reinfecções por novas variantes, apesar de exposição prévia a outros vírus da influenza antigenicamente relacionados.

Esse tipo de variação antigênica é denominado de *antigenic drift*, descrito pela primeira vez por Burnet<sup>13</sup>, em 1955, e é responsável pelas epidemias anuais de influenza. O monitoramento dessa variação, principalmente na HA, é de fundamental importância na atualização anual da composição da vacina contra a influenza.

A variação antigênica nas glicoproteínas de superfície, resultante de recombinação do segmento do gene que codifica a HA ou quando ambos os genes que codificam a HA e a NA estão envolvidos em mecanismos de recombinação (entre vírus humanos e outras espécies animais), acarreta a emergência de um novo vírus com características antigênicas distintas das estirpes até então circulantes. Esse mecanismo é denominado *antigenic shift* e é o responsável pelo aparecimento de estirpes pandêmicas<sup>13</sup>.

No século XX, emergiram diferentes linhagens do vírus influenza em humanos decorrentes de mutações antigênicas, determinando

quatro pandemias: 1918 (H1N1), 1957 (H2N2), 1968 (H3N2) e 1977 (H1N1)<sup>14</sup>.

A ocorrência de pandemias é resultante de recombinações de segmentos do genoma do vírus de influenza A das aves e de humanos, infectando o mesmo hospedeiro; após a recombinação ocorre a transferência para uma nova espécie. Desde 1996, os vírus H7N7, H5N1 e H9N2 têm sido transmitidos de aves para humanos, porém, sem conseguir manter uma transmissão sustentada pessoa a pessoa<sup>2</sup>.

Evidências indicam que os suínos estão envolvidos na transmissão da influenza entre diferentes espécies, porque atuam como hospedeiros do vírus para a manutenção da infecção em aves e humanos<sup>2</sup>. Os vírus da influenza A com tripla recombinação genética de linhagens humana, suína e aviária circulam entre suínos na América do Norte, em especial nos Estados Unidos, desde 1999, causando infecções esporádicas em humanos<sup>15</sup>.

A maioria dos genes do novo subtipo viral H1N1, incluindo aquele que determina a expressão da HA, é semelhante àqueles previamente circulantes entre os suínos. Os códigos genéticos da NA e a matriz protéica do novo subtipo também são semelhantes aos do vírus da influenza circulante entre suínos na Europa e Ásia. No entanto, esse novo subtipo viral não havia sido anteriormente encontrado entre suínos ou humanos<sup>16</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio de sua rede de Centros Colaboradores de Vigilância Global da Influenza, observou na semana epidemiológica 17 de 2009, durante o período de sazonalidade da influenza no Hemisfério Norte, a circulação dos vírus influenza A (H1), A (H3), B e, simultaneamente, a circulação do vírus influenza A (H1N1 novo subtipo viral)<sup>2</sup>.

O monitoramento do perfil de transmissibilidade desse novo subtipo viral fez com que, em 25 de abril de 2009, as autoridades sanitárias internacionais considerassem o evento como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), gerando um alerta a todos os países membros da OMS<sup>17</sup>.

Em 27 de abril, a Organização Mundial da Saúde elevou o alerta pandêmico da fase 3 em que se encontrava para a fase 4; e no dia 29, para a fase 5, ou seja, ocorrência de disseminação do vírus entre humanos, em nível comunitário, em pelo menos dois países da mesma região da OMS<sup>17</sup>.

Como membro da Organização, o Brasil deflagrou as diretrizes e ações de vigilância frente à presença do novo vírus em todas as unidades da Federação.

O Sistema Nacional de Vigilância da Influenza conta com uma rede de aproximadamente 60 unidades sentinelas, sete das quais no Estado de São Paulo. Os dados são consolidados no sistema web Sivep-Gripe, no qual são registrados o percentual de atendimento de síndrome gripal, as amostras respiratórias coletadas e os vírus respiratórios identificados nas unidades sentinelas por semana epidemiológica<sup>18</sup>.

Em 2008, de acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), no Brasil circularam as seguintes estirpes virais da influenza: A/Brisbane/59/2007-Like H1N1; B/Florida/04/2006; B/Ohio/01/2005; B/Malaysia/2506/2004. Dentre os vírus respiratórios identificados, observou-se o predomínio do influenza A (H1-15%) em relação ao influenza B (10%), em um total de 1.207 amostras clínicas positivas processadas e originárias das unidades sentinelas de vigilância da influenza no País<sup>18</sup>.

No Estado de São Paulo, as estirpes virais identificadas em 2008 foram: A/Brisbane/59/2007-Like H1N1; B/Florida/04/2006; B/Ohio/01/2005; B/Malaysia/2506/2004. Houve predomínio da influenza A (H1-16%) em relação à influenza B (4%), entre as amostras biológicas procedentes das unidades sentinelas. Em relação ao total de atendimentos por síndrome gripal, 60% concentraram-se na faixa etária de 0-14 anos<sup>18</sup>.

## Objetivo

Descrever o perfil dos casos em monitoramento, suspeitos, prováveis, confirmados ou descartados de influenza A (H1N1) notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) –, no período de 22 de abril a 21 de maio de 2009.

## Métodos

No presente estudo, foram consideradas as seguintes definições de casos:

### 1. Caso em monitoramento

- Indivíduo procedente de países afetados nos últimos dez dias, que apresente febre não aferida ou até 38°C e tosse, acompanhadas ou não de: dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações ou dificuldade respiratória; ou
- procedente de países não afetados nos últimos dez dias e apresentando os sintomas de acordo com a definição de caso suspeito (febre de início súbito, superior a 38°C e tosse, associadas ou não a um ou mais dos seguintes sintomas: dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações ou dificuldade respiratória).

### 2. Caso suspeito de infecção humana pelo vírus da influenza A (H1N1)

- Indivíduo que apresente febre de início súbito (superior a 38°C) e tosse, associadas ou não a um ou mais dos seguintes sintomas: dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações ou dificuldade respiratória; e
- apresente sintomas até dez dias após sair de países\* que reportaram casos confirmados de influenza A (H1N1); ou

\*<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>

- que tenha tido contato próximo\*\* com caso suspeito, provável ou confirmado de influenza A (H1N1), nos últimos dez dias.
3. Caso provável de infecção humana pelo vírus da influenza A (H1N1)
- Caso suspeito que apresente um dos seguintes critérios adicionais:
    - teste positivo para influenza A, mas não subtipável pelos reagentes utilizados para detectar vírus de influenza sazonal (negativo para H1 e H3); ou
    - sintomático com clínica compatível de infecção respiratória aguda indeterminada ou que tenha ido a óbito em decorrência desta infecção e vínculo epidemiológico com caso provável ou confirmado.
4. Caso confirmado de infecção humana pelo vírus da influenza A (H1N1)
- Definido pela confirmação laboratorial por um ou mais dos seguintes testes:
    - RT-PCR em tempo real; e/ou
    - cultivo celular.
5. Caso descartado
- Caso em monitoramento ou suspeito com resultado laboratorial negativo para todos os tipos de influenza; ou
  - em monitoramento, suspeito ou provável em que não tenha sido detectada infecção por influenza A (H1N1); ou
  - qualquer caso em monitoramento, provável ou suspeito em que tenha sido diagnosticada outra doença.

O fluxo de informação foi estabelecido a partir da notificação dos casos por parte de unidades hospitalares, serviços municipais e regionais de vigilância em saúde, por telefone, fax e/ou correio eletrônico, à Central de Vigilância Epidemiológica do CVE.

No Estado de São Paulo, os casos notificados entre 22 de abril e 21 de maio de 2009 foram avaliados do ponto de vista clínico, epidemio-

lógico e laboratorial, discutidos pela equipe técnica da Secretaria da Saúde (CCD, CVE e Instituto Adolfo Lutz), e classificados de acordo com as definições de caso especificadas acima.

Os instrumentos para coleta de dados foram: (1) ficha de investigação de influenza humana por novo subtipo pandêmico do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SinanNet) e (2) ficha de casos de influenza A H1N1 em investigação do CVE. Dados adicionais foram obtidos por meio de contato telefônico com as unidades notificantes e/ou com a vigilância regional.

A notificação para o Ministério da Saúde foi realizada por meio de planilha do Microsoft Office Excel®, padronizada para o Brasil, atualizada e enviada por correio eletrônico diariamente, com a inclusão de novos casos e classificação final. Para a descrição dos casos foram utilizadas as variáveis contidas nesta planilha.

Os espécimes clínicos coletados foram aspirados de nasofaringe e/ou *swab* oro-nasal, e os exames laboratoriais realizados na Seção de Virologia do IAL Central, utilizando técnicas de biologia molecular; teste de reação de polimerização em cadeia convencional (PCR) e em tempo real (rRT-PCR) com o *primer* para influenza A (H1N1) novo subtipo viral.

Os casos em monitoramento, após a coleta de material para diagnóstico, foram orientados a permanecer em isolamento domiciliar, monitorados diariamente pelos serviços de vigilância em saúde do município de residência, até a emissão do resultado laboratorial, em média entre 24 e 48 horas após a entrada do material no IAL. O monitoramento também ocorreu ao longo de dez dias preconizados para isolamento (em função do período de transmissibilidade, de 7 dias para adultos e 10 para crianças).

Os casos suspeitos, após a coleta de material para diagnóstico, foram internados em hospitais equipados com quartos com pressão negativa. Foram tratados com o antiviral

\*\*Contato próximo: indivíduo que cuida, convive ou teve contato direto com secreções respiratórias ou fluidos corporais de um caso suspeito, confirmado ou provável.

inibidor de neuraminidase e fosfato de oseltamivir, até o quinto dia após o início dos sintomas. Receberam alta médica pelo critério de descarte laboratorial e/ou ao fim de dez dias de isolamento.

Para a análise dos dados foi utilizado o aplicativo Epi-Info Windows versão 3.5.1, utilizado para criar um banco de dados com arquivo em extensão Microsoft Access Database (MDB), a partir da planilha Excel e com o emprego do módulo Analysis.

## Resultados

De um total de 121 casos notificados, reportados na planilha de Excel (MS) até 21 de maio, foram analisados os 87 que preencheram as definições de caso atuais, dos quais 45 suspeitos e 42 em monitoramento.

A Tabela 1 representa a distribuição dos casos segundo o município de residência. A maioria concentrou-se na Grande São Paulo, mais precisamente na capital paulista (63,2%).

Para 86 casos que viajaram ao exterior, a mediana do tempo entre a data de chegada ao Brasil e o aparecimento dos primeiros sintomas foi de um dia.

O Gráfico 1 representa a distribuição dos casos notificados de acordo com a data de início dos sintomas. Em destaque, a data de início do uso da técnica do teste de reação de polimerização em cadeia em tempo real

(rRT-PCR) com o *primer* para influenza A (H1N1) novo subtipo viral, que permitiu confirmar os dois primeiros casos.

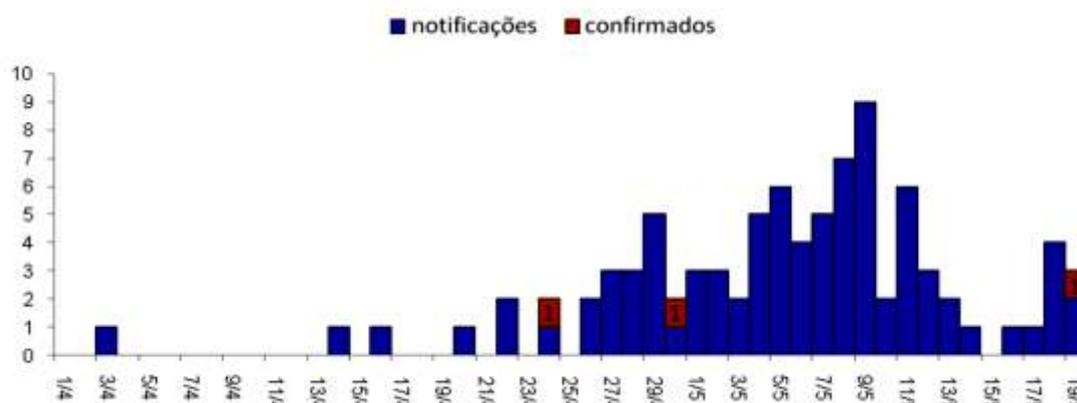
Dos 87 casos, 86 (98,8%) referiram viagem a países incluídos na lista de áreas afetadas divulgada pela Organização Mundial de Saúde. O único caso suspeito que não se deslocou para essas regiões era contato próximo de caso confirmado.

Tabela 1. Distribuição percentual dos casos notificados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral, segundo o município de residência. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

Município de residência	Nº	%
São Paulo	55	63,2
Em trânsito*	9	10,3
Sorocaba	4	4,6
Campinas	2	2,3
Limeira	2	2,3
São Caetano do Sul	2	2,3
São José do Rio Preto	2	2,3
Bauru	1	1,1
Itatinga	1	1,1
Mogi das Cruzes	1	1,1
Osasco	1	1,1
Porto Ferreira	1	1,1
Ribeirão Preto	1	1,1
Santana do Parnaíba	1	1,1
Santo André	1	1,1
Santos	1	1,1
São Bernardo do Campo	1	1,1
São José dos Campos	1	1,1
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP

\*Em trânsito: 4 residentes nos EUA, 1 em Angola, 1 nas Filipinas, 1 no Japão, 1 no Distrito Federal e 1 no Rio Grande do Sul.



Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP

Gráfico 1. Distribuição dos casos notificados e confirmados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral, conforme data de início dos sintomas. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

A Figura 1 demonstra o país de procedência (local provável de exposição), sendo que 54 (62,8%) pessoas tiveram como destino os Estados Unidos e 21 (24,1%), o México.

A Tabela 2 apresenta as unidades hospitalares em que foram internados 35 pacientes para isolamento. Do total de internações, apenas quatro (11%) não ocorreram em instituições de referência estadual.

A distribuição dos casos segundo a faixa etária está representada na Tabela 3. A idade predominante foi de 20 a 49 anos, correspondendo a 70,1% do total de casos. Não houve predominância entre os gêneros.

A definição de caso, tanto para suspeito como para aqueles em monitoramento, compreende obrigatoriamente febre e tosse, presentes nos 87 (100%) casos notificados. A frequência dos sinais e sintomas está representada no Gráfico 2.

A Tabela 4 ilustra a distribuição dos casos segundo a classificação inicial e internação hospitalar. Dentre os suspeitos, 19 casos (42,2%) recusaram internação e foram orientados a permanecer em isolamento domiciliar e monitorados até a liberação do resultado laboratorial ou completarem os dez dias de isolamento para a doença.

Tabela 2. Distribuição percentual dos casos notificados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral, segundo a característica do hospital de internação. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

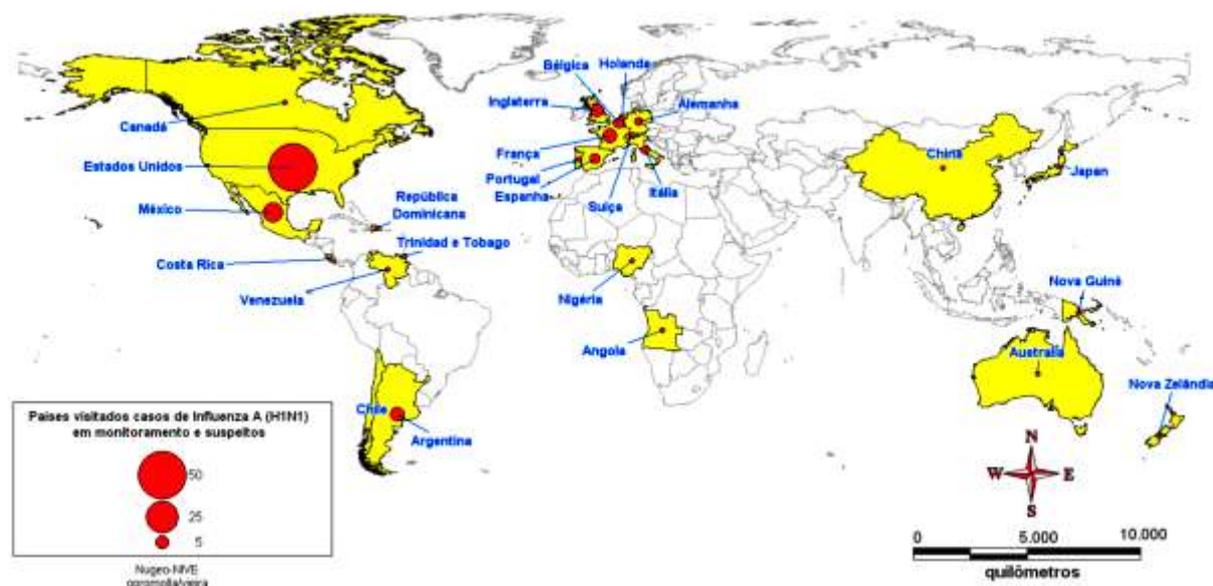
Hospital	Nº	%
Hospitais de referência estadual	31	88,6
Hospitais de rede privada	3	8,6
Hospitais de rede pública	1	2,8
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP

Tabela 3. Distribuição percentual dos casos notificados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral, segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

Faixa etária	Nº	%
0 a 4 anos	4	4,6
5 a 9 anos	5	5,7
10 a 14 anos	3	3,4
15 a 19 anos	2	2,3
20 a 29 anos	26	29,9
30 a 39 anos	17	19,5
40 a 49 anos	18	20,7
50 a 59 anos	8	9,2
60 a 69 anos	2	2,3
70 anos e acima	2	2,3
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100,0</b>

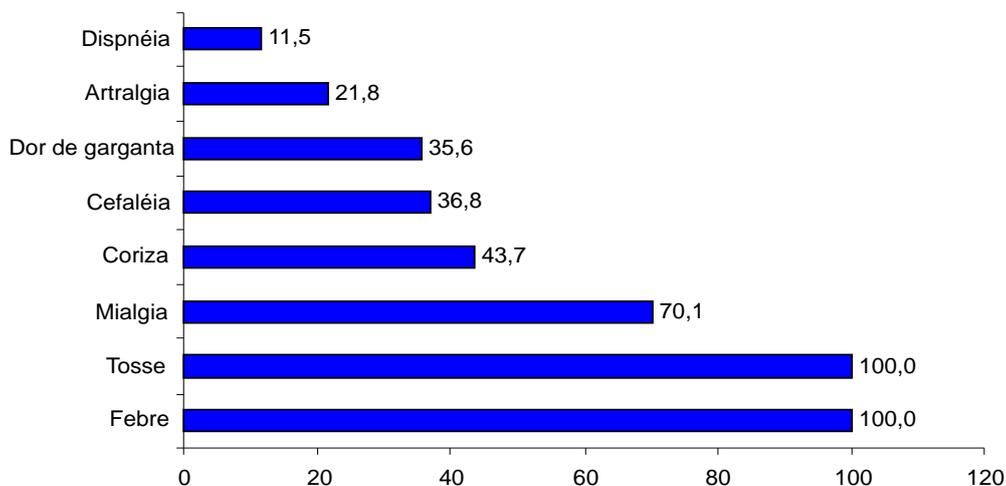
Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP



Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP

Figura 1. Distribuição dos casos notificados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral por país de procedência. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

## Sinais e sintomas (%)



Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP.

Gráfico 2. Distribuição percentual dos casos notificados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral, segundo sinais e sintomas. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

A classificação final foi baseada no critério laboratorial em 84 (96,6%) dos 87 casos descritos. Até 29 de abril, os casos estavam sendo descartados pela técnica de reação de polimerização em cadeia após transcrição reversa (RT-PCR). Os casos com resultado positivo para influenza A, porém não subtipável, isto é, negativos para H1, H3 e M humanos, foram mantidos como prováveis até o início do uso do PCR em tempo real (rRT-PCR), específico para o H1N1 novo subtipo viral, que permitiu confirmar os primeiros dois casos no Estado de São Paulo.

Os três\*\*\* casos confirmados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral em território

Tabela 4. Distribuição dos casos notificados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral, segundo a classificação inicial e internação. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

Classificação inicial	Internação				Total	%
	Não	%	Sim	%		
Monitoramento	33	78,5	9	21,5	42	100,0
Suspeito	19	42,2	26	57,8	45	100,0
<b>Total</b>	<b>52</b>		<b>35</b>		<b>87</b>	

Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP

paulista ocorreram em homens adultos, com idades entre 24 e 48 anos. Manifestaram os sintomas cerca de um dia após o retorno da viagem ao exterior (dois aos Estados Unidos e um ao México). Desenvolveram febre e tosse, acompanhadas de mialgia e dor de garganta. Apenas um ficou internado, em hospital de referência estadual, enquanto os demais, por opção própria, foram mantidos em isolamento domiciliar; todos receberam tratamento com oseltamivir.

Os contatos próximos, listados pelos casos confirmados, foram acompanhados pelas equipes municipais de vigilância em saúde. Os três casos evoluíram sem intercorrências.

A Tabela 5 representa a classificação final dos 87 casos notificados. Até o dia 21 de maio, quatro permaneciam em monitoramento e quatro como suspeitos, devido ao fato de não terem colhido material para investigação laboratorial ou a coleta ter sido inoportuna.

Todos os casos notificados e concluídos até 21 de maio foram devidamente monitorados

\*\*\*Até 30 de maio de 2009, foram confirmados no Estado de São Paulo mais cinco casos, totalizando oito casos no território paulista.

até completarem o isolamento de dez dias ou o descarte laboratorial.

Tabela 5. Distribuição percentual dos casos notificados de influenza A (H1N1) novo subtipo viral, segundo a classificação final. Estado de São Paulo, 22 de abril a 21 de maio de 2009.

Classificação final	Nº	%
Descartado	76	87,4
Monitoramento	4	4,6
Suspeito	4	4,6
Confirmado	3	3,4
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Central de Vigilância Epidemiológica, CVE/CCD/SES-SP

## Discussão

De acordo com o Center for Disease Control and Prevention (CDC), de Atlanta (EUA), é incerta a gravidade da presente epidemia causada por esse novo subtipo viral, em termos de morbimortalidade, quando comparado a outros vírus influenza<sup>13</sup>. De acordo com texto eletrônico do CDC: "Por ser um vírus novo, a maior parte da população não possui imunidade, o que pode originar manifestações clínicas mais graves e facilitar a expansão do vírus. Ainda não há vacina específica disponível e poderá levar alguns meses para a sua manufatura. O CDC antecipa que ocorrerão novos casos, mais hospitalizações e mais óbitos associados a este novo vírus nas próximas semanas."<sup>19</sup>

A definição de caso suspeito do CDC inclui pessoas com doença respiratória febril aguda em no máximo sete dias após viagem a países com casos confirmados, ou que tenham relatado contato próximo a casos confirmados da doença<sup>20</sup>.

No Brasil, a definição de caso suspeito adotada pelo Ministério da Saúde incluiu febre superior a 38°C e tosse, incorporando, ainda, a definição de caso em monitoramento<sup>21</sup>, com o objetivo de ampliar a sensibilidade da vigilância epidemiológica.

É importante assinalar que as definições de casos devem ser revistas de acordo com a situação epidemiológica vigente, com base no perfil clínico-epidemiológico de apresentação dos casos e padrão de disseminação viral.

A Organização Mundial da Saúde divulgou, até o dia 22 de maio, 11.168 casos confirmados de influenza A (H1N1), com 86 óbitos<sup>22</sup>, configurando uma letalidade de 0,77%.

Em território brasileiro foram confirmados laboratorialmente nove casos até 22 de maio, sem registro de óbitos. Houve registro de dois casos autóctones no País, associados ao mesmo caso índice<sup>21</sup>.

O Estado de São Paulo confirmou três casos, mas até 29 de maio não houve evidências de transmissão sustentada da doença. Essas pessoas viajaram para o México ou Estados Unidos, países que juntos, de acordo com a OMS<sup>22</sup>, concentram 86,5% dos casos confirmados laboratorialmente. Todos apresentaram febre e tosse, sintomas registrados, respectivamente, em 94% e 92% dos casos reportados em literatura<sup>23</sup>.

Os casos paulistas envolveram homens, na faixa etária dos 19 aos 50 anos de idade – dados de literatura associam essa faixa etária a 35% das ocorrências nos Estados Unidos. Dois dos casos confirmados que recusaram internação foram mantidos em isolamento domiciliar e medicados com oseltamivir. Desenvolveram quadros moderados de gripe, sem comprometimento pulmonar e com evolução clínica favorável. A OMS relata que, diferentemente do que ocorre com a influenza sazonal, com curso de forma mais grave em pessoas com idade superior a 65 anos, o vírus influenza A (H1N1) novo subtipo viral tem desencadeado doença mais grave em adultos jovens saudáveis<sup>24</sup>.

Observou-se a relativa frequência de utilização de testes rápidos para influenza em pacientes atendidos em hospitais privados. Os resultados provenientes desses testes devem ser interpretados com cautela. Pacientes com resultado de teste rápido positivo para influenza B podem ser descartados para influenza A (H1N1). Entretanto, pacientes com resultados reagentes para a influenza A no teste rápido podem ser casos de influenza A sazonal, ou casos de H1N1 ou, ainda, falso-positivos. Portanto, os resultados positivos e negativos devem ser avaliados

critérios. Mesmo nos casos suspeitos, os contatos próximos de caso confirmado ou que tenham viajado para comunidades com relato de casos confirmados devem ser avaliados com o uso de outros testes mais específicos<sup>25</sup>.

A investigação laboratorial dos casos foi realizada pelo Instituto Adolfo Lutz Central (IAL/CCD/SES-SP), por meio da técnica de biologia molecular, utilizando até 30 de abril o PCR convencional. Essa medida possibilitou a caracterização molecular da influenza A humana e o descarte dos casos de influenza sazonal. Com a liberação do *primer* específico para influenza A (H1N1) novo subtipo, pelo CDC, procedeu-se à análise das amostras com o PCR em tempo real (rRT-PCR), que apresenta maior sensibilidade e especificidade, além da obtenção de resultado mais precocemente, quando comparada ao primeiro<sup>26</sup>.

O CDC recomenda o tratamento profilático pós-exposição para contatos de casos confirmados, suspeitos ou prováveis, durante o período de transmissibilidade<sup>27</sup>. No presente, o Ministério da Saúde indica o uso de oseltamivir apenas para o tratamento de casos suspeitos, prováveis ou confirmados em que tenham sido coletadas amostras biológicas para exame laboratorial<sup>21</sup>.

## Conclusões

A comunidade mundial assiste ao desenvolvimento de uma epidemia global, de curso imprevisível, ainda com muitas incertezas, porém, com a convicção de que ainda há muito a apreender com ela.

O evento surge, também, como oportunidade ímpar para testar e avaliar toda a estrutura da rede hospitalar de referência, vigilância em saúde, rede laboratorial e assistencial, organizadas como componentes-chave do Plano de Preparação para a Pandemia de Influenza do Estado de São Paulo. Cumpre ressaltar a necessidade de manter em alerta os sistemas de saúde, com vistas à detecção precoce e resposta rápida frente aos casos, com a adoção de medidas de prevenção e controle adequa-

das, e de prover com agilidade os profissionais de saúde e a população de informações concernentes ao atual estágio deste agravo.

## Grupo de trabalho de Influenza A/H1N1

Instituto Adolfo Lutz

Adele Caterino Araújo

Adriana Luchs

Ana Maria Sardinha Afonso

Bráulio Caetano Machado

Carmem Aparecida Freitas

Cecília Luiza Simões Santos

Claudia Patara Saraceni

Claudio Tavares Sacchi

Daniela Bernardes B. Silva

Daniela Leite

Denise Hage Russo

Fabiana Cristina P. Santos

Isabel Takano Oba

Jonas José Kisiellius

Kátia Oliveira Correa

Lourdes Rehder de A. Vaz de Lima

Lucila Okuyama Fukasawa

Luiza Therezinha Madia de Souza

Marcílio Figueiredo Lemos

Margareth Aparecida Benega

Maria Akiko Ishida

Maria Cândida Oliveira de Souza

Maria do Carmo S. T. Timenetsky

Maria Gisele Gonçalves

Maria Isabel de Oliveira

Maria Lúcia Utagawa

Maristela Marques Salgado

Marli Ueda

Rita de Cássia C. Carmona

Samanta Cristine Grassi Almeida

Suely Pires Curti

Teresinha Maria de Paiva

Simone G. Morillo

Audrey Cilli

Teresa Keico N. Sugahara

## Agradecimentos

Ao corpo técnico e administrativo dos hospitais que assistiram aos casos; ao laboratório de referência Instituto Adolfo Lutz; à Coordenadoria de Controle de Doenças, ao Centro de

Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (Diretoria Técnica, Central de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, Divisão de Infecção Hospitalar, Núcleo de Informação em Vigilância Epidemiológica e coordenação do Progra-

ma de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo); aos Grupos de Vigilância Epidemiológica; ao Núcleo de Comunicação da CCD; e aos demais colegas das Secretarias Municipais e de Estado da Saúde de São Paulo.

### Referências bibliográficas

1. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” - CVE. Infecção humana pelo vírus influenza A/H1N1 [informe técnico na internet]. São Paulo; 2009 [acesso em 22 mai 2009]. Disponível em [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/RESP/F09\\_FLUALERTA220509.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/RESP/F09_FLUALERTA220509.pdf).
2. WHO ad HOC scientific teleconference on the current influenza A (H1N1) situation 29 April 2009.
3. World Health Organization - Who. Reconsideration of influenza A virus nomenclature: A W.H.O Memorandum. Bull World Health Organ. 1979;57:227-33.
4. Alexander DJ, Brown IH. Recent zoonoses caused by Influenza A viruses. Rev Sci Tech. 2000;19(1):197-25.
5. Barry JM. The site of origin of the 1918 influenza pandemic and its public health implications. J Transl Med [periodico na internet]. 2004 jan [acesso em 21 mai 2009];20;2(1):3. Disponível em: <http://www.translational-medicine.com/content/2/1/3>.
6. Chin D Y, Mosley WM, Poland JD, Rush D, Johnson O. Epidemiologic studies of type B influenza in 1961-1962. Am J Publ Health. 1963;53:1068-74.
7. Philip RN, Bell JA, Davis DJ, Beem MO, Beigelman PM, Engler II, et al. Epidemiologic studies on influenza in familial and general population groups, 1951 – 1956. II characteristics of occurrence. Am J Hyg. 1961;73:123-37.
8. Taber LH, Paredes A, Glesen WP, Couch RB. Infection with influenza A/Victoria in Houston families. Am J Hyg. 1981;86:303-13.
9. Sprenger MJW, Van Naelten MAMG, Mulder PGH, Measurel N. Influenza mortality and excess deaths in the elderly, 1967-1982. Epidem Infect. 1989;103:633-41.
10. Szucs TD. Influenza. The role of burden – of –illness research. Pharmacoeconomics. 1999;16(suppl. 1):27-32.
11. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. Arch Intern Med. 1982;142:85-89.
12. Rhom C, Zhou N, Suss J, Webster G. Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H 15: criteria for determination of influenza A subtypes. Virology. 1966;217:508-16.
13. Burnet FM. Principles of animal virology. New York: Academic Press; 1955. p. 396-402.
14. World Health Organization - Who. Update on influenza A (H1N1), European Region of the World Health Organization [documento na internet]. 2009 April-May [acesso em 24 mai 2009]. Disponível em: [www.euro.who.int/influenza/AH1N1/20090523\\_1](http://www.euro.who.int/influenza/AH1N1/20090523_1).
15. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009. N Engl J Med [epub ahead of print]. 2009 May 22. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).
16. World Health Organization - WHO. Weekly epidemiological Record [boletim na internet].

- 15 may 2009 [acesso em 25 mai 2009]. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2009/wer8420.pdf>.
17. Torne AN, Cassini A, Ammon A, Amato-Gauci A, Nicoll A, Jansson A, et al. Initial epidemiological findings in the European Union following the declaration of pandemic alert level 5 due to influenza A (H1N1). *Eurosurveillance* [boletim na internet]. 2009;14(18) [acessado em 25 mai 2009]. Disponível em: [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org).
  18. Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE. Campanha de vacinação para o idoso 2009 [informe técnico na internet]. Acesso em 22 mai 2009. Disponível em: [ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/imuni/if09\\_influ.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/imuni/if09_influ.pdf).
  19. Center For Disease Control and Prevention - CDC. H1N1 Flu (Swine Flu) A new influenza vírus [documento na internet]. Atlanta: CDC; 27 mai 2009 [acesso em 22 mai 2009]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/h1n1flu>.
  20. Center For Disease Control and Prevention - CDC. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases [document na internet]. Atlanta: CDC; 13 mai 2009 [acesso em 22 mai 2009]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>.
  21. Ministério da Saúde - MS. Ocorrências de casos humanos de infecção por Influenza A (H1N1) [informe técnico na internet]. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS [acesso em 23 de maio de 2009]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/influenzaa\\_h1\\_n1\\_23052009.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/influenzaa_h1_n1_23052009.pdf).
  22. World Health Organization - WHO. Influenza A (H1N1) update 36 [informe na internet]. Genebra: WHO; 22 mai 2009 [acesso em 22 mai 2009]. Disponível em: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_05\\_22/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_05_22/en/index.html).
  23. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* [epub ahead of print]; 2009 May 22. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/).
  24. World Health Organization - Who. Weekly epidemiological record. New influenza A (H1N1) virus infections: global surveillance summary. Annual subscription. 2009; 20(84):173-84. Disponível em: <http://www.who.int/wer/en/>.
  25. Center For Disease Control and Prevention - CDC. Use of rapid influenza diagnostic tests for patients with influenza-like illness during the novel H1N1 influenza virus (swine Flu). Outbreak information for health care professionals [documento na internet]. Atlanta: CDC; 2 mai 2009 [acesso em 22 mai 2009]. Disponível em: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid\\_testing.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm).
  26. Instituto Adolfo Lutz. Introdução da PCR convencional em tempo real para o diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas no Instituto Adolfo Lutz. *Bepa* [boletim na internet]. 2007;4(40) [acesso em 22 mai 2009]. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa40\\_ial.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa40_ial.htm).
  27. Center For Disease Control and Prevention - CDC. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza A (H1N1) virus infection and their close contacts [documento na internet]. Atlanta: CDC; 6 mai 2009 [acesso em 22 mai 2009]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>.

Recebido em: 21/5/2009  
Aprovado em: 27/5/2009

Correspondência/Correspondence to:  
Ana Freitas Ribeiro  
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 6º andar – CEP: 01246-000 – São Paulo/SP – Brasil  
Tel.: 55 11 3066-8740/8741  
E-mail: [afribeiro@saude.sp.gov.br](mailto:afribeiro@saude.sp.gov.br)