

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO À SAÚDE COLETIVA

SILVANA GUASTI ALMEIDA

**EFEITOS DA VACINA DA INFLUENZA NA MORBIDADE
E MORTALIDADE DO IDOSO NO ESPÍRITO SANTO**

VITÓRIA

2006

SILVANA GUASTI ALMEIDA

**EFEITOS DA VACINA DA INFLUENZA NA MORBIDADE
E MORTALIDADE DO IDOSO NO ESPÍRITO SANTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção à Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Aloísio Falqueto

VITÓRIA

2006

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

A447e Almeida, Silvana Guasti, 1960-
Efeitos da vacina da influenza na morbidade e mortalidade do
idoso no Espírito Santo / Silvana Guasti Almeida. – 2006
87 f. : il.

Orientador: Aloísio Falqueto.

Co-Orientadora: Denise Silveira de Castro.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Espírito
Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Influenza. 2. Vacinas. 3. Doenças. 4. Mortalidade. 5.
Idosos. I. Falqueto, Aloísio. II. Castro, Denise Silveira de. III.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. IV. Título.

CDU: 614



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO À SAÚDE COLETIVA

**PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

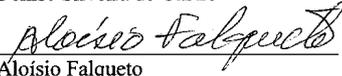
A mestranda Silvana Guasti Almeida, apresentou dissertação intitulada: "Efeitos da Vacina da Influenza na Morbidade e Mortalidade do Idoso no Espírito Santo", em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva, do Programa de Pós-Graduação em Atenção à Saúde Coletiva, do Departamento de Enfermagem do Centro de ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos e a dissertação, a Comissão Examinadora da Dissertação decidiu, aprovar sem restrições, a dissertação e habilitar a Silvana Guasti Almeida, a obter o Grau de MESTRE EM SAÚDE COLETIVA.

Vitória-ES, 14 de julho de 2006.


Prof. Dr. José Ueleres Braga


Prof. Dr. Denise Silveira de Castro


Prof. Dr. Aloisio Falqueto
(orientador)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador,

A todos os professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Atenção à Saúde Coletiva / UFES,

Aos professores da banca de qualificação e defesa de dissertação,

Aos meus colegas do mestrado,

Aos meus colegas de trabalho,

À minha família, aos meus filhos e meu companheiro,

A Deus por tudo que me tem concedido.

RESUMO

Este estudo avalia os efeitos da vacina da influenza na morbidade e mortalidade do idoso. Analisa uma amostra de pessoas com 65 anos e mais, que tenham registro de internação hospitalar no Sistema Único da Saúde, e pessoas com 60 anos e mais, com registro de óbitos, por doenças atribuíveis à influenza, no período de 1995 a 2003, no estado do Espírito Santo. Campanhas de vacinação contra a influenza (gripe), para toda a população maior de 60 anos acontecem anualmente desde 1999. Isto possibilita avaliar como os idosos se comportam quanto a duas variáveis, morbidade e mortalidade, antes e depois das campanhas de vacinação da influenza. No tratamento estatístico utiliza o SPSS - versão 8.0 (1997). Conclui que os dados encontrados são estatisticamente significativos para a morbidade (internação hospitalar), demonstrando que a intervenção da vacina é significativa para esta variável. Para a variável mortalidade, não encontrou diferença significativa nos dados pós-vacinal comparado ao pré-vacinal, necessitando de mais esclarecimentos.

Palavras-chave: Vacina, influenza, Morbidade, Mortalidade, Idoso.

ABSTRACT

This study evaluates the influenza vaccine's effects on morbidity and mortality of the elderly. It analyses a group of people who are 65 years old or over, which has hospital admission registration in the "Sistema Único de Saúde". It also analyses a group of people who are 60 years old or over with death registration because of related diseases by influenza, from 1995 to 2003, in Espírito Santo State. Vaccination against influenza (flu) for the entire population over 60 years old happens every year since 1999. It lets us evaluate how the elderly behave face to these two variables, morbidity and mortality, before and after vaccination mentioned above. The data were analyzed by the Social Package Statistical Science called SPSS version 8.0 – 1997. It concludes that the found data is statistically significant for morbidity (hospital admission), showing that the vaccine intervention is effective. When it comes to the variable mortality, there is no significant difference in the data found before and after the vaccination, which demonstrates the necessity of more information.

Key words: Influenza Vaccine, Morbidity and Mortality, Elderly.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Código Internacional de Doenças 9 e 10, de doenças relacionadas à influenza	54
Tabela 2	Coeficientes de modelo de regressão linear mortalidade	65
Tabela 3	Coeficientes de modelo de regressão linear morbidade	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Microscopia eletrônica do vírus da influenza, sendo de A – C a estrutura dos componentes internos e D, a visão externa	28
Figura 2	Diagrama do vírus da influenza	29
Figura 3	Esquema mostrando diferentes animais reservatórios que participam no ciclo epidemiológico do vírus da influenza A	33
Figura 4	Dois mecanismos que geram variações nos antígenos de superfície do vírus da Influenza (a) “drift” antigênico (b) “shift” antigênico	36
Figura 5	Diferentes recombinações do vírus da influenza em animais até atingir o homem	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Coeficientes de mortalidade específica, por doenças respiratórias relacionadas à influenza, em maiores de 60 anos, por 100.000 habitantes (base populacional ano), no período pré-vacinal (1995-1999) e pós-vacinal (1999-2003), no Espírito Santo	63
Gráfico 2	Coeficiente mensal médio de mortalidade (óbitos), por doença relacionada à influenza, em indivíduos > de 60 anos, no período pré e pós-vacinal, no Espírito Santo	64
Gráfico 3	Análise da tendência histórica da mortalidade em > de 60 anos, por doença relacionada à influenza no período de 1995 a 2003 no Espírito Santo	64
Gráfico 4	Coeficiente de internação hospitalar (por 100.000 hab.), por doença respiratória relacionada à influenza, em > de 65 anos, no período pré e pós vacinal, no Espírito Santo	66
Gráfico 5	Coeficiente mensal médio de morbidade, por doença relacionada à influenza, em > de 65 anos, no período pré e pós-vacinal, no Espírito Santo	67
Gráfico 6	Análise da tendência histórica da morbidade em > de 65 anos, por doença relacionada à influenza no período de 1995 à 2003, no Espírito Santo	68
Gráfico 7	Valores reais e previstos pelo modelo Winters Multiplicativo	70
Gráfico 8	Histograma dos resíduos	71

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	MINHA TRAJETÓRIA PROFISSIONAL	14
1.2	CONTEXTUALIZANDO A VIGILÂNCIA EM SAÚDE	16
1.3	CONHECENDO A DOENÇA INFLUENZA	19
1.4	O VÍRUS DA INFLUENZA	22
1.4.1	O desenvolvimento do conceito de vírus	22
1.4.2	Princípios de virologia	24
1.4.3	A família do vírus da influenza	26
1.4.4	Nomenclatura	27
1.4.5	Morfologia e natureza do genoma	28
1.4.6	Epidemiologia e patogênese em animais	33
1.4.7	Epidemiologia do vírus da influenza em humanos	36
1.5	O PORQUE DAS PANDEMIAS – O VÍRUS NA HISTÓRIA DA HUMANIDADE	38
1.6	A PREVENÇÃO – VACINAS	44
1.6.1	Proteção imunológica	46
1.7	A INFLUENZA, O IDOSO E A GANGORRA DAS POLÍTICAS PÚBLICAS	48
1.8	OBJETIVO	51
2	MATERIAL E MÉTODOS	52
2.1	TIPO DE ESTUDO	53
2.2	LOCAL DO ESTUDO	53
2.3	POPULAÇÃO ESTUDADA	53
2.4	VARIÁVEIS ESTUDADAS	53
2.5	PRODUÇÃO DAS INFORMAÇÕES	55
2.5.1	Avaliação e análise exploratória do banco de dados do Sistema de Informações Hospitalares	55
2.5.2	Avaliação e análise exploratória do banco de dados do Sistema de	56

Informações de Mortalidade	57
2.5.3 A vacinação contra a influenza	57
2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
2.6.1 Box plot	58
2.6.2 Teste de Mann-Whitney	58
2.6.3 Regressão linear	59
2.6.4 Modelo de Winter	61
3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
3.1 RESULTADOS DE MORTALIDADE	63
3.1.1 Análise descritiva	63
3.1.2 Análise de tendência	64
3.1.3 Análise de Médias	65
3.2 RESULTADOS DE MORBIDADE	66
3.2.1 Análise descritiva	66
3.2.2 Análise de tendência	68
3.2.3 Análise de Médias	69
3.2.4 Sazonalidade	70
3.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	71
3.3.1 Impacto da vacinação de influenza na mortalidade na população de 60 anos ou mais	71
3.3.2 Impacto da vacinação de influenza na morbidade na população de 65 anos ou mais	76
4 REFERÊNCIAS	79
5 ANEXOS	86

1 INTRODUÇÃO

1.1 MINHA TRAJETÓRIA PROFISSIONAL

Trabalho com saúde pública toda a minha vida profissional, na Secretaria Estadual de Saúde (SESA), local em que atuo desde que completei o curso de medicina em 1986, na Universidade Federal do Espírito Santo. Aprendi no dia a dia, a realidade pela busca da saúde nas comunidades do meu estado, ora de dentro da instituição, através de gráficos e tabelas; ora indo a uma comunidade, cuja única lembrança do que poderia ser saúde, vinha da placa pendurada no velho posto, fechado a maior parte da semana. Aos poucos fui juntando as partes do meu quebra-cabeça: o ideal de promover saúde, a rígida formação acadêmica, a exaustiva residência médica, a dura realidade de ser um profissional de saúde no Brasil. Dividindo - me entre a assistência e a vigilância em saúde, consegui fazer o caminho de volta que poderia ter acontecido na universidade e não aconteceu. Compreendendo através de diversos olhares, os temas mais abrangentes e polêmicos da saúde, entendi que “não há nada mais prático que uma boa teoria”, como me disse numa aula a Professora Carmem Fontes Teixeira. Comecei então a buscar respostas para as contradições e verdades do nosso Sistema de Saúde, e parte da história que vou contar agora, tem a ver com essas buscas.

No ano de 2000, fui convidada pela Superintendência de Planejamento, Epidemiologia e Informação (hoje Gerência de Vigilância em Saúde - GEVS), setor onde trabalho desde 1990, na Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA), para assumir a vigilância epidemiológica da influenza. A princípio, eu pensei em recusar, porém resolvi acatar um pedido da Superintendência e assumi o manual de informações técnicas. Porém, uma pequena ponta de curiosidade já tomava conta de mim desde o primeiro momento. Já trabalhava há 10 anos com vigilância epidemiológica das doenças imunopreveníveis (doenças preveníveis por vacinas), especialmente as meningites, e senti naquele momento uma chance e ao mesmo tempo um desafio de organizar uma vigilância pioneira no Estado. Devido ao fato de “causa e efeito”, sempre trabalhei como parte de uma equipe, onde também estavam os técnicos da imunização. Desta forma podíamos acompanhar bem de perto os

resultados das rotinas de vacinação e das campanhas, podendo ver através de resultados, dentre outras coisas, aonde deveríamos atuar nossas práticas.

Havia estudado diversas vezes a influenza, “a gripe”, nas disciplinas do curso de Medicina. Porém, fazer a vigilância de uma doença implicava em um envolvimento muito maior, conhecer os mínimos detalhes, ser alguém de referência para tirar dúvidas, dar suporte para os esclarecimentos, enfim tudo que envolvesse a doença a nível estadual.

No começo de 2001, após alguns treinamentos em outros estados, que já realizavam a vigilância da influenza, implantamos na Policlínica de São Pedro, Bairro de São Pedro - Vitória, nossa primeira sentinela.

Neste mesmo período, a Secretaria Estadual de Saúde ofereceu um processo seletivo, para uma Pós-Graduação Lato Sensu, MBA em Gerência de Saúde, pela Fundação Getúlio Vargas. Vislumbrei uma chance de aprender e participar mais dos processos de mudança que aconteciam nas Políticas de Saúde no Brasil e pela primeira vez estudei Economia e Políticas de Saúde no Brasil, Sistemas de Gestão em Saúde, Metodologia da Pesquisa e muito mais. Assim, comecei a me perguntar mais, as respostas traziam novas perguntas e já não me bastavam os conceitos rígidos. Percebi que precisava alinhar minhas idéias, dar forma melhor aos meus questionamentos. Foi com essa proposta, que o mestrado em Atenção à Saúde Coletiva se delineou para mim, na forma da Epidemiologia, da Bioestatística, dos Riscos e Agravos, desconstruindo muitos conceitos, ajudando a repensar outros e principalmente ensinando – me a ser uma profissional melhor, uma pessoa melhor.

Essa dissertação foi um grande desafio, em todos os seus momentos, ensinando-me a dar os passos, como todo novo processo de aprendizado, porém com a certeza de que esses caminhos percorridos agora são velhos amigos.

Vamos a ela.

1.2 CONTEXTUALIZANDO A VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Na definição de Langmuir (1963), “Vigilância é a observação contínua da distribuição e tendências da incidência de doenças mediante a coleta sistemática, consolidação e avaliação de informes de morbidade e mortalidade, assim como de outros dados relevantes, e a regular disseminação dessas informações a todos que necessitam conhecer”.

Em 1964, Raska direcionou a vigilância para o estudo das características particulares de cada doença, com objetivo de oferecer as bases científicas para as ações de controle. Alexander Langmuir (epidemiologista americano) e Karel Raska (epidemiologista tcheco) são considerados os principais responsáveis pela ampla difusão da vigilância como instrumento de saúde pública.

Em 1965, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estruturou a Unidade de Vigilância Epidemiológica da Divisão de Doenças Transmissíveis. Na 21ª Assembléia Mundial de Saúde (1968) recomendou - se a utilização da vigilância no campo da saúde pública, não só no âmbito das doenças transmissíveis, mas também em outros eventos adversos à saúde como acidentes, doenças profissionais, riscos ambientais, empregos de tecnologias médicas, dentre outras.

A vigilância nas formas propostas por Langmuir e Raska consolidou – se nas décadas de 60 e 70, apresentando variações em sua abrangência em países com diferentes sistemas políticos, sociais, econômicos e com distintas estruturas de serviços de saúde. No Brasil, a rigor, a vigilância epidemiológica como atividade dos serviços de saúde, é introduzida “oficialmente” durante a Campanha de Erradicação da Varíola, no mesmo período. Em meados dos anos 70, foi criado o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), Lei 6259, estabelecendo as bases legais e promovendo uma descentralização das ações para as secretarias de saúde estaduais. A implantação do SUDS – Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde – no final dos anos 80, foi fato significativo tendo como tema de construção, alternativas ao modelo hegemônico de

atenção à saúde no Brasil, debatendo estratégias de unificação e descentralização do sistema de saúde.

Thacker e Berkelman (1988) analisaram os limites da prática da vigilância e a apropriação do termo “epidemiológica” para qualificar vigilância, concluindo que a denominação “vigilância em saúde pública” é mais apropriada, consagrando o termo internacionalmente, e passando a ser utilizado em todas as publicações sobre o assunto, desde o início da década de 90.

Com a criação do Sistema Único de Saúde (1990), fruto de debates sobre a crise da saúde e do movimento da Reforma Sanitária, consolidado na Constituição e na Lei Orgânica de Saúde (nº 8080 e 8142), iniciou – se a construção dos debates sobre a epidemiologia na organização dos serviços de saúde, evoluindo na 9ª Conferência Nacional de Saúde (1993), com o tema *Municipalização é o caminho*, para as Normas Operacionais Básicas: municipalização das ações e serviços de saúde. Com a 10ª Conferência Nacional de Saúde (1996) – *Construindo um modelo de atenção à saúde* - um grande avanço conceitual se estruturou em torno da Vigilância em Saúde, como no exemplo citando Mendes (1996) “A vigilância em saúde é uma resposta social organizada aos problemas de saúde, referenciada pelo conceito positivo de saúde e pelo paradigma da produção social da saúde. Essa prática tende a recompor o fracionamento do espaço coletivo de expressão da doença na sociedade, articular as estratégias de intervenção individual e coletiva e atuar sobre os nós críticos de um problema de saúde, com base em um saber interdisciplinar e em um fazer intersetorial” e Teixeira (1998) “A vigilância em saúde utiliza como paradigma explicativo, a determinação social do processo saúde-doença, reconhecendo a importância das condições de vida sobre as condições de saúde da população, indo buscar na promoção, estratégias de intervenção na realidade, tendo como características: intervenção sobre problemas de saúde; ênfase em problemas que requerem atenção e acompanhamento contínuo; operacionalização do conceito de risco; articulação entre as ações de promoção, prevenção recuperação e reabilitação; atuação intersetorial e ações sobre o território”.

A dimensão de território é inerente à vigilância em saúde. Conceituando “território é um espaço em permanente construção e significa a área geográfica e tudo o que existe dentro dela. É o espaço de vida, conflitos, interesses, projetos e sonhos, ou seja, a forma como vivem as pessoas, se organizam, adoecem e morrem. E esse território deve proporcionar o conhecimento da realidade de saúde que é permeada pela dinâmica das relações sociais, econômicas, políticas e culturais. Deve - se identificar a diferença entre o que é e o que deveria ser de acordo com os valores desejáveis do ponto de vista dos atores sociais. A pactuação entre as necessidades sentidas pela população e os problemas identificados pelas equipes de saúde, deve subsidiar as ações de planejamento e programação dos serviços de saúde. Trabalhar com problemas de saúde significa entender a representação social das necessidades sanitárias, derivadas das condições de vida” (MENDES, 1996).

Desta forma, os debates na 11ª Conferência Nacional de Saúde (2000), “evidenciaram a necessidade de se articular concepções, propostas e estratégias, que já vem sendo desenvolvidas, destacando a importância da superação do modelo médico assistencial privatista e a construção de um modelo integral que privilegie a promoção da saúde e a prevenção de riscos e agravos, ao tempo em que resgate dimensões éticas e culturais essenciais ao cuidado à saúde das pessoas e dos grupos da população brasileira” (Teixeira, 2001).

A partir destes conceitos, Shimazaki (2005), concluiu que a vigilância em saúde passou a ter como foco a atenção primária à saúde, tendo como atores principais a equipe de saúde e a comunidade, como local de atuação o território e como objeto de trabalho os riscos, os danos, necessidades e determinantes dos modos de vida e saúde. No entanto, a prática de vigilância em saúde deve transcender os espaços institucionais do sistema de saúde, ampliando – se para órgãos governamentais ou não, envolvendo diversos grupos sociais, exigindo que os profissionais desempenhem o papel de educadores, sendo capazes de auxiliar a comunidade sob sua responsabilidade a tornar – se agente na promoção e proteção de sua saúde e da saúde da cidade (SHIMAZAKI, 2005).

1.3 CONHECENDO A DOENÇA INFLUENZA

Há vários milênios já se descrevia uma doença com aspectos muito semelhantes ao quadro clínico que hoje entendemos como gripe. As características peculiares dessa doença, como a alta infectividade e a capacidade de debilitar as pessoas, já se faziam conhecer desde os primórdios. Por volta do ano 2500 a.C. no Egito, o faraó voltou de uma viagem com febre, corpo mole e doloroso. O padre-médico-tesoureiro aconselhou-o a passar o dia em repouso, tomando chá de flor de camomila ou uma garrafada que continha extrato de plantas e outros ingredientes (TONIOLO, 2001). Dois papiros, respectivamente de 1700 a.C. e 1500 a.C. enumeram os males sofridos pelos egípcios, incluindo sintomas da doença que hoje chamamos de gripe (POTTER, 1998).

Também os chineses, no ano 500 a.C. no tempo de Confúncio e Lao-Tse, quando sentiam os sinais de uma doença incômoda e contagiosa, utilizavam fórmulas provenientes da natureza, como chá de bulbo de cebolinha ou de raiz de lótus. Em 412 a.C. na Grécia, Hipócrates, o pai da medicina, fez a primeira descrição científica da influenza (BERTOLLI, 1986).

A influenza é uma patologia viral, respiratória, contagiosa, e de importância global e uma das mais estudadas doenças virais no início do milênio passado, tendo sido responsável por dezenas de milhões de mortes no século XX. O agente etiológico, o vírus da influenza, só foi isolado pela primeira vez em 1933 (influenza A), sendo que o isolamento dos vírus B e C deu – se respectivamente em 1940 e 1947. Apesar das descrições de quadros clínicos semelhantes aos conhecidos nos dias de hoje datarem de mais de 2000 a.C. as formas de prevenção por meio de vacinas só passaram a ser utilizadas na década de 1940 (TONIOLO, 2001). É uma enfermidade aguda que acomete o aparelho respiratório popularmente conhecida por gripe (ROUQUAYROL, 2003).

Infecção pelo vírus da influenza A, resulta num amplo espectro de respostas clínicas, variando de uma infecção assintomática até uma pneumonia viral que rapidamente

progredir para um resultado fatal. A típica síndrome da influenza não complicada é uma traqueobronquite com o envolvimento adicional das vias aéreas mais finas. O período de incubação pode ser curto como 24 horas ou maior que quatro a cinco dias, dependendo em parte da dose de vírus e do estado imunológico do hospedeiro. O começo da doença é usualmente abrupto, com a ocorrência de dor de cabeça, calafrio, tosse seca, que é rapidamente seguida por febre alta, mialgia importante, mal estar e anorexia. O mais importante sinal da infecção é a febre que com freqüência sobe em 24 horas para 41°C, porém é mais comum ficar oscilando entre 38°C e 40°C. A febre começa a descer em torno do segundo a terceiro dia da doença e normalmente já desapareceu em torno do sexto dia, sendo a média de duração de três dias (DOUGLAS,1975).

Além da febre, os achados físicos na influenza são usualmente mínimos, entretanto os pacientes podem parecer bastante toxêmicos. Obstrução nasal, rinorréia, e espirros são freqüentes, e faringite sem exsudato é comum. Conjuntivite e lacrimejamento podem ocorrer. O antígeno viral pode ser encontrado nas células conjuntivais e nas secreções. Pequenos linfonodos cervicais podem ser sentidos numa minoria dos casos. A ausculta respiratória e a radiografia de tórax normalmente são normais. Com o declínio da febre, os sintomas respiratórios ficam mais intensos. A tosse passa de seca para produtiva e o muco pode se tornar purulento. Depois que a febre e os sintomas do trato respiratório alto melhoram, tosse e cansaço podem persistir por mais uma a duas semanas. É importante enfatizar que o vírus da influenza pode se manifestar como infecção assintomática ou como uma rinite ou faringite. Claramente, a perda da camada mucociliar é um fator de predisposição para uma pneumonia bacteriana secundária a infecção por influenza. Embora o fluxo do ar em vias aéreas calibrosas é usualmente inalterado na influenza não complicada, há um aumento transitório da hipereatividade brônquica durante a infecção natural. As pequenas vias aéreas são freqüentemente afetadas na infecção pelo vírus da influenza A não complicada (HALL e cols.,1976).

Não há evidência de infecção latente ou persistente no vírus da influenza humana. O vírus é mantido por propagação direta de pessoa a pessoa durante a infecção aguda.

Comunidades isoladas podem ser acometidas pela doença, através da introdução do vírus por um indivíduo infectado, freqüentemente resultando numa epidemia localizada explosiva. A atividade do vírus da influenza pode ser detectada numa grande cidade durante cada mês do ano, embora cada epidemia subsequente seja mais provável pela introdução exógena do vírus, como é simbolizado pela circulação de um limitado número de cepas globalmente cada ano. A população mínima necessária para manter a transmissão do vírus da influenza durante períodos não epidêmicos é desconhecida. Numa escala global, o vírus da influenza é isolado de humanos durante a maior parte dos meses do ano em algum lugar do mundo (NOBLE, 1982).

Nos Estados Unidos da América, epidemias do vírus da influenza, em geral ocorrem de janeiro a abril com epidemias ocasionais de dezembro a maio. Uma propriedade biológica do vírus da influenza A que pode contribuir para uma distribuição sazonal é a habilidade do vírus em sobreviver em aerossol sob condições de baixa umidade relativa do ar que existe dentro de casa nos meses de inverno (NOBLE, 1982).

Observações epidemiológicas indicam que o vírus da influenza A é mais bem disseminado de pessoa a pessoa pela forma aerossol. É provável que a maioria das infecções pelo vírus da influenza A é transmitida por gotículas geradas durante a tosse e o espirro. A maioria das partículas geradas durante a tosse e o espirro são menores que 2 μm em diâmetro; partículas deste tamanho são preferencialmente depositadas nas vias aéreas inferiores do pulmão (ALFORD e cols., 1966).

Normalmente, o tempo de evolução da doença é de uma a duas semanas, estando a maior parte dos pacientes recuperados, sem tratamento específico, ao final deste período. Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2003, para as crianças, idosos e pessoas portadoras de doenças respiratórias, endócrinas, renais ou cardíacas, a influenza se torna um sério risco, podendo a infecção levar a severas complicações como pneumonias e até o óbito.

1.4 O VÍRUS DA INFLUENZA

1.4.1 O desenvolvimento do conceito de vírus

Os vírus, por sua natureza parasitária, têm delineado a história e evolução de seus hospedeiros. A consequência clínica de uma infecção viral nos seres humanos alterou a nossa história e tem resultado em esforços extraordinários por parte dos virologistas para estudar, entender, e erradicar esses agentes. Muitos dos conceitos e ferramentas da biologia molecular derivaram dos estudos destes vírus e suas células hospedeiras.

Na segunda metade do século XIX, a existência de uma diversidade de bactérias, fungos e protozoários já estava bem estabelecida. Em 1840, o notável anatomista alemão Jacob Henle hipotetizou a existência de agentes infecciosos muito pequenos para serem vistos ao microscópio e que eram capazes de causar doenças específicas. Na falta de evidências diretas de tal entidade, suas idéias não foram aceitas (FIELDS e cols.,1985).

Naquele momento, três grandes avanços da microbiologia montaram o cenário para o desenvolvimento de um conceito de agente submicroscópico que viria a se chamar vírus. O primeiro foi creditado a Louis Pasteur (1822-1895) que desenvolveu estudos com seus frascos em pescoço de ganso, para atacar definitivamente a teoria da geração espontânea. O segundo foi Robert Koch (1843-1910), aluno de Jacob Henle e médico de uma pequena vila no interior da Alemanha, demonstrando que o bacilo do antraz e da tuberculose causavam as duas doenças, respectivamente em 1876 e 1882. Uma vez estando claro que microorganismos reproduziam novos microorganismos, a importância de campos estéreis, seja para cirurgias ou para o isolamento de novos microorganismos, foi estabelecida, por Lister com suas técnicas de diluição para obter culturas puras de organismos. Embora muitos cientistas tenham colaborado com estas ferramentas e conceitos, foram principalmente Pasteur, Lister e Koch que conseguiram fazer uma nova abordagem experimental para a ciência médica (FIELDS e cols, 1985).

Esses estudos formalizaram algumas das idéias originais de Jacob Henle, que então foi chamado o postulado de Koch, para definir se um organismo era verdadeiramente causador de uma doença. Este postulado estabelecia que (a) o organismo deveria ser encontrado na lesão da doença, (b) o organismo deveria ser isolado em cultura, (c) inoculação da cultura do organismo em um hospedeiro deveria iniciar a doença, e (d) o organismo deveria ser recuperado de novo das lesões do hospedeiro (FIELDS e cols.,1990).

No final do século XIX, estes conceitos tornaram - se o paradigma dominante da microbiologia médica. Eles delineavam um método experimental que deveria ser usado em todas as situações. Só quando essas regras foram derrubadas e fracassaram em produzir um agente causador é que o conceito de vírus nasceu.

Adolf Mayer (1843 – 1942), cientista alemão formado na área de tecnologia química em 1879, começou suas pesquisas em doenças do tabaco, e apesar de não ter sido o primeiro a descrever a doença, ele deu nome à doença de “mosaico do tabaco”, pois apresentava pintas escuras e claras nas folhas. Ele inoculou plantas saudáveis com o suco extraído de plantas doentes, moendo as folhas infectadas em água. Esta foi a primeira transmissão experimental de uma doença viral em plantas. Porém, como o postulado de Koch não pode ser satisfeito, pois nenhum agente foi isolado desses extratos, em seus estudos definitivos Mayer concluiu que a doença do mosaico “era bacteriana, porém a forma não havia sido isolada ainda” (MAYER, 1886).

O próximo passo foi dado por Dimitri Ivanofsky (1864 – 1920), investigando a doença do tabaco em plantações em Bassarabia, Ucrânia. Aprimorando os trabalhos de Mayer, filtrou o extrato de folhas maceradas no filtro de Chamberland (filtro contendo poros pequenos o bastante para reter a maior parte das bactérias) e concluiu que “o extrato de folhas infectadas com a doença do mosaico do tabaco, mantém suas propriedades de infectividade mesmo após ter passado pelo filtro de Chamberland” (IVANOFSKY,1892). Este experimento forneceu subsídios para que um agente pudesse ser qualificado como vírus.

Porém, Ivanofsky, assim como Mayer, falhou em cultivar agentes da seiva filtrada. O curioso é que nesta época (1885), Pasteur estava trabalhando com vírus e desenvolvendo a vacina anti-rábica, mas nunca investigou a natureza única do agente infeccioso (PASTEUR, 1885).

Depois, foi a vez de Martinus Beijerinck, microbiologista holandês, demonstrar que a seiva filtrada podia ser diluída e ganhar de novo a sua força, após replicação em tecido de planta vivo e crescente. O agente podia reproduzir a si mesmo, em tecido vivo, mas não fora do hospedeiro. Beijerinck chamou este agente de “fluido ou líquido vivo contagioso” e este conceito iniciou um debate de vinte e cinco anos sobre a natureza dos vírus. Esse conflito só foi resolvido quando d’ Herelle desenvolveu a placa de cultura (d’Herelle,1917) e quando a primeira eletromicrografia foi tirada do vírus do mosaico do tabaco (.KAUSCHE e cols.,1939).

Desta maneira, Mayer, Ivanofsky e Beijerinck contribuíram para o desenvolvimento de um novo conceito : um agente filtrável, muito pequeno para ser visto pelo microscópio de luz mas capaz de causar doença pela multiplicação em células vivas, e que em latim, quer dizer veneno. Walter Reeds e seus colaboradores reconheceram, o primeiro vírus filtrável em humanos: o vírus da febre amarela (REED e cols.,1901).

1.4.2 Princípios de virologia

Os vírus são únicos na natureza, sendo os menores organismos capazes de se replicar por eles mesmos, consistindo na sua forma mais básica, num pequeno segmento de ácido nucléico, envolto numa concha de proteína. Eles não possuem metabolismo por si próprio, e sendo assim se vêm obrigados a invadir células e parasitar sua maquinaria intracelular. Assim, cientistas que se interessam por taxonomia global de organismos têm tradicionalmente deixado os vírus espalhados por todos os principais reinos, argumentando que os vírus têm mais em comum com seus hospedeiros individuais do que entre eles (MARGULIS,1998). Em contraste, por razões práticas, no mínimo, alguns virologistas concordam, que os vírus deveriam ser considerados juntos, em

grupo separado, sem levar em conta seu hospedeiro, sendo este planta, animal, fungo, protista ou bactéria, uma filosofia nascida da observação que em muitos casos, vírus agora classificados em uma mesma família, infectam hospedeiros de diferentes reinos.

No início de 1930, com a explosão da tecnologia, começou a ser definida a propriedade física de muitos vírus, fornecendo novas características, distinguindo um vírus de outro, incluindo procedimentos de purificação, caracterização bioquímica, sorologia e a microscopia eletrônica. Essas caracterizações permitiram detalhar descrições morfológicas dos vírus, levando à distinção de três grandes grupos de vírus do reino animal, sendo os mixovírus, herpesvírus e poxvírus.

Na década de 60, devido à profusão de dados descrevendo diferentes vírus, ficou clara a necessidade de um esforço no sentido de classificar e nomear os vírus e desta maneira foi fundado o ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses), que hoje funciona com um grande grupo de virologistas organizados em grupos de estudo, os quais são encarregados de desenvolver regras para a classificação e nomeação dos vírus, e para coordenar as atividades dos grupos de estudo na implementação destas regras.

O ICTV adota o esquema universal de classificação que emprega os níveis hierárquicos de ordem, família, subfamília, gênero, e espécie, sendo que o gênero é um grupo de espécies dividindo algumas características em comum, a subfamília é um grupo de gêneros dividindo algumas características em comum, a família é um grupo de gêneros ou subfamílias dividindo algumas características em comum, e a ordem é um grupo de famílias dividindo algumas características em comum. Nem todos os níveis taxonômicos precisam ser usados por um determinado grupo de vírus, por esta razão, muitas espécies são agrupadas em gênero, e gênero em famílias, porém nem todas as famílias contem subfamílias, e só poucas famílias têm sido agrupadas em ordem. Conseqüentemente, a família é regularmente o mais alto grupo taxonômico, por conseguinte ela carrega a descrição mais generalizada de um determinado grupo de

vírus, e como resultado disso ela tem se tornado o ponto de referência do sistema taxonômico (MURPHY e cols.,1995).

1.4.3 A família do vírus da influenza

A família dos Orthomixovírus (provem do grego “padrão, correto” e mixo significa “mucosa”) possui quatro gêneros, como definido no 7º encontro da ICTV, sendo eles vírus da influenza A, B, C e Togovírus (influenza D), os quais têm grande habilidade de se atar à mucosa (hemaglutinina), e para distingui-los de outra família de RNA vírus encapsulados de fita negativa (Paramixovírus).

Influenza vem do latim “*influentia*” que significa epidemia, originalmente usada por acreditar – se que as epidemias eram devidas aos astros ou a influências ocultas.

Os vírus da influenza A, B e C podem ser distinguidos entre si devido às diferenças antigênicas entre seus núcleocapsídeo (NP) e sua matriz protéica (M). O vírus da Influenza A é dividido em subtipos baseado na natureza antigênica de suas glicoproteínas de superfície, as hemaglutininas (HA) e as neuraminidases (NA). Outras importantes características que distinguem os vírus da influenza A, B e C são as seguintes (KRUG, 1989):

1. O vírus da influenza A infecta naturalmente uma grande variedade de espécies aviárias, os humanos, e outros mamíferos, incluindo os suínos e cavalos. O vírus da influenza B infecta naturalmente humanos e o vírus da influenza C têm sido isolados principalmente em humanos, mas também em suínos na China.
2. As glicoproteínas de superfície do vírus da influenza A (HA e NA) mostram uma variedade de seqüência de aminoácidos muito maior que sua contraparte no vírus da influenza B. O vírus da influenza C tem só uma glicoproteína multifuncional hemaglutinina esterase (HEF).

3. Características morfológicas que distinguem o vírus da influenza A e B do vírus da influenza C.
4. Embora os vírus da influenza A, B e C possuam proteínas similares, cada um possui mecanismos distintos de codificar proteínas.
5. Os vírus da influenza A e B possuem 8 segmentos distintos de RNA enquanto que o vírus da influenza C contém 7 segmentos de RNA.

Muito pouco se sabe sobre o gênero Togovírus, portanto eles não serão considerados a seguir.

1.4.4 Nomenclatura

O vírus da influenza A é subdividido em subtipos e o sistema de nomenclatura corrente inclui o hospedeiro de origem, a localização geográfica do primeiro isolamento, o número de fitas, e o ano de isolamento. A descrição antigênica de hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) é dada em parêntesis. Por convenção quando o hospedeiro é humano, o número de fitas não é incluído. Existem 15 subtipos HA e 9 NA (RÖ7HM e cols.,1996).

1.4.5 Morfologia e natureza do genoma

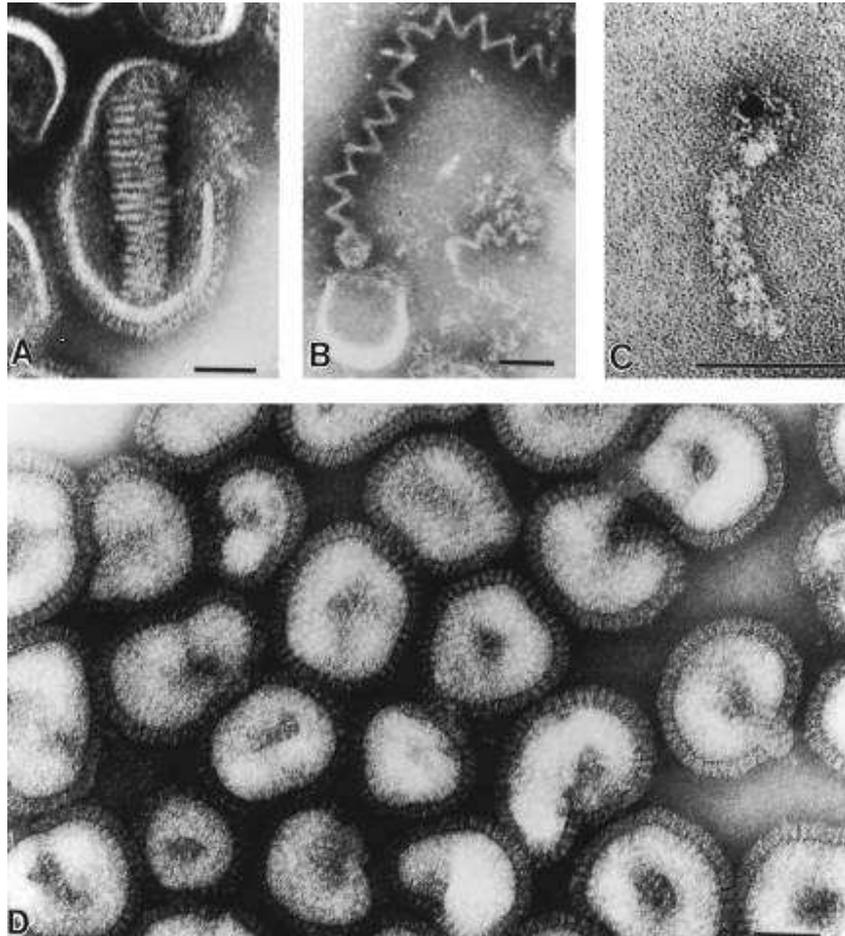


FIGURA 1 – Microscopia eletrônica do vírus da influenza, sendo de A – C a estrutura dos componentes internos e D, a visão externa. Fonte: Fields Virology, 2001.

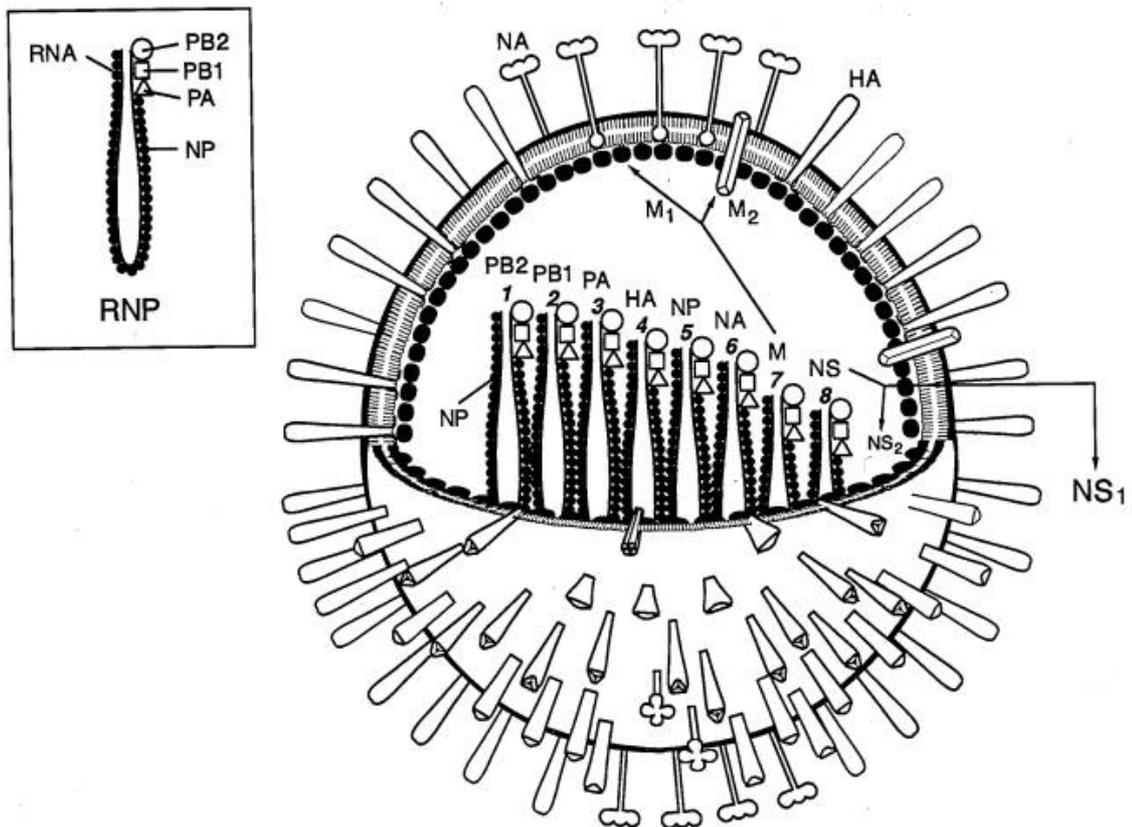


FIGURA 2 – Diagrama do vírus da influenza. Fonte: Fields Virology, 2001.

Ao observarmos a estrutura do vírus da influenza à microscopia eletrônica (figura 1), vemos que uma fração substancial (mais que 50%) do *virion* da influenza contém um grande componente helicoidal interno (A e B), os quais contêm segmentos individuais de ribonucleoproteína (RNP) vinculados. Cada RNP contém um local obrigatório para a polimerase viral. A visão externa do *virion* (D) ilustra a aparência pleomórfica e a superfície de pontas. O diagrama (figura 2) ilustra a principal característica do *virion*, que é a superfície da partícula contendo três tipos de proteínas de pontas, a hemaglutinina (HA), a neuraminidase (NA), e a proteína matriz (M2) embutida em uma

dupla camada lipídica derivada da célula hospedeira. Essa superfície cobre a proteína matriz (M1) que envolve o núcleo viral. O complexo de RNP formando o núcleo, consiste em um segmento de RNA associado com uma nucleoproteína (NP). Cada RNP está associado com uma RNAPolimerase constituída por três polipeptídeos, o PB1, o PB2 e PA.

O vírus da influenza é único entre os vírus respiratórios com seu genoma segmentado de grande diversidade antigênica. Ele foi classificado em três distintos subtipos: A, B e C. O vírus da influenza A é responsável por ocasionais pandemias envolvendo milhares de pessoas em todo o mundo e freqüentes epidemias que sempre estão associadas com considerável morbidade e mortalidade. Foi isolado em 1933, e infecta homens, aves, porcos, dentre outros animais. Surtos de influenza B são menos freqüentes e estão associados com uma menor carga de doença. O tipo B foi isolado em 1940, e infecta apenas o homem. O vírus influenza C é associado com infecções esporádicas freqüentemente assintomáticas, tendo sido isolado por último, em 1947 (STEPHENSON e cols., 2001).

O vírus da influenza é um RNA vírus, pertencendo à família dos Ortomixovírus. Tanto o subtipo A quanto o B, tem oito segmentos de RNA, cada um fortemente ligado a uma nucleoproteína, formando uma ribonucleoproteína (RNP), que por sua vez, está associada a uma RNAPolimerase constituída por três polipeptídeos, o PB1, PB2 e PA. Cada segmento de RNA, do vírus influenza, codifica uma ou mais proteínas diferentes. O tipo C tem sete segmentos de RNA. O vírus influenza A pode dividir-se em subtipos, que se caracterizam pelas diferenças encontradas nas duas diferentes glicoproteínas de superfície, conhecidas como antígenos, encravados na membrana viral. São conhecidos como hemaglutinina (H) e neuraminidase (N), e são capazes de induzir a formação de anticorpos em seres humanos. As partículas virais, o núcleo do vírus da gripe, também chamadas de *virion*, possuem uma forma esférica ou ovóide com 90-100 nm de diâmetro. Toda a superfície do vírus é protegida por um envelope lipídico, onde as proteínas (H) e (N) estão inseridas. A (H) é uma proteína trimérica responsável pela ligação do *virion* às células hospedeiras e pela fusão da membrana viral e celular. A (N)

é importante na liberação do vírus após a sua síntese. Atualmente, reconhecem – se quinze subtipos de (H) (H1 a H15), que diferem entre si na composição aminoacídica, e se distribuem de modo diferente entre as espécies, tendo sido encontrados no homem apenas H1, H2 e H3. A (N) tem nove subtipos (N1 a N9), sendo que só a N1, N2 e N8 infectam o homem. Existem ainda outras proteínas, com diferentes funções: M1, proteína de matriz e maior componente do *virion*, localizada na parte inferior do envelope, e a M2, que atravessa toda a espessura do envelope, funcionando como canal iônico (GOLDSBY e cols.,2000).

A estrutura do vírus da influenza dos tipos A e B é similar, enquanto o vírus influenza C revela um diferente padrão de projeção de superfície. Quando examinado ao microscópio eletrônico, fitas de polaridade negativas de preparação de vírus derivadas de ovos infectados ou de cultura de células revelam partículas de formas esféricas irregulares de aproximadamente 120 nm de diâmetro. Em contraste, a maior parte dos vírus da influenza isolados de humanos e outras espécies, após uma única passagem em cultura demonstra uma grande variação de forma, incluindo a presença de formas alongadas (CHOPPIN e cols.,1960). Um exame morfológico de um isolamento principal do vírus da influenza de espécies aviárias antes de passar em culturas revela que algumas fitas são predominantemente esféricas e outras são heterogêneas em tamanho com partículas com formas longas, filamentosas e bizarras (WEBSTER e cols.,1978). As características morfológicas do vírus da influenza são um traço genético, mas a forma esférica parece ser a dominante na passagem em embriões de galinha ou em meios de cultura (KILBOURNE, 1963). O gene M parece ser o maior determinante desta diferença morfológica, embora os genes HA e NP também contribuem (SMIRNOV e cols.,1991).

A mais notável característica do “*virion*” da influenza A e B é uma camada de pontas projetando-se radialmente por toda a superfície externa. No vírus da influenza A estas pontas da superfície são de dois tipos distintos, correspondendo a HA e NA. O componente M2 de superfície do vírus está presente em pequeno número e não é encontrado nas cepas do vírus da influenza B. O vírus da influenza C possui só um tipo

de ponta de superfície, com HA e atividade esterase. No vírus da influenza A e B, a ponta HA aparece na microscopia eletrônica em forma de vara, e a NA em forma de cogumelo. Essas diferenças são raramente, e às vezes nunca, evidenciadas em partículas intactas, mas são reveladas após o isolamento das proteínas depois da ruptura do envelope do “*virion*” pelo detergente. As glicoproteínas HA e NA estão atadas ao envelope lipídico por uma curta seqüência de aminoácidos derivada da membrana plasmática da célula hospedeira. Por dentro do envelope lipídico está deitada a proteína matriz (M1), a qual tem uma função estrutural e desempenha um papel na exportação da ribonucleoproteína (RNP) nuclear. Dentro da concha matriz existem oito moléculas de RNA de polaridade negativa (isto é, o “*virion*” RNA é complementar ao RNA mensageiro) associadas com proteínas nucleocapsídeos (NP) e três grandes proteínas (PB1, PB2 e PA) responsáveis pela replicação do RNA e a transcrição. As duas proteínas codificadoras de vírus (NS1 e NS2) não estruturais são encontradas em células infectadas (WRINGLEY, 1979).

A organização dos oito filamentos simples de RNA dentro do “*virion*” ainda é pouco compreendida. Estudos bioquímicos e biológicos dão suporte à idéia que cada filamento de RNA exista como um complexo de ribonucleoproteína enquanto estudos da microscopia eletrônica tem demonstrado que o componente interno liberado de um “*virion*” rompido é um larga hélice única. O RNA do vírus da influenza é seguro numa conformação circular em “*virion*” e em células infectadas em forma de dedo devendo desempenhar um importante papel na replicação.

O vírus da influenza C tem sete segmentos de RNA e contem só uma glicoproteína de superfície.

filogenéticos do vírus da influenza A têm revelado uma linhagem específica dos genes virais associada à espécie e têm demonstrado que a prevalência da transmissão interespecies depende da espécie animal. Também revelou que os pássaros aquáticos são fontes de vírus da influenza para outras espécies. Vamos considerar aqui especialmente, a influenza em pássaros e nos suínos, pela sua importância na história natural da doença.

Representantes de cada subtipo de vírus da influenza A já foram isolados em pássaros aquáticos, por todo o mundo, tanto em espécies selvagens quanto domésticas, sendo o maior número de vírus isolado de aves aquáticas selvagens incluindo patos, gansos, gaivotas, assim como a ampla cadeia de espécies aviárias domésticas como os perus, galinhas, codornas, faisões, gansos e patos, e menos freqüentes de passarinhos (HINSHAW e cols.,1981). A infecção é assintomática na maior parte das espécies aviárias, e esta natureza não virulenta da influenza aviária em patos, pode ser resultado da adaptação do vírus ao hospedeiro por muitos séculos, criando um reservatório que garante a perpetuação do vírus. Esta especulação sugere fortemente que os patos ocupam uma posição única e muito importante na história natural do vírus da influenza.

Os suínos são susceptíveis à infecção com algumas diferentes variantes dos subtipos H1N1 e H3N2 do vírus da Influenza A. Esses incluem o vírus H1N1 da clássica influenza suína, o H1N1 antigênicamente similar ao vírus isolado de origem aviária, assim como o H1N1 similar ao isolado de cepas humanas. A variante H3N2 do vírus da influenza humana também replica em suínos (SCHOLTISSEK e cols., 1998).

Influenza em suínos foi primeiramente observada nos Estados Unidos da América durante a catastrófica pandemia de influenza humana de 1918 a 1919. Os sintomas da doença em porcos, assim como em humanos, são caracterizados por coriza nasal, tosse, febre, respiração difícil e conjuntivite (SHOPE, 1931). O isolamento do vírus da influenza em suínos [A/swine/lowa/15/30(H1N1)], por Shope e estudos sorológicos retrospectivos em humanos indicaram que o vírus suíno era antigênicamente similar ao vírus da influenza A responsável pela pandemia em humanos (MULDER e cols.,1958).

Em 1976, o vírus da influenza suína (H1N1) foi isolado de recrutas militares americanos, em Fort Dix tendo ocorrido um óbito por pneumonia (GOLDFIELD e cols., 1977). Logo após, isolamentos geneticamente indistinguíveis, foram obtidos de um homem e de um porco, de uma mesma fazenda americana em Wisconsin (HINSHAW e cols.,1978). Esses achados confirmaram os estudos sorológicos e o isolamento viral anterior que envolvia o vírus suíno na doença humana. Estudos sorológicos com trabalhadores de abatedouro indicaram que a transmissão do vírus da influenza suína para humanos ocorre de forma bastante freqüente (acima de 20% dos trabalhadores em 1977 tinham anticorpos para o vírus suíno da influenza), mas no passado recente, nenhum destes incidentes tem resultado em epidemia da doença em humanos. Contudo, o vírus suíno esporadicamente é transmitido para humanos e causa doença respiratória, sendo ocasionalmente letal (ROTA e cols., 1989).

O vírus da influenza A, do subtipo H3N2 foi primeiro isolado em suínos em Taiwan por Kundin durante um surto em humanos. Desde então, variantes da H3N2 humanas tem sido detectadas em suínos, normalmente em estudos sorológicos, devido ao fato dos sintomas da doença serem muito leves.

Em 1979, um vírus da influenza aviária H1N1 foi transmitido para porcos na Europa, e estabeleceu uma equilibrada linhagem que continua a circular em porcos por toda a Europa (SCHOLTISSEK e cols.,1998). A variação antigênica H1N2 contendo um gene HA relacionado com cepas humanas H1N1 foi encontrada em porcos na Europa e Japão (BROWN e cols.,1998). Sendo assim, variações antigênicas de vírus da influenza entre H1N1 e H3N2 de porcos, humanos e aves estão crescentemente sendo detectadas. Essas observações dão suporte à hipótese que os porcos seriam um hospedeiro intermediário facilitando a transmissão entre espécies. O fato de existirem receptores em porcos para vírus da influenza aviário e humano, mais uma vez reforça a hipótese (ITO e cols.,1998). A transferência direta de um vírus da influenza aviária H5N1 para humanos em Hong Kong (de JONG e cols., 1997) indica que os suínos não estão sempre envolvidos em transmissão interespecies, mas podem estar envolvidos em adaptação que permite a transmissão de humano para humano. Entretanto o papel

dos suínos no surgimento do vírus da influenza humana não está totalmente esclarecido e as evidências disponíveis indicam que vigilância contínua é importante para a prevenção da influenza humana e suína.

1.4.7 Epidemiologia do vírus da Influenza em humanos

O vírus da influenza é único, entre os vírus do trato respiratório, que passa por significativa variação antigênica. Os dois antígenos de superfície da influenza A sofrem dois tipos de mecanismos de variação antigênica: “drift e shift”, como podem ser observados na figura 3. A variação drift envolve mudanças antigênicas menores no HA e no NA, enquanto a variação shift envolve mudança antigênica maior nestas moléculas resultando na reposição de um segmento genético.

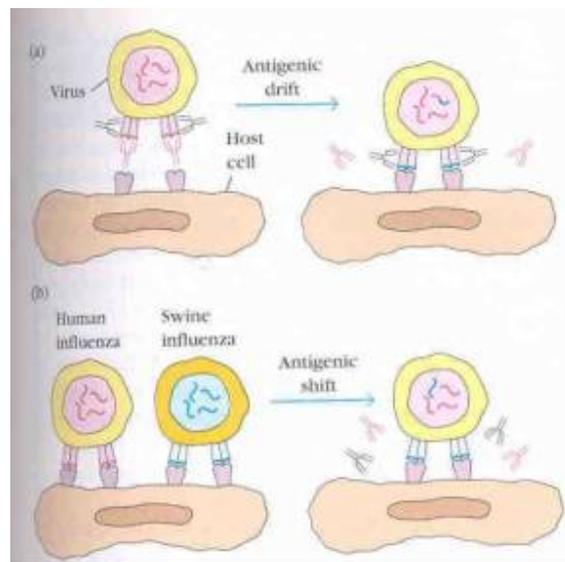


FIGURA 4 – Dois mecanismos que geram variações nos antígenos de superfície do vírus da Influenza (a) “drift” antigênico (b) “shift” antigênico. Adaptado do Goldsby et al.; Kubby Immunology, 2000.

As variações antigênicas ocorrem na influenza A e podem ser de dois mecanismos diferentes: *minor* (drift), quando a mutação antigênica resulta do acumular de mutações, que alteram o tipo de aminoácidos, nos epítomos das proteínas, ocorrendo tanto na hemaglutinina quanto na neuraminidase, levando uma alteração gradual do vírus. Essas alterações vão reduzir as ligações aos anticorpos e a imunidade que existia no hospedeiro, facilitando a disseminação do vírus. A mutação antigênica *major* (shift) resulta da alteração drástica das proteínas superficiais (H e N), substituindo – se todo um segmento viral por um outro segmento da mesma proteína. Esse processo pode ocorrer quando duas estirpes virais de diferentes origens infectam uma mesma célula hospedeira. Durante o empacotamento pode haver rearranjos levando ao surgimento de um *virion* contendo segmentos genéticos de duas estirpes diferentes. Esta é a forma pela qual pode ocorrer nova pandemia, pois a maioria da população não tem imunidade para novas estirpes, aumentando a mortalidade. Além desses dois mecanismos, o ressurgimento de uma estirpe antiga do vírus pode causar por si só um novo surto. Recentemente descobriu – se que pode acontecer um outro tipo de shift quando um tipo de influenza animal consegue transpor a barreira das espécies. Foi o que aconteceu no caso Hong Kong em 1997 quando uma estirpe de vírus que infectava aves passou a infectar humanos. Essa variação antigênica requer reformulação anual da vacina de influenza (STEPHENSON e cols., 2001).

A (H) é o maior antígeno de superfície do vírus da influenza e junto à (N) define o sorotipo subtipo-específico do vírus. O drift antigênico ocorre pela acumulação de uma série de pontos de mutação resultando em substituição de aminoácidos nos sítios antigênicos A até E na região da membrana distal de HA. Essa substituição evita o envelopamento de anticorpos induzidos pela infecção prévia, deixando assim o vírus infectar o hospedeiro.

A (N) é a segunda mais abundante proteína de ponta do vírus da influenza, e junto a (H), determina a especificidade do sorotipo. O drift antigênico também ocorre em (N) no vírus da influenza e tem sido correlacionado com diferenças em seqüências de

aminoácidos. O mecanismo de drift antigênico na (N) do vírus da influenza humana provavelmente é o mesmo para (H).

Desde que o primeiro vírus da influenza humana foi isolado em 1933, shifts antigênicos no vírus da influenza do tipo A ocorreram em 1957, quando o subtipo H2N2 substituiu o subtipo H1N1; em 1968, quando o vírus de Hong Kong H3N2 apareceu substituindo H2N2; e em 1977, quando o H1N1 reapareceu. Cada um destes grandes shifts antigênicos tem algumas características em comum: (a) o seu aparecimento é súbito; (b) eles ocorrem primeiro na China; (c) eles são antigênicamente distintos do vírus da influenza então circulante em humanos; e (d) estão confinados aos subtipos H1, H2 e H3.

1.5 O PORQUÊ DAS PANDEMIAS – O VÍRUS NA HISTÓRIA DA HUMANIDADE

Com base em evidências filogenéticas, uma explicação provável para o aparecimento de uma nova cepa pandêmica em humanos seria esta ser derivada do vírus da influenza aviária, tanto depois de uma recombinação entre as cepas humanas circulantes no momento, ou uma transferência direta. Existe uma ampla evidência para recombinação genética entre o vírus da influenza A animal e humana *in vivo* (Webster e cols.,1992), e recombinação genética também tem sido detectada entre vírus humanos (Cox e cols.,1983). Estudos genéticos e bioquímicos concluíram que as cepas de 1957 e 1968 surgiram por um rearranjo genético. Como descrito antes, a cepa asiática H2N2 obteve sua (H), (N) e genes PB1 de vírus aviário e os outros cinco genes restantes da cepa humana que a precedia, a H1N1 (Kawaoka e cols.,1989).

A nova cepa pandêmica que surgiu em Hong Kong em 1968 continha um H3 e um PB1 gene de um doador aviário e, um N2 e cinco outros genes da cepa H2N2 circulante naquele período (Kawaoka e cols., 1989). O (H) da cepa humana Hong Kong/68 diferia por sete aminoácidos da hipotética cepa H3 aviária asiática, favorecendo a forte

evidência que o vírus de Hong Kong foi originado pela recombinação entre o vírus aviário da influenza presente na Ásia e a cepa humana circulante (Bean e cols., 1992).

A segunda maneira pela qual um novo vírus pandêmico pode incidir na população humana seria se uma cepa aviária ou de mamífero fosse transmitida para humanos. A transmissão do vírus influenza H5N1 e H9N2 para humanos em Hong Kong determinou que isso pode ocorrer. Evidências filogenéticas favoreceram o mecanismo para o aparecimento do vírus da influenza espanhola em 1918. A transmissão periódica do vírus da influenza suína para humanos que presumivelmente aconteceu em Fort Dix e o isolamento de vírus virtualmente idênticos de suínos e humanos deixou nenhuma dúvida que tal transmissão ocorre na natureza e talvez mais freqüente do que pensado originalmente. A maioria destas transmissões representa episódios isolados, tendo pouca ou nenhuma capacidade de ser o vírus transmitido secundariamente para os contatos humanos e iniciar uma pandemia. Entretanto, o desastroso vírus pandêmico de 1918 a 1919 possuía essa propriedade.

Uma terceira explicação para a ocorrência de uma pandemia é que o vírus causador de uma pandemia anterior ficaria escondido e inalterado em algum lugar desde então. O aparecimento da influenza russa (H1N1) deu suporte para essa hipótese. Esse vírus apareceu em Anshan, norte da China, em maio de 1977 e subseqüentemente se espalhou para o resto do mundo. Ele foi idêntico em todos os genes ao vírus que causou a epidemia de influenza humana em 1950 (Nakajima e cols., 1978). Onde estava este vírus por 27 anos? A explicação mais provável inclui preservação em estado de congelamento, em animal como reservatório, ou numa forma indetectável em material genético humano ou de animal. Desta discussão, ficou evidente que há múltiplas maneiras pelas quais o vírus da influenza pandêmico pode surgir, e cada uma desempenhou um papel na evolução do vírus da influenza atualmente circulante em humanos. A fonte primordial de todos os genes do vírus da influenza é o reservatório de pássaros aquáticos, e muitas mutações e recombinações ocorrem durante a adaptação para o hospedeiro humano.

Embora estudos sorológicos (Yuen e cols.,1998) e o isolamento do vírus da influenza H7N7 dos olhos de seres humanos com conjuntivite deram respaldo à idéia de que o vírus da influenza aviário poderia ser transmitido para humanos, foi a transmissão do vírus da influenza H5N1 para humanos em 1997, que confirmou a transmissão direta da influenza aviária para humanos aparentemente sem hospedeiro intermediário. O vírus da influenza aviária H5N1 que foi transmitido para suínos e humanos em 1997 causou alta mortalidade em ambas as espécies, matando 70% dos frangos e seis dos 18 humanos contaminados (CLAUS e cols.,1998) e é incomum em ter uma grande proporção de mudança nos aminoácidos em todos os produtos dos genes exceto nos genes de superfície (ZHOU e cols.,1999). Foi, portanto proposto, conforme pode ser observado na figura 4, que este vírus da influenza H5N1 poderia ser uma recombinação da HA do A/ganso/ Guandong/1/96(H5N1) e de outros segmentos dos genes dos vírus H6N1 ou H9N2 (HOFFMAN e cols., 2000).

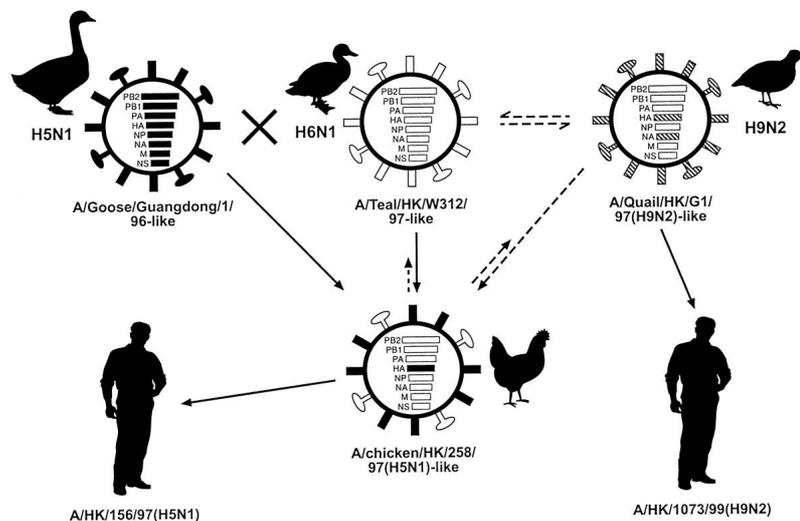


FIGURA 5 – Diferentes recombinações do vírus da influenza em animais até atingir o homem.

Os vírus da influenza aviária H5N1 e H9N2 que foram transmitidos para humanos em 1997 e 1999 continuam os mesmos seis genes compondo o seu complexo replicativo. A

fonte destes seis genes é o vírus do pato tipo [A/pato/HK/W312/97(H6N1) ou um vírus da codorna tipo [A/codorna/HK/G1/97(H9N2). O doador da HA no vírus tipo A/HK//156/97(H5N1) que matou seis das dezoito pessoas infectadas foi provavelmente o vírus do ganso [A/ganso/Guangdong/1/96/(H5N1). O vírus H9N2 que foi transmitido para duas crianças em Hong Kong era idêntico em todos os segmentos dos genes ao A/ganso /HK/G1/97 (H9N2).

Na história da humanidade, a primeira descrição característica de uma epidemia, onde os sintomas de gripe mostraram – se mais convincentes, datam de 1173 - 1174. De 1200 a 1500, apesar de se ter conhecimento de alguns possíveis surtos, os relatos da doença são muito vagos. O século XVI teve três epidemias interpretadas como gripe. O termo pandemia foi conhecido pela primeira vez em 1580. A primeira pandemia do século XVIII ocorreu em 1729, iniciando-se nos meses de primavera na Rússia e alastrando-se por toda a Europa num período de seis meses. Uma segunda onda europeia foi descrita em 1732 (PASTERNAK e cols.,1998).

Houve um intervalo de aproximadamente 40 anos até que em 1781-82, a epidemia, iniciada provavelmente durante o outono na China, disseminou-se pela Rússia e então pela Europa, num curto espaço de tempo de oito meses, com uma estimativa de ter acometido 10 milhões de pessoas, porém com poucas mortes.

A pandemia de influenza iniciada em 1889 é a primeira a ser descrita como verdadeiramente global, e acredita - se que tenha surgido primeiro na Rússia central, espalhando –se em círculos por toda a Europa e envolvendo em três meses, partes da África, América do Norte, América do Sul, China, Índia, Austrália e Nova Zelândia. A estimativa do número mundial de óbitos foi de aproximadamente 300 mil, sendo a maior parte na população idosa, como resultado de pneumonia bacteriana secundária (TONIOLO, 2001).

Foi no início do século XX (1918), com a Gripe Espanhola que pela primeira vez foi descrita e conhecida a gravidade da doença. Foi estimado que cerca de 50% da

população mundial tenha sido infectada na época pelo H1N1, e segundo estimativas a mortalidade em 2 anos superou 40 milhões de indivíduos. A denominação de Gripe Espanhola foi por ter sido a Espanha um dos últimos países a ser atingido (PASTERNAK e cols.,1998). Possivelmente tendo iniciado na China, um fato sobre o qual há plena concordância é o de que a infecção veio por navio, pela Força Aérea expedicionária, chegando a Bordeaux, França, em abril de 1918. Dali alastrou-se para outras forças expedicionárias, envolvidas na Primeira Guerra Mundial, como a britânica e a italiana. Portanto teve seu curso claramente definido pela guerra (TONIOLO, 2001).

No Brasil, registraram-se oficialmente os primeiros casos no dia 13 de outubro de 1918, e dois dias depois o Serviço Sanitário declarava o estado epidêmico. A Gripe Espanhola levou à morte aproximadamente 35.000 brasileiros e entre eles o Presidente da República que acabava de ser reeleito para o cargo em janeiro de 1919 (BERTOLLI, 1986).

Em 1957, a Gripe Asiática, e em 1968, a Gripe de Hong Kong, assustaram o mundo, incluindo vários continentes e causando juntas mais de um milhão de mortes. No ano de 1977, a Gripe Russa, apesar de proporções menores, começou em províncias na China e se espalhou em pouco tempo pelos continentes. Essas últimas três epidemias tiveram um impacto maior na morbidade do que na mortalidade da população.

A Gripe das Aves, em 1997, causada pelo vírus da influenza aviária H5N1, só não teve proporções maiores, devido à rapidez da comunidade científica que convenceu as autoridades a sacrificar mais de um milhão de frangos nos mercados de Hong Kong, pois os mesmos estavam transmitindo o vírus para seres humanos. Pela primeira vez se documentou a transmissão do vírus da influenza das aves para humanos. Se este vírus tivesse adquirido a capacidade de se propagar de pessoa a pessoa, estaríamos frente a uma nova pandemia. As pessoas contraíram o vírus de galinhas vendidas nos mercados de Hong Kong, onde muitas espécies de aves eram mantidas juntas e esse ambiente era ideal para a recombinação genética (WEBSTER e cols.,2003).

No entanto de 1997 para cá, vem sendo registrados no Continente asiático alguns episódios de transmissão direta de vírus de influenza aviária de alta patogenicidade para o homem (cepa A/H5N1). Desde outubro de 2003, os países daquele continente vêm passando por epizootias de influenza aviária A/H5N1 com duração e expansão geográfica nunca vistas antes. Como consequência, desde janeiro de 2004 têm sido registrados novos casos de infecção em humanos com esta cepa de elevada letalidade.

Esta situação configura um novo cenário para a emergência de uma nova cepa pandêmica, motivo pelo qual a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem solicitado aos países membros elaborarem planos de contingência para o enfrentamento de uma possível nova pandemia. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) instituiu formalmente o seu comitê, para preparação deste plano desde 2004. O comitê é composto por profissionais de distintas áreas técnicas do Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura, Organização Pan Americana de Saúde, entre outras instituições, que vem elaborando algumas estratégias para o enfrentamento de uma nova pandemia, segundo diferentes estágios.

Dentre essas estratégias, destacam-se o fortalecimento do sistema nacional de vigilância epidemiológica da influenza e a ampliação da vacinação para outros grupos de maior vulnerabilidade, além dos idosos, as crianças, grávidas e os trabalhadores (avicultores, e outros).

No entanto, considerando o momento epidemiológico atual (2006), em que não há epizootias de influenza aviária no Brasil e a necessidade de um planejamento mais racional para a expansão da vacinação em novos grupos de risco, a vacinação contra a influenza deste ano continuará dando prioridade para, além dos idosos, aqueles indivíduos que têm condições clínicas de risco para as complicações da doença, como os portadores de imunodeficiências, os indivíduos com cardiopatias e pneumopatias crônicas e outras condições clínicas especiais.

O Ministério da Saúde, por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde, continua acompanhando a evolução deste problema no mundo, ao tempo em que vem buscando, em conformidade com os demais países, dar as respostas mais adequadas aos novos desafios que configuram situações de emergência em saúde pública.

1.6 A PREVENÇÃO – VACINAS

Apesar das descrições de quadros clínicos semelhantes aos conhecidos nos dias de hoje datarem de mais de 2000 a.C., as formas de prevenção da influenza por meio de vacinas só passaram a ser utilizadas na década de 1940, e a primeira vacina contra a gripe usada com sucesso foi produzida nos Estados Unidos, em 1945 (TONIOLO, 2001).

O vírus da influenza A sofre freqüentes mudanças em seus antígenos de superfície, ao passo que o vírus da influenza B sofre menos mudanças. Altas taxas de mutação e freqüentes rearranjos genéticos devido à natureza segmentada do genoma, contribuem para uma grande variabilidade imunológica, particularmente dos antígenos HA e NA, do vírus da influenza A. Portanto a imunidade após infecção por uma cepa, provavelmente não protege totalmente contra variantes subseqüentes. Como conseqüência, novas vacinas contra influenza devem ser planejadas a cada ano, para corresponder às cepas circulantes que são as mais prováveis de desencadear as próximas epidemias. Com este fim, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu uma Rede Mundial de Vigilância da Influenza, que envolve 82 países e mais de 100 laboratórios colaboradores. A rede assegura informações atuais genéticas e antigênicas das cepas dos vírus da influenza circulantes, que resulta nas recomendações anuais para a composição da vacina da influenza.

Entre adultos saudáveis a vacina apropriada atinge taxas de proteção em torno de 50 a 80% contra a doença clínica, ao passo que a vacinação no idoso reduz o risco de sérias complicações ou óbito de 70 a 85%, segundo a Organização Mundial da Saúde em 2002.

Para provar a eficácia e a segurança da maior parte das vacinas internacionalmente testadas, o seu uso é recomendado onde a vigilância das epidemias é bem estabelecida e aonde a redução da influenza e suas complicações é uma prioridade de saúde pública. Idealmente todos os indivíduos deveriam ser vacinados contra a influenza. Entretanto, a limitação do orçamento para a saúde e do estoque de vacinas, leva as autoridades a restringirem o seu uso aos grupos de risco. Sendo assim, a lista de prioridade para os usuários da vacina, segundo a OMS, almeja reduzir a incidência de doença grave e mortes prematuras em grupos de risco e não significativamente alterar o curso de uma epidemia, como sendo:

1. Residentes em instituição para idosos e deficientes;
2. Idosos não institucionalizados que sofrem de doenças crônicas cardíacas, pulmonares, renais, metabólicas ou de imunodeficiências;
3. Todos os indivíduos maiores de seis meses que sofrem de doenças cardíacas, pulmonares, renais, metabólicas ou de imunodeficiências;
4. Idosos em geral;
5. Profissionais de saúde que cuidam de grupos de risco;
6. Familiares contactantes de pessoas de grupo de risco;
7. Outros grupos definidos com base no banco de dados nacional.

Bancos de dados de cobertura vacinal mostram que mesmo em países industrializados grandes proporções de grupos de risco não recebem a vacina da influenza. A OMS encoraja iniciativas para aumentar a informação sobre a doença e a vacinação dos profissionais de saúde.

Apesar da existência da rede de vigilância mundial, a vigilância da influenza varia consideravelmente por todo o mundo, estando ainda seriamente limitada no continente africano, porém vem ganhando força na Ásia e na América do Sul. Em países em desenvolvimento, a influenza é considerada menos importante que outras doenças infecto-contagiosas. O baixo reconhecimento da influenza como doença grave é conseqüência da carência de informação epidemiológica de muitas dessas regiões.

Tradicionalmente o diagnóstico definitivo da influenza é feito por isolamento viral ou por sorologia. O vírus é mais freqüentemente isolado de swab da nasofaringe ou garganta, lavado nasal ou escarro o qual é obtido nos primeiros três dias do começo da doença. O cultivo pode ser feito em ovos embrionados de galinha ou em cultura de célula para replicação. Usando ferramentas convencionais de laboratório, são necessários no mínimo 3 a 4 dias para demonstração viral e identificação do subtipo. Confirmação sorológica é baseada no aumento significativo de IgG influenza-específica, requerendo que o primeiro soro seja colhido dentro dos primeiros cinco dias do começo da doença e o segundo seja coletado no mínimo de 10 à 14 dias mais tarde. Nos últimos anos, testes rápidos demonstrando tanto os antígenos virais quanto os ácidos nucleicos estão se tornando mais disponíveis para o diagnóstico do vírus da influenza, conseqüentemente reduzindo o tempo necessário para a identificação viral.

1.6.1 Proteção imunológica

A proteção contra a influenza é conferida principalmente pelos anticorpos sorológicos, embora que a IgA secretora e as células de resposta imunológica também participam. Uma a duas semanas após a infecção primária, anticorpos inibidores da hemaglutinina (HAI) assim como os anticorpos da neuraminidase, aparecem no soro, tendo seu pico em 3 a 4 semanas. Após uma reinfecção, a resposta do anticorpo é mais rápida. Os anticorpos podem persistir por meses ou anos, embora que em alguns grupos de risco os anticorpos podem declinar em poucos meses após a vacinação. Os anticorpos são específicos para variantes dentro de um certo subtipo e a proteção pode ser reduzida ou perdida como conseqüência de uma mudança antigênica por novas cepas infectantes. A presença de anticorpos HAI na titulação de 1:40 ou maior, correlaciona com imunidade. No idoso, titulação de anticorpos HAI maior que 1:80 possivelmente seja necessária para proteção. Ao passo que os anticorpos HAI estão envolvidos em proteção contra infecção, os anticorpos contra as NA, diminuem a quantidade de vírus liberados pelas células infectadas e podem vir a melhorar a doença. O pico das IgA secretoras é em torno de 14 dias após o começo da infecção, podendo estas ser detectadas na saliva, nas secreções nasais, no muco e no lavado traqueal. Antes da

ocorrência de células produtoras de anticorpos, linfócitos T citotóxicos com especificidade para influenza aparecem e servem para limitar a infecção. Também, células mononucleares infiltram as vias aéreas infectadas fornecendo anticorpos célula dependente mediando citotoxicidade contra células infectadas pelo vírus.

Todo ano em setembro e fevereiro, respectivamente, a Rede Mundial de Vigilância da influenza recomenda a composição da vacina de influenza para a próxima estação que normalmente começa em maio-junho no hemisfério sul e novembro-dezembro no hemisfério norte. A composição é baseada nos dados de vigilância da rede mundial de influenza e centros colaboradores da OMS. A vacina de influenza atualmente disponível contém antígenos de dois subtipos A, H3N2 e H1N1, e um do vírus da influenza B. Essas vacinas são de três tipos:

1. vacina de vírus inteiro consistindo em vírus inativado;
2. vacina de vírus partido consistindo em partículas de vírus desfeitas por tratamento com detergente;
3. vacina de subunidade consistindo essencialmente de HA e NA da qual outros componentes do vírus foram removidos.

As vacinas de influenza são normalmente sem adjuvante, porém recentemente uma vacina de subunidade contendo um novo adjuvante (MF59) foi licenciada na União Européia. Esta vacina parece ter alcançado uma melhor resposta de anticorpo no idoso, embora as implicações clínicas desta descoberta necessitem mais clareza. Vacina de vírus vivo já foi usada na antiga União Soviética e em alguns outros países. Testes com aplicação nasal de vacina de vírus vivo estão atualmente em andamento nos Estados Unidos. A eficácia da vacina varia consideravelmente de acordo com:

1. Combinação antigênica entre a vacina e cepa viral causando o surto;
2. Faixa etária do grupo e categoria clínica dos vacinados;
3. Critério final de diagnóstico do teste;
4. A precisão do diagnóstico.

1.7 A INFLUENZA, O IDOSO E A GANGORRA DAS POLÍTICAS PÚBLICAS

Os idosos, particularmente os mais velhos, constituem o segmento da população brasileira que mais tem crescido, nesta última década. Entre 1991 e 2000, o número de habitantes com 60-69 anos, 70-79 anos e 80 ou mais anos aumentou cerca de duas a quatro vezes mais (28%, 42% e 62%, respectivamente) do que a população mais jovem do país (14%).

O Brasil é um país com importantes desigualdades sociais, ocupando a segunda posição no mundo em termos de concentração de renda. Cinquenta e três milhões de brasileiros têm renda inferior à linha de pobreza. Apesar disso a influência da situação sócio-econômica sobre a proteção dos idosos tem recebido pouca atenção no país. A escassez desse tipo de informação é lamentável, uma vez que um dos grandes desafios contemporâneos é a construção de políticas sociais adequadas, para a população idosa. O conhecimento da realidade social dessa população e a influência da situação sócio-econômica sobre essas condições, é importante para subsidiar políticas, buscando corrigir distorções (LIMA-COSTA e cols., 2003).

Em pesquisa feita pelo IBGE em 1998, associada ao Programa Nacional de Amostragem por Domicílio (PNAD 1998) para examinar esta influência em uma amostra de 19.068 idosos representativos da população brasileira com mais de 65 anos de idade, aqueles com renda domiciliar *per capita* situada no quintil mais baixo foram comparados àqueles com renda mais alta. Os idosos com renda mais baixa apresentaram piores condições de saúde (pior percepção da saúde, interrupção de atividades por problemas de saúde, ter estado acamado e relato de algumas doenças crônicas), pior função física (avaliada através de seis indicadores) e menor uso de serviços de saúde (menor procura e menos visitas a médicos e dentistas). Os resultados deste trabalho mostram que mesmo pequenas diferenças na renda domiciliar são suficientemente sensíveis para identificar idosos com piores condições de saúde e menor acesso aos serviços de saúde no Brasil.

Em 1994, foi aprovada a Lei nº 8.842, que dispõe sobre a Política Nacional do Idoso e cria o Conselho Nacional do Idoso. Esta Política, em sua introdução, assume que o principal problema que pode afetar o idoso, como consequência da evolução de suas enfermidades e de seu estilo de vida, é a perda de sua capacidade funcional, isto é, a perda das habilidades físicas e mentais necessárias para a realização de suas atividades básicas e instrumentais de sua vida diária (SILVESTRE e cols., 2003).

Nesse sentido a Política Nacional de Saúde do Idoso apresenta “como propósito basilar a promoção do envelhecimento saudável, a manutenção e a melhoria, ao máximo da capacidade funcional dos idosos, a prevenção de doenças, a recuperação da saúde dos que adoecem e a reabilitação daqueles que venham a ter a sua capacidade funcional restringida, de modo a garantir-lhes permanência no meio em que vivem, exercendo de forma independente suas funções na sociedade” (BRASIL, 1999).

A internação dos idosos em serviços de longa permanência representa um modelo excludente e que causa uma importante deterioração na capacidade funcional e autonomia. Mesmo a internação hospitalar por curto prazo de tempo leva a este tipo de perda. Sager e cols. (1996) demonstraram que comparando a capacidade para realização de atividades básicas da vida diária que o idoso possuía antes da internação, mesmo que por um curto período de tempo, em relação à do momento da alta, levou a uma significativa queda desta capacidade. Em nova avaliação, três meses após verificou-se que os níveis de capacidade funcional não tinham sido totalmente recuperados em relação aos de antes da internação.

Para a população idosa, um dos maiores desafios da saúde pública na atualidade é a prevenção de enfermidades que interferem no desenvolvimento de suas atividades rotineiras. A meta é garantir qualidade de vida, incluindo independência, interação social, cuidados com a saúde e envolvimento com a comunidade.

Estimativas indicam que a população mundial com idade mínima de 60 anos corresponde a 580 milhões de indivíduos, dos quais 355 milhões encontram-se nos

países em desenvolvimento. Em 2020 estes números deverão alcançar, respectivamente, 1 bilhão e 700 milhões. Um crescimento de 200 a 300% da população idosa é esperado em algumas nações, especialmente na América Latina e no Sudeste da Ásia durante os próximos 35 anos. No Brasil, existem hoje 25 mil pessoas com mais de 100 anos de idade (IBGE, estimativa baseada no Censo 2000). A população de 60 anos e mais corresponde a 8,6% do total de habitantes do país, para quem são destinados cerca de 24% dos recursos do Sistema Único de Saúde (SUS).

Entre as principais causas de hospitalização da população idosa estão as doenças cardiovasculares (DCV) e as patologias crônicas pulmonares. As doenças crônicas conduzem esses indivíduos à limitação funcional, à perda de autonomia e, freqüentemente, à depressão, contribuindo para o óbito precoce. As doenças circulatórias, principalmente, são responsáveis por seqüelas e mortes nessa faixa etária e, graças à ciência, hoje dispomos de métodos de grande potencial para preveni-las e tratá-las. A vacina é um destes métodos. Nichol e cols. estudaram epidemias de influenza entre 1998 e 2000, demonstrando uma associação consistente entre a vacinação da população idosa e a redução dos riscos de hospitalização por doenças cardíacas, cerebrovasculares e pneumonias, além da queda no número de óbitos por todas as causas durante as temporadas de gripe, na referida faixa etária. Por décadas, as epidemias anuais de influenza vêm sendo associadas ao aumento da mortalidade por patologias cardiovasculares. Sugere-se, ainda, que as infecções podem ter um importante papel desencadeador no desenvolvimento da aterosclerose e do acidente vascular cerebral, por vários mecanismos.

Seguindo a Política Nacional do Idoso, o Ministério da Saúde, através da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização, com a colaboração da Coordenação da Saúde do Idoso, iniciou uma campanha nacional anual de vacinação contra a influenza a partir de 1999 em idosos, com altos percentuais de cobertura vacinal e homogeneidade. Desta forma, faz-se necessária uma avaliação do efeito da vacina de influenza na morbidade e mortalidade do idoso no Brasil.

1.8 OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo analisar a tendência da mortalidade e morbidade por doenças respiratórias em idosos, antes e depois da implantação do programa anual de vacinação da influenza, no Estado do Espírito Santo.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO

É um estudo descritivo, com dados secundários, no qual o investigador expõe características de determinada população ou determinado fenômeno, podendo estabelecer correlações entre variáveis (TOBAR e cols., 2002).

2.2 LOCAL DO ESTUDO

Foi desenvolvido na Coordenação de Doenças Imunopreveníveis, da Gerência Estratégica de Vigilância em Saúde, da Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Espírito Santo.

2.3 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população analisada é do Estado do Espírito Santo, (1) com 65 anos e mais, que tenham registro de internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (não estão incluídos as internações hospitalares da rede particular de saúde), gerando uma Autorização de Internação Hospitalar, por doenças atribuíveis à Influenza, no Sistema de Informação Hospitalar (SIH), de 1995 a 2003, e (2) a população de 60 anos e mais que tenham registro de óbitos, por doenças atribuíveis à influenza, no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), de 1995 a 2003.

2.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis dependentes são:

1. Mortalidade na população de 60 anos e mais, por doenças atribuíveis a influenza, sendo um estudo de população inteira, já que é obrigatório após o óbito o preenchimento da declaração de óbito (DO), sendo depois captados os dados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM);

2. Morbidade na população de 65 anos ou mais, por doenças atribuíveis à influenza, no Estado do Espírito Santo, com internação hospitalar na rede do SUS, formando por este motivo um subgrupo de pessoas, já que $\frac{3}{4}$ da população brasileira é assistida no Sistema Único de Saúde (IBGE,2003);

O Código Internacional de Doença utilizado para doenças atribuíveis à influenza para a morbidade (internação hospitalar) e para a mortalidade foram os mesmos e estão relacionados na tabela 1.

A variável independente é:

1. A vacinação de influenza oferecida a toda população maior de 60 anos em todo o território nacional desde 1999.

CID 9	Doenças relacionadas	CID 10	Doenças Relacionadas
464	Laringite e traqueíte aguda	J04	Laringite e traqueíte aguda
465	Infec agud vias resp sup loc mult ou ã esp	J06	Infec agud vias era sup loc mult ã esp
466	Bronquite e bronquiólite aguda	J10	Influenza dev virus influenza identific
478	Outras doenças vias resp sup	J11	Influenza dev virus influenza ã identific
480	Pneumonia viral	J12	Pneumonia viral NCOP
481	Pneumonia pneumocócica	J13	Pneumonia dev Strep. Pneumoniae
482	Outras pneumonias bacterianas	J14	Pneumonia dev Haemophilus influenzae
483	Pneumonias outros microorg especific	J15	Pneumonia bacter NCOP
484	Pneumonias em doenças infec class outra	J16	Pneumonia out microorg infec esp NCOP
485	Broncopneumonia microorg ã class outr	J17	Pneumonia em doença COP
486	Pneumonias microorg ã especific	J18	Pneumonia p/ microorg NE
487	Gripe	J20	Bronquite aguda
490	Bronquite ã especific se agud ou cron	J21	Bronquiólite aguda
		J39	Outras doenças das vias aéreas sup
		J40	Bronquite NE como aguda ou crônica

Tabela 1 – Código Internacional de Doenças 9 e 10, de doenças relacionadas à influenza.

2.5 PRODUÇÃO DAS INFORMAÇÕES

2.5.1 Avaliação e análise exploratória do banco de dados do Sistema de Informações Hospitalares

Esta etapa compreendeu uma avaliação inicial e análise exploratória do Sistema de Informações Hospitalares (SIH / SUS) em busca dos dados disponíveis e compatíveis com o objetivo do estudo, visando apurar as internações por AIH (Autorização de Internações Hospitalares) com CID (Código internacional de Doenças) de doenças respiratórias atribuíveis à Influenza, em pacientes maiores de 65 anos, no período de 1995 a 2003, no Estado do Espírito Santo. Portanto, não foram incluídos no estudo, pacientes que porventura tenham sido internados no sistema privado de saúde.

O SIH/SUS constitui um importante banco de dados nacional que cobre a produção hospitalar de todos os serviços financiados pelo setor público. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), na Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio (PNAD), realizada em 2003, 24,6% da população brasileira possui plano de saúde, portanto o percentual da população usuária do SUS seria na teoria em torno de 76,4%, o que na prática pode ser muito maior. O SIH é amplamente disponibilizado pelo DATASUS (Departamento de Informação e Informática do SUS), órgão da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde, que tem a responsabilidade de coletar, processar e disseminar informações em saúde.

As informações disponibilizadas via CD-ROM apresentam consolidados mensais e anuais. Os consolidados mensais representam a produção mensal de AIHs do Brasil, com todos os dados dos formulários da AIH, exceto nome e endereço do paciente. Os arquivos mensais cobrem toda a base de dados, relacionados entre si através do campo que contém o número da AIH. Os arquivos anuais são chamados de arquivos reduzidos (ou arquivos RD) e representam a produção anual resumida e consolidada, não dispondo de todas as informações mensais. Os arquivos apresentam vários campos codificados, cuja reconstrução pode ser feita a partir das tabelas secundárias com as descrições desses campos, tabelas também disponibilizadas no CD-ROM. Os arquivos estão consolidados segundo mês e ano de competência, referindo – se à data

de processamento da AIH, que corresponde ao mês anterior ao da apresentação para faturamento e geralmente é o mês da alta.

Com o auxílio do TabWin – o programa TAB para Windows, que foi desenvolvido pelo DATASUS, com a finalidade de permitir as equipes técnicas do Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde a realização de tabulações rápidas sobre os arquivos DBF que se constituem nos componentes básicos dos sistemas de informações do SUS, Sistema Único de Saúde – o universo do estudo foi definido a partir do campo Diagnóstico Principal da AIH, que de acordo com o Ministério da Saúde representa o diagnóstico que geralmente é preenchido à admissão ou suspeita inicial que motiva a internação (MS, 1997b).

Sendo assim, foi iniciado o estudo coletando dados de CD-ROM de arquivos do Ministério da Saúde, cedidos pela Superintendência de Ações de Saúde, já que dados específicos, como faixas etárias e CID's eram prioritários. Acessando o Movimento de AIH, no ícone executar tabulação, diretório G:/ SIH/Tabela, arquivo de definição RD.DEF, abrindo o DEF, foram escolhidos os dados relevantes para a análise da morbidade, sendo nas linhas CID 9, capítulo 8, que é o capítulo de doença respiratória, e nas colunas faixa etária (9), sendo a única que contemplava a faixa etária de interesse no estudo, porém com restrição, por ser de 55-64 anos e 65 e mais. Portanto não foi possível tabular estes anos com faixa etária de 60 a 64 anos, sendo feita a opção de trabalhar 65 anos e mais, para análise de morbidade. Nos arquivos foram selecionados unidade federada (Espírito Santo), ano e mês de internação, faixa etária e CID 9, capítulo 8 (selecionando os CID's relacionados com influenza), isto para os anos de 1995,1996 e 1997. A partir de 1998 a 2003 utilizou - se o Código Internacional de Doenças 10 (CID 10), capítulo 10, para CID's relacionados.

2.5.2 Avaliação e análise exploratória do banco de dados do Sistema de Informações de Mortalidade

Nesta etapa foram explorados os CD-ROM em que o Ministério da Saúde, através de seus órgãos Secretaria Executiva/DATASUS e Fundação Nacional de Saúde/CENEPI,

organizou as informações completas do Sistema de Informações de Mortalidade, selecionando o período de 1995 a 2003, no Estado do Espírito Santo. Nas linhas CID 9 (1995 a 1997), capítulo 8, e CID 10 (1998 a 2003), capítulo 10 de doença respiratória, e nas colunas a faixa etária (13), de 60-69 anos, 70-79 anos e 80 anos e mais, e nas seleções, ano de óbito, mês, faixa etária e CID's relacionados à influenza. Portanto, todos os óbitos nas respectivas faixas etárias por doenças atribuíveis à influenza foram selecionados dentro do período estudado.

2.5.3 A vacinação contra a influenza

O Estado do Espírito Santo, assim como todas as outras unidades federadas, utiliza a vacina contra influenza desde 1999 quando foi realizada a primeira campanha de vacinação contra a gripe no país, inicialmente na população acima de 65 anos e a partir de 2000 na população de 60 anos ou mais. Desde sua implantação, as coberturas vacinais nas campanhas superaram a meta da 70 % em todos os anos e vêm aumentando o percentual de cobertura vacinal adequada em todos os municípios brasileiros, de acordo com o Programa Nacional de Imunização, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde.

Ano	População Alvo	Doses aplicadas	Cobertura ES	Homogeneidade
1999	144.838	139.258	96.15%	100%
2000	219.500	182.060	82.94%	89.61%
2001	222.299	196.461	88.38%	100%
2002	257.984	207.478	80.42%	100%
2003	261.598	231.667	88.56%	100%

Tabela 2 – Cobertura vacinal de influenza e homogeneidade, de 1999 a 2003 no Estado do Espírito Santo.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, através de gráficos de linhas e Box plot. Uma análise de tendência foi aplicada nos dados de mortalidade e morbidade. Para verificar se esta tendência era significativa ou não, foi realizado um modelo de regressão, tendo como variável dependente a morbidade e a mortalidade, e como variável independente o ano. Para verificar se existia uma diferença entre as amostras, no período pré-vacinal e pós-vacinal, tanto para os coeficientes de morbidade e mortalidade, foi aplicado o teste de Mann-Whitney, considerando um nível de significância de 5% ($p= 0,05$). Para verificar a existência de sazonalidade nos coeficientes de morbidade foi criado um modelo sazonal através do modelo de Winters.

2.6.1 Box plot

O Box-plot é uma representação gráfica envolvendo os quartis. É definido como uma “caixa” na qual o seu nível superior representa o terceiro quartil e o nível inferior o primeiro quartil. A mediana corresponde a um traço no interior da caixa e segmentos de retas são colocados na caixa até os valores máximos e mínimos, que não sejam observações discrepantes (Magalhães, M.N. & Lima, A.C.P., 2001). Através do Box-plot é possível informar a variabilidade e simetria dos dados. São também úteis para detectar, descritivamente, diferenças nos comportamentos de grupos de variáveis.

2.6.2 Teste de Mann-Whitney

O teste de Mann-Whitney é um teste estatístico não-paramétrico usado para medir a diferença entre duas médias. A formulação do teste faz uso das posições ordenadas dos dados (rank) e não dos valores da variável obtida. Ela necessita que as observações das duas amostras sejam juntamente rankiadas, a partir daí soma-se os ranks associados à amostra. Se ambas amostras vêm da mesma população (contínua, mas não precisa ser simétrica) espera-se que uma mistura de pequenos, médios e grandes ranks em cada amostra. Ao calcular a estatística desse teste, nomeada U_m

para a amostra de tamanho m e U_n para a amostra de tamanho n , deve-se contar o número de observações em uma amostra excedendo cada membro da outra amostra.

2.6.3 Regressão linear

Análise de regressão linear é uma técnica estatística que estuda a dependência de uma variável, a *variável dependente*, em relação a outra variável, a *variável explicativa*. Os modelos de regressão são usados para descrever dados, estimar parâmetros, controle, inferências e previsões.

Dado que as variáveis X e Y são correlacionadas, é possível obter um modelo que descreva a associação entre elas. Mas mesmo que X e Y sejam variáveis aleatórias e tenham uma forte correlação linear, sua associação é aleatória. Por isso sua equação necessita de um termo que descreva o movimento aleatório de (x,y) . Assim temos uma equação de regressão como a que segue:

$$Y_i = \beta_1 + \beta_2 X_i + u_i \quad i=1, \dots, n \quad (1)$$

onde β_1 é o intercepto, β_2 são os coeficientes de inclinação e u_i é uma perturbação estocástica, impondo ao modelo que essa perturbação tenha distribuição $N(0, \sigma^2_u)$.

A fim de estimar a regressão descrita em (1), é utilizado o método de Mínimo Quadrados Ordinários (MQO), que consiste em estimar os β_i de maneira que a reta minimiza a soma dos erros ao quadrado. Essa estimação é feita minimizando a seguinte equação.

$$\sum \hat{u}_i = \sum (Y_i - \hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2 X_i)^2 \quad (2)$$

A estimação é feita diferenciando (2) parcialmente em relação a $\hat{\beta}_1$ e $\hat{\beta}_2$ e igualando a zero as expressões resultantes. Este processo produz 2 equações simultâneas em 2 incógnitas.

Os estimadores de MQO são os melhores estimadores lineares não viciados (MELNV), ou seja, os que possuem a menor variância.

O coeficiente de determinação R^2 é uma medida que fornece o quão bem a reta de regressão se ajusta aos dados. Em geral quanto maior for o R^2 melhor o ajuste. O R^2 é calculado utilizando a soma de quadrados explicada (SQE) e a soma de quadrados total (SQT).

$$R^2 = \frac{SQE}{SQT} \quad (3)$$

ou generalizando para 2 variáveis,

$$R^2 = \frac{\hat{\beta}_2 \sum y_i x_i}{\sum y_i^2} \quad (4)$$

Sabe-se que os estimadores de MQO $\hat{\beta}_i$ se distribuem normalmente sendo os erros normais, logo feitas as modificações usuais para a distribuição t , segue-se que cada $\hat{\beta}_i$ possui uma distribuição t com $n - 2$ graus de liberdade, sob a hipótese nula de que $\beta_i = \beta_0$.

$$t = \frac{\hat{\beta}_i - \beta_i}{ep(\hat{\beta}_i)} \quad (5)$$

Assim é possível testar a significância de cada $\hat{\beta}_i$ para os modelos e também criar intervalos de confiança para os mesmos. Quando realiza-se o teste de hipótese, a hipótese nula é que $\hat{\beta}_i = 0$ contra a alternativa $\hat{\beta}_i \neq 0$.

Para testar a significância global da regressão estimada, utiliza-se a ANOVA. Nela é testada a hipótese nula de que os verdadeiros coeficientes (parciais) de inclinação são simultaneamente iguais a zero.

$$F = \frac{(\hat{\beta}'X'y - n\bar{Y}^2)/(2 - 1)}{(y'y - \hat{\beta}'X'y)/(n - 2)} \quad (6)$$

onde $\hat{\beta}'$ é o vetor dos $\hat{\beta}_i$ (2×1), X' é vetor dos X_i ($2 \times n$) e y o vetor de Y_i ($nx1$). F segue a distribuição F com $2 - 1$ e $n - 2$ graus de liberdade.

2.6.4 Modelo de Winter

O método de Winter suaviza os dados pelo modelo de alisamento exponencial de Holt-Winters e fornece uma previsão de pequena a média amplitude. Este procedimento pode ser usado quando ambas, tendência e sazonalidade estão presentes, com estas componentes sendo aditivas ou multiplicativas. O método de Winter calcula uma estimativa dinâmica para três componentes: nível, tendência e sazonalidade. Estas estimativas especificam o peso de cada componente e precisam ser um valor entre 0 e 1.

3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS DE MORTALIDADE

3.1.1 Análise descritiva

Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da vacina de influenza na mortalidade do idoso, no período pré e pós vacinal no Espírito Santo, através das doenças relacionadas à influenza.

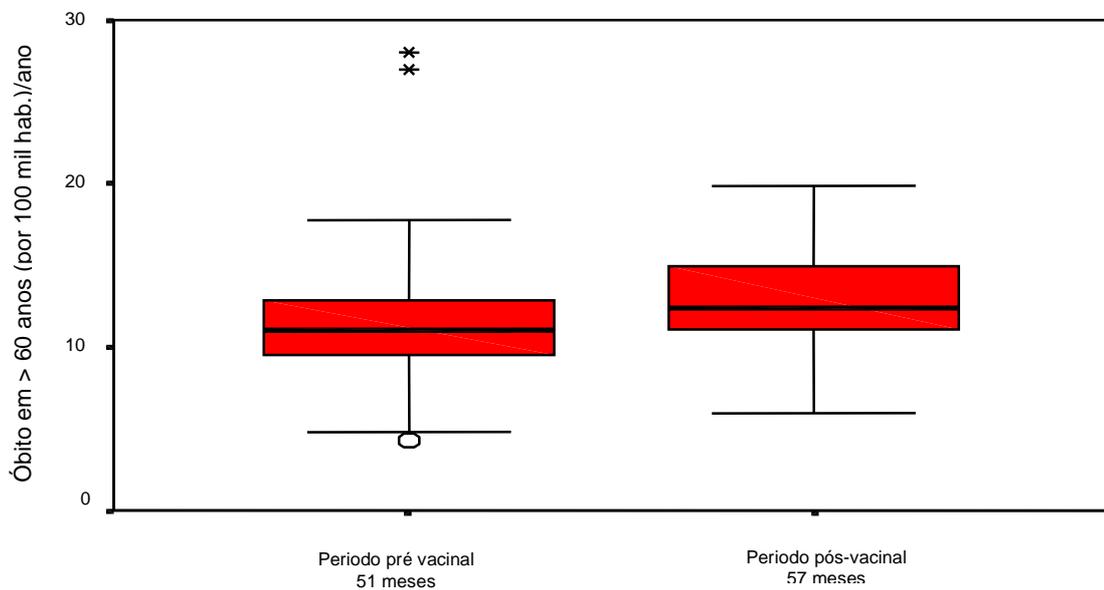


Gráfico 1 – Coeficientes de mortalidade específica, por doenças respiratórias relacionadas à influenza (Vide tabela 1 de CID's utilizados), em maiores de 60 anos, por 100.000 habitantes (base populacional ano), no período pré-vacinal (1995-1999) e pós-vacinal (1999-2003), no Espírito Santo.

Nós procuramos determinar o coeficiente de mortalidade neste grupo etário nos anos que precederam a vacinação e no pós-vacinal, e constatamos que a mediana dos coeficientes, apresentou uma pequena diferença, não havendo praticamente variação na amplitude interquartilica demonstrando não ter havido uma influencia da vacina para os anos estudados nesta análise descritiva.

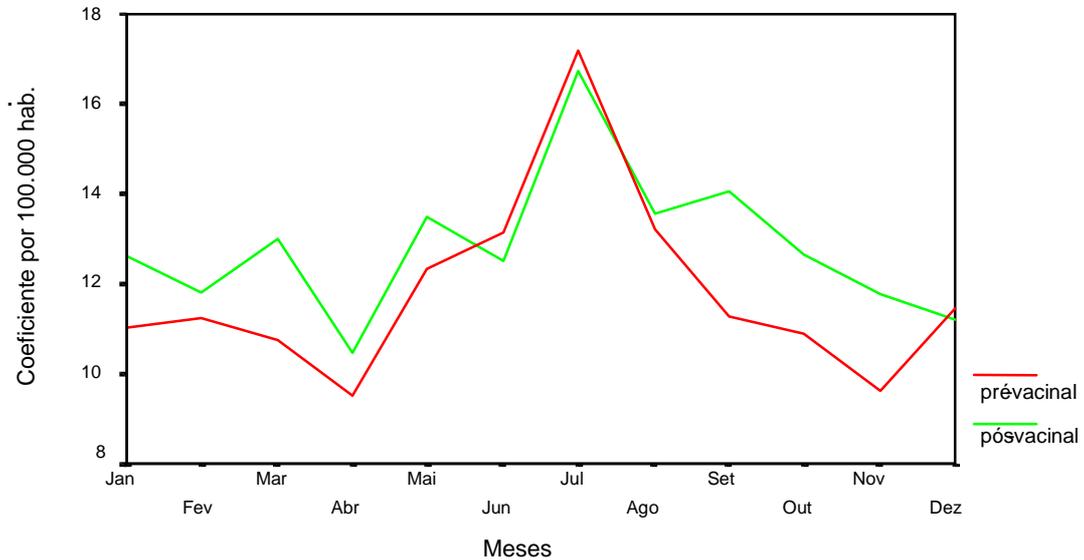


Gráfico 2 – Coeficiente mensal médio de mortalidade (óbitos), por doença relacionada à influenza, em indivíduos > de 60 anos, no período pré e pós-vacinal, no Espírito Santo.

No gráfico 2, encontramos um mesmo padrão sazonal antes e depois da vacina.

3.1.2 Análise de tendência

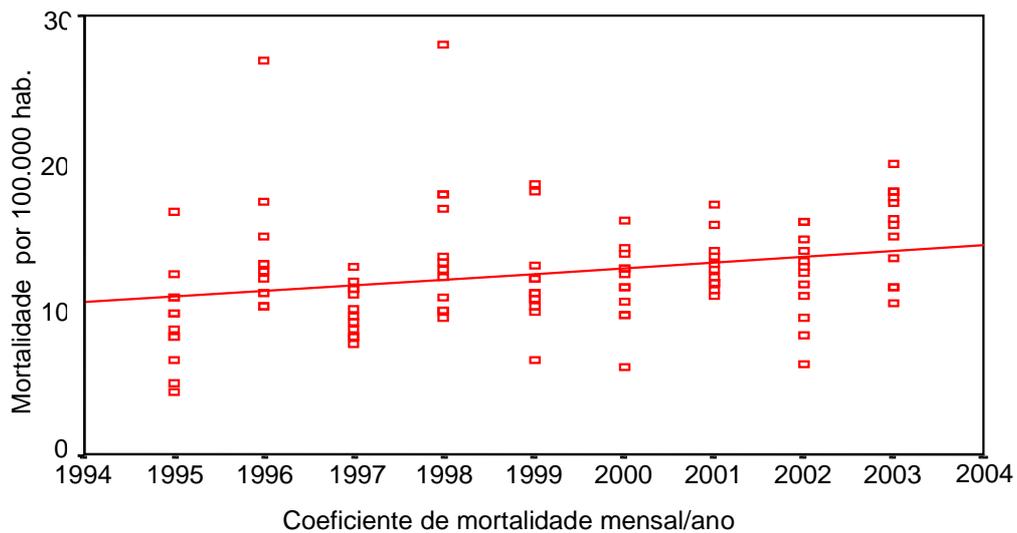


Gráfico 3 – Análise da tendência histórica da mortalidade em > de 60 anos, por doença relacionada à influenza no período de 1995 a 2003 no Espírito Santo.

Observando o gráfico 3, notamos uma possível tendência linear nos dados de mortalidade. Para verificar se esta tendência é significativa ou não, foi realizada uma regressão linear. O modelo de regressão criado possui como variável dependente a mortalidade e como variável independente o ano.

Tabela 2 – Coeficientes de modelo de regressão linear mortalidade

Modelo	β	t	p-valor
Constante	-761,950	-2,802	0,006
Ano	0,387	2,847	0,005

De acordo com a tabela 2 os coeficientes da constante e do ano são significantes para o modelo de regressão, p-valor = 0,006 e p-valor = 0,005 respectivamente. O teste F também é significativo para o modelo (p-valor = 0,005) e o valor de $R^2=0,267$. Portanto, é possível confirmar a existência de uma tendência linear nos dados de mortalidade para maiores de 60 anos, relacionados à influenza no período de 1995 a 2003 no Espírito Santo.

3.1.3 Análise de Médias

Para o presente estudo, este teste foi utilizado a fim de verificar se existe uma diferença entre as amostras (coeficientes de mortalidade), do período pré-vacinal e pós-vacinal.

Aplicando o teste de Mann-Whitney, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,012$) para os coeficientes de mortalidade para > de 60 anos, no período pré-vacinal e o pós-vacinal.

O teste de Mann-Whitney foi aplicado mais uma vez, considerando um nível de significância de 5%, para verificar se existe uma diferença estatisticamente significativa entre o período quente e frio para os dados pré-vacinais e pós-vacinais. Para o período pré-vacinal não é possível verificar a existência de diferença altamente significativa entre o período quente e frio (p-valor = 0,552). Para o período pós-vacinal também não

é encontrada uma diferença significativa, entre os períodos quentes e frios (p-valor = 0,144).

Portanto, tanto para o período pré-vacinal quanto para o pós-vacinal, não existe uma diferença significativa para a mortalidade em > 60 anos para os períodos quente e frio.

3.2 RESULTADOS DE MORBIDADE

3.2.1 Análise descritiva

Na análise da internação hospitalar, houve uma redução na média dos coeficientes no período pré e pós-vacinal, além da redução da amplitude interquartílica no pós-vacinal, como podemos ver no gráfico 4.

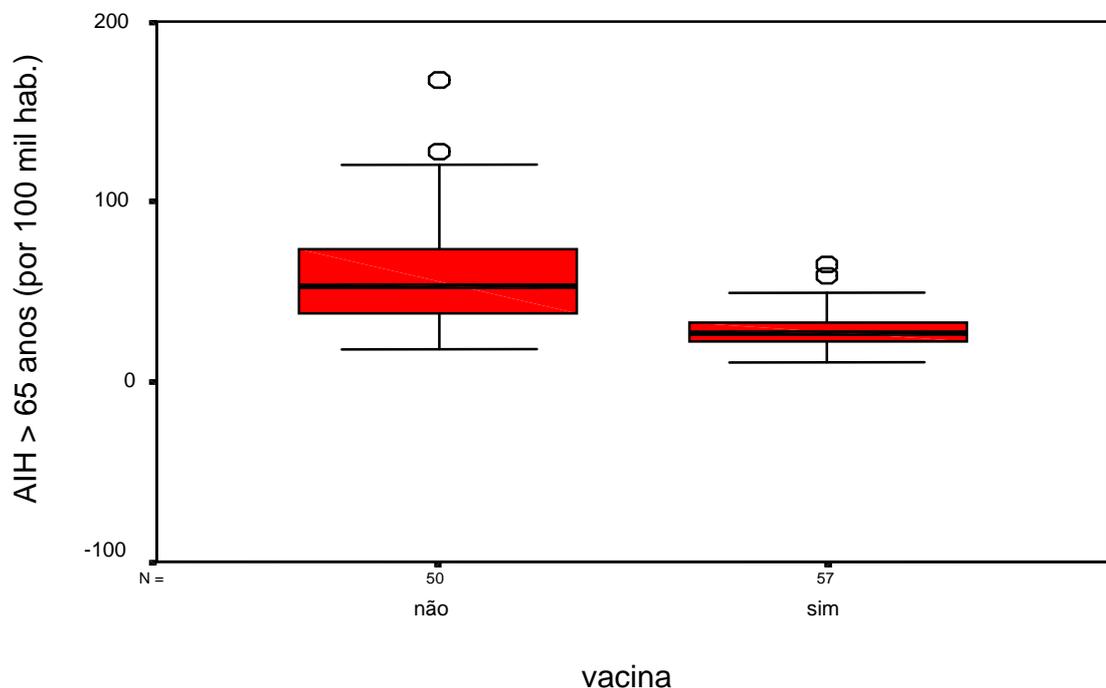


Gráfico 4 – Coeficiente de internação hospitalar (por 100.000 hab.), por doença respiratória relacionada à influenza, em > de 65 anos, no período pré e pós-vacinal, no Espírito Santo.

No gráfico 5, observa-se uma supressão do pico sazonal da incidência da morbidade nos meses frios, no período pos-vacinal. Como já é conhecido na literatura, nos países de clima temperado há uma incidência maior de casos de influenza nos meses frios. Admite-se então que a supressão do pico de incidência das doenças relacionadas à influenza tenha acontecido em função da vacinação.

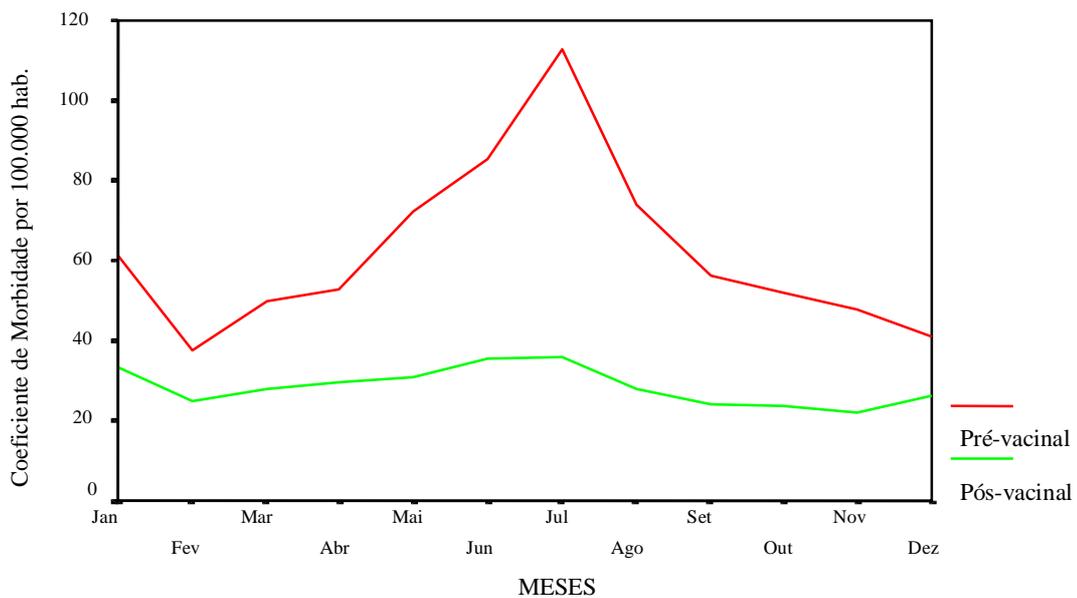


Gráfico 5 – Coeficiente mensal médio de morbidade, por doença relacionada à influenza, em > de 65 anos, no período pré e pós-vacinal, no Espírito Santo.

Os dados analisados são os coeficientes de morbidade, por doença relacionada à Influenza em > de 65 anos, no período pré e pós-vacinal, no Espírito Santo. Foram feitos testes para verificar se existe uma diferença do período pré-vacinal para o pós-vacinal e criados modelos para verificar a existência de sazonalidade nos dados.

3.2.2 Análise de tendência

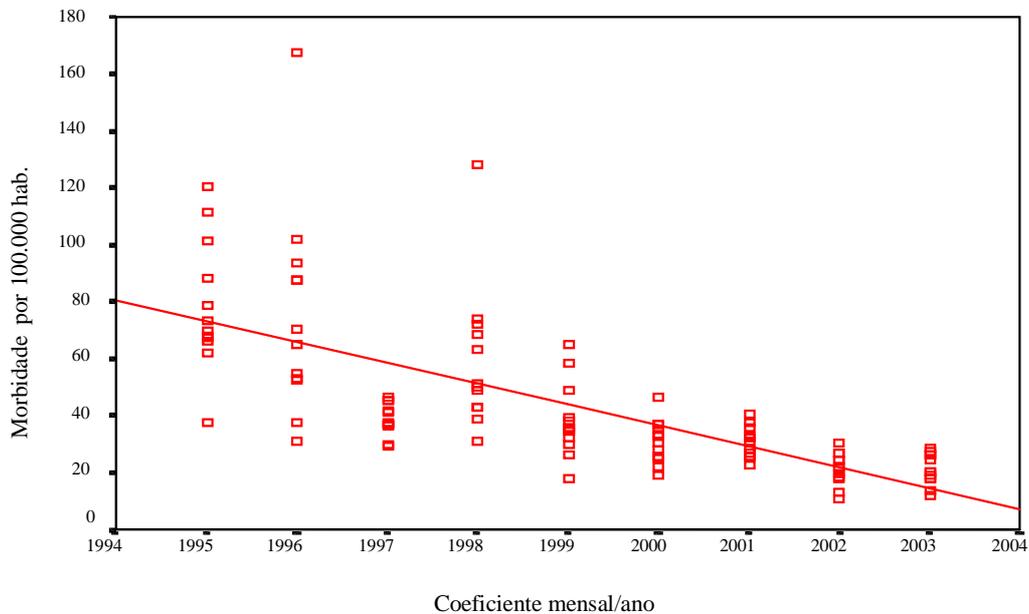


Gráfico 6 – Análise da tendência histórica da morbidade em > de 65 anos, por doença relacionada à influenza no período de 1995 a 2003, no Espírito Santo.

Conforme mostra o gráfico 6, evidencia-se uma tendência ao decréscimo dos coeficientes de morbidade em > de 65 anos, no período estudado. Para verificar se esta tendência é significativa ou não, foi realizada uma regressão linear. O modelo de regressão criado possui como variável dependente a morbidade e como variável independente o ano.

Tabela 3 – Coeficientes de modelo de regressão linear morbidade

Modelo	β	t	p-valor
Constante	14365,710	9,571	0,000
Ano	-7,165	-9,542	0,000

De acordo com a tabela 3 os coeficientes da constante e do ano são significantes para o modelo de regressão, p-valor = 0,000 e p-valor = 0,000 respectivamente. O teste F

também é significativo para o modelo (p -valor = 0,000) e o valor de $R^2=0,680$. Portanto, é possível confirmar a existência de uma tendência linear nos dados de morbidade para maiores de 65 anos, por doença respiratória relacionada à influenza no Espírito Santo, no período de 1995 a 2003.

3.2.3 Análise de Médias

Para o presente estudo, este teste foi utilizado a fim de verificar se existe uma diferença entre as amostras (coeficientes de morbidade), do período pré-vacinal e pós-vacinal.

Aplicando o teste de Mann-Whitney, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,000$) para os coeficientes de morbidade para > de 65 anos, no período pré-vacinal e o pós-vacinal.

O teste de Mann-Whitney foi novamente aplicado, considerando um nível de significância de 5%, para verificar se existe uma diferença estatisticamente significativa entre o período quente e frio para os dados pré-vacinais e pós-vacinais. Para o período pré-vacinal é possível verificar a existência de diferença altamente significativa entre o período quente e frio (p -valor = 0,001). Para o período pós-vacinal persiste ainda a diferença significativa, com nítida tendência para não significativo, com o p valor bem próximo do limite da significância (p -valor = 0,034).

Portanto, tanto para o período pré-vacinal quanto para o pós-vacinal, existe uma diferença significativa para a morbidade em pessoas > de 65 anos, para os períodos quente e frio.

3.2.4 Sazonalidade

A fim de verificar a existência de sazonalidade nos coeficientes de morbidade para pessoas > 65 anos, foi criado um modelo sazonal através do modelo de Winters. Para comprovar a existência de sazonalidade é verificada a qualidade do ajuste pelo modelo. O modelo de Winters é utilizado para testar a existência de sazonalidade nos dados porque é um modelo composto de componentes de tendência e sazonalidade. Se este modelo se adequar aos dados podemos dizer que os dados apresentam uma sazonalidade.

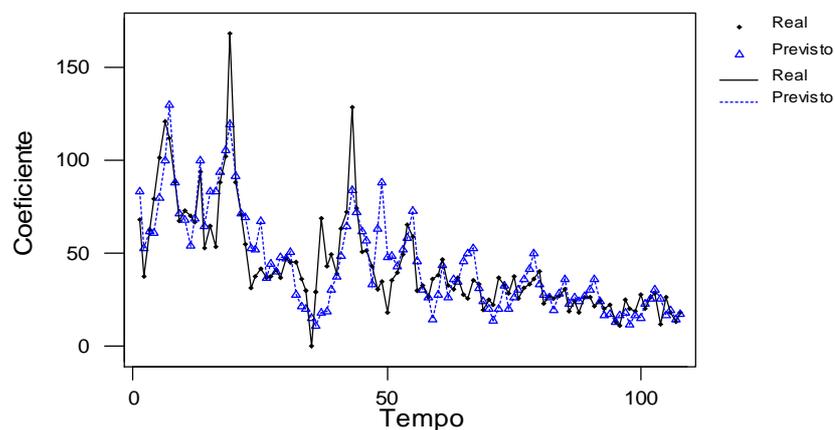


Gráfico 7 – Valores reais e previstos pelo modelo Winters Multiplicativo.

Observando o gráfico 7 é possível notar que o modelo sazonal se adequou bem aos dados. No modelo encontramos as componentes de nível ($\alpha=0,2$), tendência ($\delta=0,2$) e sazonalidade ($\Delta=0,2$) entre 0 e 1.

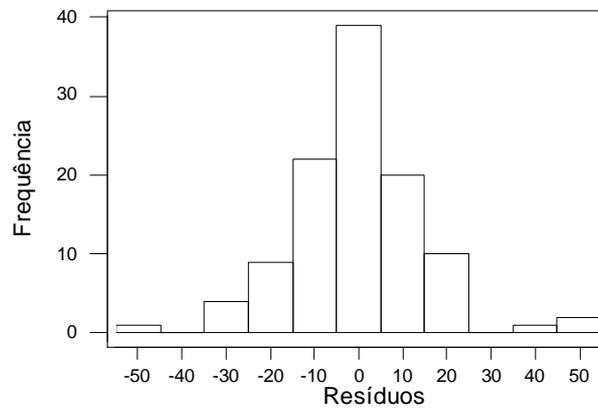


Gráfico 8 – Histograma dos resíduos.

No gráfico 8, os resíduos do modelo de Winter encontram-se bem distribuídos versus os valores ajustados pelo modelo de Winters, não apresenta um padrão bem definido, não há qualquer tendência, a distribuição é aleatória, assim podemos dizer que o modelo ajustado seria adequado aos dados e portanto estes apresentam uma sazonalidade.

3.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

3.3.1 Impacto da vacinação de influenza na mortalidade na população de 60 anos ou mais

Nós estudamos mensalmente a mortalidade por doenças relacionadas à influenza em maiores de 60 anos, no Estado do Espírito Santo de 1995 a 2003, sendo que em abril de 1999, iniciou – se a vacinação anual de influenza para este grupo etário. Frente a isto, esperávamos que acontecesse uma diminuição no coeficiente de mortalidade após a intervenção. Porém não encontramos em nosso estudo uma diferença significativa na mortalidade no período pós-vacinal comparado ao pré-vacinal.

Segundo Barker e Mullooly, o mais alto risco para pneumonia após infecção pelo vírus da influenza é visto nas pessoas maiores de 65 anos e que possuem doenças cardiovasculares e pulmonares. Mortalidade devido à influenza não está reduzida a quem está acamado, porque mais de 50% dos óbitos ocorreram em pessoas que estavam cronicamente doentes, mas com exames estáveis e vivendo independentes (BARKER e cols., 1982).

Noble em 1982, concluiu que fazer uma avaliação precisa do impacto sazonal da influenza na mortalidade é uma tarefa difícil. O diagnóstico da infecção pelo vírus da influenza é raramente confirmado em laboratório e a infecção pela influenza é freqüentemente resolvida antes do início das complicações que de fato causam a morte do paciente. Sabendo-se que a mortalidade sobrevém de danos conseqüentes da doença influenza, torna-se mais difícil estabelecer relação entre a doença e o coeficiente de mortalidade.

Lui et al (1987) demonstraram que a mortalidade relacionada à influenza deve ser determinada indiretamente, usando modelos estatísticos que estimam o excesso sazonal de inverno de pneumonia e influenza ou todas as causas de mortalidade acima de uma linha base de mortalidade esperada.

Calcular a carga de responsabilidade de uma epidemia de influenza na mortalidade é uma tarefa difícil. O diagnóstico da influenza em geral não é confirmado laboratorialmente, e óbitos relacionados à influenza são freqüentemente atribuídos à pneumonia e outras complicações secundárias que ocorrem logo após a infecção pelo vírus. Devido a esta identificação incompleta, uma abordagem indireta envolvendo modelos estatísticos tem sido usada há muito tempo para estimar o excesso sazonal de mortalidade atribuível à influenza. Um excesso de mortalidade durante a temporada de influenza é calculado como a diferença entre o número de mortes observadas e esperadas na ausência da influenza. O excesso de mortalidade é justificado por numerosas observações de aumento de mortalidade durante as epidemias de influenza que são atribuídas à pneumonia e doenças crônicas preexistentes pulmonares, cardíacas e renais. O índice primário para avaliar a severidade da epidemia de

influenza tem se baseado nos níveis nacionais de mortes relacionadas à influenza e pneumonia. Entretanto, a estimativa do excesso de mortalidade por pneumonia e influenza contabiliza apenas uma parte das mortes associadas à influenza e não é uma boa medida para o total de responsabilidade da influenza na mortalidade. Outra medida, o excesso na mortalidade devido a qualquer causa de morte (excesso de mortalidade por todas as causas) potencialmente captura todas as mortes relacionadas à influenza, mas esta estimativa sazonal talvez não seja tão precisa como a estimativa do excesso de mortalidade por influenza e pneumonia (SIMONSEN, 1997).

A vacinação de influenza tem sido relatada como altamente eficaz entre os idosos. Numa experiência clínica entre idosos, Govaert e cols.(1994) descobriram que a vacina é eficaz em torno de 60% em reduzir a doença influenza com cultura confirmada. É amplamente acreditado que a eficácia da vacina em prevenir a mortalidade é alta, talvez entre 70 a 80% (BRIDGES, 2003).

Múltiplos estudos observacionais têm fornecido dados da eficácia da vacina medindo as mudanças em resultados não específicos, como hospitalização e morte por qualquer causa. Uma meta-análise concluiu que a vacinação reduz em 50% o total de mortes no inverno por qualquer causa entre pessoas com 65 anos ou mais vivendo na comunidade (VU, 2002).

Francisco e cols. (2003) fizeram um estudo da tendência das taxas de mortalidade por doenças respiratórias, entre a população idosa no estado de São Paulo, nos anos de 1980 a 1998, onde observaram um aumento significativo das taxas de mortalidade por doenças respiratórias principalmente na população idosa masculina e nas pessoas com 80 anos ou mais. A susceptibilidade do idoso, particularmente às infecções respiratórias e suas complicações, tem sido notificada como importante causa de internação e óbito em vários países do mundo. Este fato pode ser explicado em parte, pela diminuição progressiva das funções pulmonares no idoso, determinada pela perda da elasticidade pulmonar, da capacidade vital, e do volume expiratório forçado, além da diminuição da função ciliar e reflexo da tosse.

Entretanto, Simonsen e cols. (2005) examinaram mortes relacionadas à influenza em toda a população idosa dos Estados Unidos da América, através dos números estimados de excessos de morte sazonais por todas as causas. Verificaram que nesse país o método utilizado fornece a melhor estimativa da fração de todas as mortes do inverno que são especificamente atribuídas à influenza, mostrando que estudos observacionais devem exagerar nos benefícios da vacina sobre a mortalidade. Os autores estudaram por três décadas, de 1968 a 2001, o impacto da vacinação de influenza no excesso de mortalidade por todas as causas e por doenças relacionadas à influenza entre idosos, com cobertura de vacinação nesta faixa etária crescendo de 20% antes dos anos 80, para 65% em 2001. Utilizando modelos de regressão concluíram que para a população entre 65 a 74 anos, as taxas de excesso de mortalidade diminuíram entre 1968 a 1980, principalmente nas estações com o predomínio do vírus da influenza A (H3N2), provavelmente pela aquisição da imunidade para o vírus emergente naquele momento, mas se mantiveram aproximadamente constantes depois disso. Para pessoas acima de 85 anos, as taxas de mortalidade permaneceram estáveis. As taxas de excesso de mortalidade nas estações com predominância de A (H1N1) e B não se alteraram. Verificaram os autores que a mortalidade relacionada à influenza (excesso de mortalidade por todas as causas) em pessoas de 65 anos ou mais, nunca excedeu em 10% o total de óbitos do inverno. Sendo assim, concluíram que não poderiam correlacionar o aumento de cobertura vacinal depois de 1980, com o declínio das taxas de mortalidade em qualquer grupo etário.

Em nosso estudo, a tendência de aumento da mortalidade poderia ter explicações diversas. Devemos considerar que o número de leitos hospitalares no Estado do Espírito Santo veio gradativamente diminuindo no período de 1995 a 2003, variando de 2,69 leito hospitalar (1995) para 2,10 (2002) por 1000/habitantes. Quando se analisa a distribuição destes leitos em públicos e privados, observamos que os leitos públicos diminuem de 0,72 por 1000/hab. em 1995 para 0,63 em 2002. Uma redução ainda

mais acentuada ocorre com os leitos privados caindo de 1,68 por 1000/hab. em 1995 para 1,31 em 2002.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) não recomendam nem estabelecem taxas ideais de número de leitos por habitantes a serem seguidas e cumpridas por seus países membros. Esta definição de índices depende de fatores regionais, socioeconômicos, culturais e epidemiológicos, entre outros, que diferem de região para região, país para país. Isto torna impossível, além de pouco válido, o estabelecimento de uma cifra ideal a ser aplicada de maneira generalizada por todos os países do planeta.

O Brasil, país de dimensões continentais, ilustra bem o problema: o número de leitos ideal para uma população rural na Região Norte, onde um dos problemas principais de saúde é a malária, não pode ser o mesmo exigido na Região Metropolitana de São Paulo, que tem alta concentração de população urbana e cuja demanda por internação hospitalar tem como causas principais às doenças crônicas e fatores externos.

A redução da oferta de leitos hospitalares no Estado do Espírito Santo poderia estar contribuindo para um aumento da mortalidade por doenças relacionadas à influenza nos anos estudados, porque com a falta de leitos disponíveis haveria uma tendência em aumentar os óbitos. No entanto, são múltiplas as causas que interferem no desfecho da mortalidade, de modo que não podemos atribuir o aumento da mesma exclusivamente à diminuição de leitos disponíveis.

Como podemos avaliar, os estudos sobre os benefícios da vacina da influenza sobre a mortalidade ainda são discordantes, necessitando de serem mais bem esclarecidos. Queremos reforçar aqui o valor da vacina na prevenção da doença, não só no idoso, mas em todos os susceptíveis. Com a expansão da influenza aviária, torna-se imperativo que as pessoas estejam vacinadas, com o intuito de prevenir uma infecção por vírus distintos da influenza, facilitando a recombinação viral e surgimento de uma nova cepa pandêmica.

3.3.2 Impacto da vacinação de influenza na morbidade na população de 65 anos ou mais

Nós estudamos mensalmente a morbidade por doenças relacionadas à influenza em maiores de 65 anos, no Estado do Espírito Santo de 1995 a 2003. Encontramos uma tendência ao decréscimo dos coeficientes de morbidade em > de 65 anos, nos anos estudados. Foi encontrada também uma supressão do pico sazonal das internações por doenças relacionadas à influenza no período pós vacinal. Este resultado reforça a aplicação da vacina no período que antecede os meses mais frios do ano como prevenção das internações hospitalares.

Barker (1986) analisou internações hospitalares devido à infecção pelo vírus da influenza A, no período de 8 anos (1970-1978), sem incluir ano pandêmico, concluindo que as taxas de hospitalizações foram de 1 caso para 2900 no grupo de 1 a 44 anos, 1 caso para 1100 no grupo de 45 a 64 anos e de 1 caso para 270, no grupo de 65 anos ou mais.

O vírus da influenza tem um impacto importante na morbidade, com um aumento nas internações e nas visitas aos serviços de saúde. De acordo com Nichol e cols. (1994), a morbidade por influenza no idoso, que continua sendo o grupo de mais alto risco, estende-se além da própria doença e das pneumonias, para todas as doenças respiratórias agudas e crônicas e para as doenças cardíacas congestivas.

Em um estudo de coorte seriado, usando dados secundários administrativos, os autores estudaram a eficácia da vacina de influenza administrada na população de 65 anos ou mais, vivendo na comunidade. Foi avaliada a proporção de vacinados e a ocorrência de influenza e suas complicações em três temporadas sazonais, sendo incluídas mais de 25.000 pessoas de 65 anos ou mais em cada uma dessas temporadas. A proporção de vacinados oscilou entre 45-58%. Foi verificada uma redução 57 para 48% na proporção de internações por pneumonia e influenza, e redução de 39% para 27% na taxa de

internação por todas as doenças respiratórias agudas e crônicas. A vacinação também foi associada com redução da mortalidade por todas as causas durante as três temporadas de influenza.

Com o objetivo de estimar a eficácia da vacina de influenza, com os surtos mais importantes relatados em pessoas com 65 anos ou mais, vivendo na comunidade, Vu (2002) e col. realizaram uma revisão sistemática e compreensível da literatura disponível e uma agregação de resultados de vários estudos, com critérios de inclusão e exclusão pré-determinados e sem restrição de idioma. A conclusão deste estudo foi que a vacina de influenza reduz a doença em 35%, a hospitalização por pneumonia e por influenza em 33%, a mortalidade após hospitalização por pneumonia e influenza em 47% e mortalidade por todas as causas em 50%.

De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (2004), no Brasil ainda não há concordância sobre o impacto da vacinação contra a influenza na redução da morbidade. Dados preliminares de estudo realizado por Brondi e cols.(2001), divulgado em reunião anual de trabalho no Ministério da Saúde, para avaliar a eficácia da vacinação, utilizando como indicador a carga de morbidade por causas atribuíveis a influenza, apontam algumas diferenças entre as regiões brasileiras. Os autores verificaram uma redução de internação de 15,4% na população de 65 anos ou mais, na região Sul, no período de 1998 a 2000 e um aumento de 6% na região Norte. Concluíram que estas diferenças podem estar associadas a sazonalidade na circulação do vírus entre regiões que apresentam diferenças climáticas marcantes.

O estado do Espírito Santo situado numa faixa intermediária de clima, apresenta boa parte de seu território caracterizado por relevo montanhoso com estações diferenciadas e inverno rigoroso. Nesse sentido, nossos resultados concordam com os achados de Barros e cols. A nítida incidência sazonal da morbidade no período pré-vacinal sofre uma redução significativa no período pos-vacinal. Portanto, a supressão do pico sazonal reforça a tese de que a vacina é eficaz reduzindo as internações hospitalares especialmente nos meses frios.

Nos nossos resultados encontramos uma incidência sazonal da morbidade, notando-se uma nítida redução no pico sazonal no pós-vacinal. Portanto, a supressão do pico sazonal de morbidade comprova a eficácia da vacina na diminuição das internações hospitalares, numa população em que as intercorrências devem ser evitadas.

Sendo assim, torna-se imperativo a divulgação destes resultados, enfatizando a prevenção como pilar central nas políticas públicas, na área da saúde. Ademais deve servir como estímulo para a aderência da população idosa às campanhas nacionais de imunização contra a influenza.

4 REFERÊNCIAS

- ALFORD, R. H.; KASEL, J. A. GERONE, P.J. e cols. Human influenza resulting from aerosol inhalation. **Proc Soc Exp Biol Med.** v. 122, p. 800-804, 1966.
- BARKER, W.H. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-1978. **Am J Public Health.** v. 76, p. 761-765. 1986.
- BARKER, W.H.; MULLOOLY, J.P. Pneumonia and influenza deaths during epidemics : Implications for prevention. **Arch Intern Med.** v. 142, p. 85-89. 1982.
- BEAN, W.J.; SCHELL, M.; KATZ, J. e cols. Evolution of the H3 influenza virus hemagglutinin from human and nonhuman hosts. **J Virol.** v. 66, p.1129-1138. 1992
- BERTOLLI, F.C. **Epidemia e Sociedade, A gripe espanhola no Município de São Paulo.** Dissertação de Mestrado . Faculdade de Filosofia, Letras, e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo.1986..
- BRASIL. **Diário oficial da República Federativa do Brasil.** Nº 237-E, p. 20-24,13 dez, seção1. 1999.
- BRIDGES, C. B.; HARPER, S. A.; FUKUDA, K.; UYEKI, T. M.; COX, N. J.; SINGLETON, J. A.; **Advisory Committee on Immunization Practices.** Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm Rep.** v. 52, p. 1-34. 2003
- BROWN, I. H.; HARRIS, P. A.; McCAULEY, J. W. e cols. Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of H1N2 virus of novel genotype. **J Gen Virol.** v. 79, p. 2947-2955. 1998.
- CDC. **Prevention and control of influenza.** 3 ed. EUA 1999.
- CLAUS, E. C.; OSTERHAUS, A.D.; van BEEK, R. e cols. Human Influenza A (H5N1) virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. **Lancet.** v. 351, p. 472-477. 1998.
- CHOPPIN, C. M.; MURPHY, J.S.; TAMM, I. Studies of two kinds of virus particles which comprise influenza A2 virus strains. III. Morphological characteristics: Independence of morphological and functional traits. **J Exp Med.** v. 112, p. 945-952, 1960.
- COX, N.J.; BAI, Z.S.; KENDAL, A.P. Laboratory-based surveillance of influenza A(H1N1) and (H3N2) viruses in 1980-81: Antigenic and genomic analyses. **Bull WHO.** V. 61. p. 143-152. 1983.
- de JONG, J.C.; CLAAS, E. C.; OSTERHAUS, A. D. e cols. A pandemic warning. **Nature** v. 389, p. 554. 1997.

D'HERELLE, F. H. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. **C.R. Hebd Scances Acad Sci Paris**. v. 165, p. 373-390, 1917.

DOUGLAS, R. G. Jr. **Influenza in man**. In: Kilbourne E.D. ed. **The influenza viruses and influenza**. Orlando: Academic Press, p. 395-447, 1975.

ESTERDAY, B. C. **Animal influenza**. In: Kilbourne ED, ed. **The influenza viruses and influenza**. Orlando: Academic Press, p. 449-481, 1975.

FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; CHANOK, R. M, e cols. eds. **Fields Virology**, 1^a ed New York: Raven Press, 1985.

FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; CHANOK, R. M, e cols. eds. **Fields Virology**, 2^a ed New York: Raven Press, 1990.

FRANCISCO, P. A. S. B.; Donalisio, M. R. C.; Latorre, M. R. D. O. Tendência da mortalidade por doenças respiratórias em idosos do Estado de São Paulo, 1980 a 1998. **Revista de Saúde Pública**. v. 37(2), p. 191 – 6. 2003

GOVAERT, T. M.; THIJS, C. T. M. C. N.; MASUREL, N.; SPRENGER, M. J. W.; DINANT, G. J.; KNOTTNERUS, J. A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. **JAMA**. v. 272, p. 1661-1665. 1994

GOLDFIELD, M.; BARTLEY, J. D.; PIZZUTI, W. e cols. Influenza in New Jersey in 1976: Isolations of influenza A/New Jersey/76 virus at Fort Dix. **J Infect Dis**. v. 136, p. 347-355. 1977.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T.J.; OSBORNE, B. A. **Kuby Immunology**. W. M. Freeman and Company, 4^a ed, EUA, 670 pp. 2000

HALL, W.J.; DOUGLAS, R.G.; HYDE, R.W. ET AL. Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. **Am Ver Respir Dis** 1976;113:141-147.

HINSHAW, V.S.; BEAN, W.J. Jr.; WEBSTER, R.G. et al. The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic relatedness of influenza viruses from man and swine. **Virology** 1978; 84:51-62.

HINSHAW, V.S.; WEBSTER, R.G.; BEAN, W.J. et al. The ecology of influenza viruses in ducks and analysis of influenza viruses with monoclonal antibodies. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis** 1981;3:155-164.

HOFFMAN, E.; STECH, J.; LENEVA, I. e cols. Characterization of the influenza A gene pool in avian species in Southern China : Was H6N1 a derivative or a precursor of H5N1? **Virology**. v. 74, p. 6301-6315, 2000.

ITO, T.; NELSON, J.; CONCEIRO, S. S. e cols. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potencial. **J Virol**. v. 72, p. 7367-7373, 1998.

- IVANOFISKY, D. Concerning the mosaic disease of the tobacco plant. St. Petersburg **Acad Imp Sci Bul.** v. 35. p. 67-70, 1892.
- KAWAOKA, Y.; KRAUSS, S.; WEBSTER, R. G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A virus in the 1957 and 1968 pandemics. **J Virol.** v. 63, p. 4603-4608, 1989.
- KAUSCHE, G. A.; ANKUCH, P.F.; HUSKA, H. Die Sichbarmachung von PF lanzlichem Virus in Ubermikroskop. **Naturwissenschaften.** v. 27, p. 292-299, 1939.
- KILBOURNE, E.D. Influenza virus genetics. **Prog Med Virol.** v. 5, p. 79-126. 1963.
- KRUG, R. M. The Influenza viruses. New York: **Plenum.** p. 89-152. 1989.
- LANGMUIR, A. D. The Surveillance of Communicable Diseases of National Importances. **New Engl. J. Med.** v. 268(4), p. 182-192, 1963.
- LIMA-COSTA ,M.F.; BARRETO, S.; GIATTI, L. e cols. Desigualdade social e saúde entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Cad. Saúde Pública,** v. 19, nº3, p.745-757, Jun. 2003.
- LUI, K.J.; KENDAL, A.P. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. **Am J Public Health.** v. 77, p. 712-716, 1987.
- MAYER, A. On the mosaic disease of tobacco. *Landwn VerSStnen.* v. 32, p. 451-467. 1886
- MENDES, E.V. Uma agenda para a saúde. São Paulo: Editora Hucitec, 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 3ª ed. Brasília. 2000.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Procedimentos para Vacinações.** 4ª ed. Brasília. 2001.
- MARGULIS, L. **Five Kingdoms: An Illustrated Guide to the Phyla of the Life on Earth,** 3ª ed. New York: WH Freeman, 1998.
- MORSE, S. S. Factors in the Emergence of Infectious Diseases. **Emerging Infectious Diseases.** v. 1(1), p. 7-15, 1995.
- MULDER, J.; MASUREL, N. Pre-epidemic antibody against 1957 strain of Asiatic influenza in serum of older people living in The Netherlands. **Lancet.** v.1, p. 810-814, 1958.
- Ministério da Saúde, 1997b. **Manual da AIH.** In: CD-ROM Movimento de Autorização de Internação Hospitalar – Diretório DOCS, Arquivo MANAIH.WRI. Brasília, Ministério da Saúde. 1997.

MURPHY, F.A.; FAUQUET, C. M.; BISHOP, D.H.L. e cols. Virus Taxonomy: **The Classification and Nomenclature of Viruses**. The Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Vienna: Springer- Verlag, 1995.

NAKAJIMA, K.; DESSELBERGER, U.; PALESE, P. Recent human influenza A (H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950. **Nature**. v. 274, p. 334-339, 1978.

NICHOL, K.L., NORDIN, J., MULLOOLY, J., LASK, R., FILLBRANDT, K., IWANE, M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among Elderly. **The New England Journal of Medicine**. v. 348(14), p. 1322-1332 2003.

NICHOL, K.L., MARGOLIS, K.L., WUORENMA, J., STERNBERG, T. V. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. **The New England Journal of Medicine**. v. 331, p. 778-784,1994.

NOBLE, G.R. Epidemiological and clinical aspects of influenza. In: Beare AS, ed. Basic and applied influenza research. Boca Raton, FL: **CRC Press**, p. 11-50. 1982.

PASTEUR, L. Méthode pour prévenir la rage après s morsure. **C R Acad Sci**. v. 101, p. 765-772, 1885.

PASTERNAK, J.; AMATO N.V. **Gripe Espanhola – A pior pandemia do século**. Ser Médico. V. (4), p. 44-6, 1998.

POTTER, C. W. Cronicle of influenza pandemics. In: NICHOLSON, K.G.; WEBETER, R.G.; HAY. A.J. (eds) **Textbook of Influenza**. 1998.

REED, W.; CARROLL, J.; AGRAMONTE, A.; LAZEAR, J. **Senate documents**. v. 66(822), p.156, 1901.

REVISTA PANAMERICANA DE SAÚDE PÚBLICA. Prevención y control de la influenza. v.12, nº 1 Washington, 2002.

RASKA, K. The epidemiological Surveillance Programme.Prha, **J. Hyg. Epidem**. v. 8, p. 137-168,1964.

ROTA, P. A.; ROCHA, E. P.; HARMON, M. W. e cols. Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza. **J Clin Microbiol**. v. 27, p. 1413-1416. 1989.

ROUQUAYROL, M. Z. e cols. **Epidemiologia & Saúde**. 6ª ed. MEDSI, 2003.

RÖTHM, C.; ZHOU, N.; SÜSS, J.; MACKENZIE, J. e cols. Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15: Criteria for deerminationof influenza A subtypes. **Virology**. v. 217, p. 508-516, 1996.

SAGER, M. A.; FRANKE, T. & INOUE, S. K. Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older person. **Archives of Internal Medicine**. v. 156, p. 645-652, 1996.

SCHOLTISSEK, C.; HINSHAW, V. S.; OLSEN, C. W. Influenza in pigs and their role as the intermediate host. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. **Textbook of Influenza**. Oxford: Blackwell Sciences, p.137-145, 1998.

SHOPE, R. E. Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology. **J Exp Med**. v. 54, p. 373-380. 1931.

SILVESTRE, J. A.; COSTA NETO, M. M. Abordagem do idoso em programas de saúde da família. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro. v.19(3), p. 839-847, 2003.

SIMONSEN, L.; CLARKE, M. J.; WILLIAMSON, G. D.; STRUOP, D. F.; ARDEN, N. H.; SCHONBERGER, L. B. The impact of influenza on mortality: Introducing a severity index. **Am J Public Health**. v. 87 (12), p. 1944-1950, 1997.

SIMONSEN, L.; REICHERT, T. A.; VIBOUD, C.; BLACKWELDER, W.C.; TAYLOR, R. J.; MILLER, M. A. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. **Arch Intern Med**. v.165, p. 265-272, 2005.

SMIRNOV, Y. A.; KUZNETSOVA, M. A.; KAVERIN, N. V. The genetic aspects of influenza virus filamentous particle formation. **Arch Virology**. v. 118, p. 279-284, 1991.

STEPHENSON, I. NICHOLSON, K. G. Influenza: vaccination and treatment. **Europe Respiratory Journal**. v. 17, p. 1282 – 1293, 2001.

SHIMAZAKI, M.E. A estruturação das redes de vigilância em saúde. 2005.

TEIXEIRA, C. F.; PAIM, J. S.; VILASBÔAS, A. L. SUS: Modelos assistenciais e vigilância da saúde. **Inf Epidemiol SUS**. V. 8, p. 7-26, 1998.

TEIXEIRA, C.F. O futuro da prevenção. Bahia: Casa da Qualidade Editora. 2001.

THACKER, S. B.; BERKELMAN, R. L. Public Health Surveillance in the United States. **Epidem. Rev**. v.10, p.164-190,1988.

TOBAR, F.; YALOUR, M. R. **Como fazer teses em saúde pública**. Editora Fiocruz.2002.

TONIOLO, N. J. A. **História da Gripe - A Influenza em todos os tempos e agora**.1ªed. 2001.

- TONIOLO, N. J. Dia de Vacinação do Idoso e Projeto Vigigripe: Conjunto de medidas interativas para a prevenção da influenza e suas complicações. Tese de Doutorado. 2001.
- VU, T.; FARISH, S.; JENKINS, M.; KELLY, H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. **Vaccine**. v. 20, p. 1831-1836, 2002.
- WEBSTER, R. G.; BEAN, W. J. JR. Genetics of influenza virus. **Annu Rev Genet**. v. 12, p. 415-431, 1978.
- WEBSTER, R. G.; BEAN, W. J.; GORMAN, O.T. e cols. Evolution and ecology of influenza A viruses. **Microbiol Rev**. v. 56, p.152-179, 1992.
- WEBSTER, R. G.; WALKER, E. J. **Scientific American**. v. 14, p. 46-49, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Influenza. Fact sheet nº 211. Revised March 2003.
- WRINGLEY, N. G. Electron microscopy of influenza virus. **Br Med Bull**. v. 35, p. 35-38.1979.
- YUEN, K. Y.; CHAN, P. K. S.; PEIRIS, M. e cols. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. **Lancet**. v. 351, p. 467-471, 1998.
- ZHOU, N. N.; SHORTRIDGE, K. F.; CLAAS, E. C. e cols. Rapid evolution of H5N1 influenza viruses in chickens in Hong Kong. **J Virol**. v. 73, p. 3366-3374, 1999.

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



Comitê de Ética em Pesquisa – CIAS
CENTRO INTEGRADO DE ATENÇÃO A SAÚDE
Unimed Vitória

Vitória, 28 de Junho de 2006

Ilmo(a) Sr(a) **Silvana Guasti**

Nesta

Prezado(a) Senhor(a),

Comunicamos que, em atenção à sua solicitação de desarquivamento, retomamos o processo de avaliação ética do Projeto de Pesquisa intitulado "**Efeitos da Vacina de Influenza na Morbidade e Mortalidade do Idoso no ES**" registrado neste CEP sob o número **07-2004**, assim como as respostas às pendências apresentadas, foram analisados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - CIAS e, após respondidas as pendências apontadas, o projeto foi considerado :

APROVADO

É parecer desse comitê que o referido projeto, adicionado às cartas de resposta às citadas pendências, atende aos aspectos da Resolução **CNS 196/96** e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

O primeiro relatório do investigador deverá ser enviado em 23 de Dezembro de 2005.

Atenciosamente,

Dr. Sergio Ragi Eis
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do CIAS
CRM-ES 4608