

Caderno 1

Influenza

INFLUENZA (gripe)

CID 10: J10 a J11

Características gerais

Descrição

A influenza ou gripe é uma infecção viral aguda do sistema respiratório, de elevada transmissibilidade e distribuição global. Um indivíduo pode contraí-la várias vezes ao longo da vida e, em geral, tem evolução autolimitada. Contudo, de acordo com a diversidade antigênica de seu agente etiológico, esta doença pode se apresentar de forma mais ou menos grave. Desse modo, na perspectiva da Saúde Pública, esta doença se constitui em distintos problemas que, apesar de interrelacionados, demandam abordagens específicas de vigilância e controle, dependendo da gravidade das manifestações clínicas e do potencial pandêmico, razão pela qual são apresentadas, a seguir, as principais características das síndromes gripais, cujos agentes circulam ou circularam mais recentemente.

Influenza sazonal

Classicamente, o quadro clínico da influenza sazonal tem início abrupto, com febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tosse seca, dor de garganta, mialgia, dor de cabeça e prostração, com evolução autolimitada, de poucos dias. Sua principal complicação são as pneumonias, responsáveis por um grande número de internações hospitalares no país. Os vírus da influenza apresentam variações antigênicas que resultam em alterações parciais da sua estrutura genética. Esse fenômeno propicia a ocorrência cíclica da doença na população, motivo de absenteísmo escolar e no trabalho, e uma grande sobrecarga de atendimento nos serviços de saúde. No Brasil, o padrão de sazonalidade varia entre as diversas regiões, sendo mais marcado naquelas que têm estações climáticas bem definidas, ocorrendo com maior frequência nos meses mais frios, em locais de clima temperado, ou no período chuvoso, em locais de clima tropical. A influenza sazonal pode manifestar-se por meio de surtos anuais de magnitude, gravidade e extensão variáveis. É também frequentemente confundida com outras viroses respiratórias, por isso o diagnóstico para confirmação geralmente é feito mediante exame laboratorial específico. Para efeito de vigilância epidemiológica, utiliza-se a abordagem de síndrome gripal.

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

Os vírus da influenza A e B possuem vários subtipos que sofrem contínuas mutações, surgindo novas cepas. Em geral, as novas cepas que passam a infectar humanos apresentam diferentes graus de distinção em relação àquelas até então circulantes, devido ao referido processo de mutação, possivelmente por meio da recombinação de genes entre cepas que infectam diferentes espécies animais. Quando isso acontece, o risco de produção de epidemias ou pandemias é muito elevado, em virtude da suscetibilidade das populações aos novos subtipos. A detecção de epizootias de influenza aviária de alta patogenicidade – vírus A(H5N1) –, principalmente em aves silvestres, na Ásia, África e Europa, teve repercussões para a economia dos países afetados e para a saúde humana. Em abril de 2009, foi decretada pandemia provocada pelo novo vírus da Influenza A(H1N1)2009 pandêmica, que está circulando em mais de 170 países, o que colocou em alerta a Saúde Pública mundial. Para o enfrentamento dessas situações, planos para as fases de contingência e de mitigação são elaborados e atualizados periodicamente, tanto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e suas regionais, quanto pelas autoridades de saúde envolvidas com a vigilância epidemiológica da influenza dos países atingidos ou sob risco de serem atingidos.

Sinonímia

Gripe, influenza humana sazonal, influenza humana pandêmica, influenza A(H1N1)2009 pandêmica, influenza aviária.

Agente etiológico

A doença é causada pelos vírus *Influenza*, da família Ortomixiviridae. São vírus com RNA de hélice única, que se subdividem em três tipos antígenicamente distintos: A, B e C.

Os vírus influenza A são mais suscetíveis a variações antigênicas, periodicamente sofrem alterações em sua estrutura genômica, contribuindo para a existência de diversos subtipos. São responsáveis pela ocorrência da maioria das epidemias de gripe. São classificados de acordo com os tipos de proteínas que se localizam em sua superfície, chamadas de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). A proteína H está associada à infecção das células do trato respiratório superior, onde o vírus se multiplica; enquanto a proteína N facilita a saída das partículas virais do interior das células infectadas. Nos vírus influenza A humanos, já foram caracterizados três subtipos de hemaglutinina imunologicamente distintos (H1, H2 e H3) e duas neuraminidasas (N1 e N2).

Os vírus influenza B sofrem menos variações antigênicas e, por isso, estão associados com epidemias mais localizadas. Os vírus influenza C são antígenicamente estáveis, provocam doença subclínica e não ocasionam epidemias, motivo pelo qual merecem menos destaque em saúde pública.

A nomenclatura dos vírus influenza definida pela OMS inclui, na seguinte ordem, o tipo de vírus influenza, a localização geográfica onde o vírus foi isolado pela primeira vez, o número da série que recebe no laboratório, o ano do isolamento. Quando for influenza do tipo A, a descrição dos antígenos de superfície do vírus, ou seja, da hemaglutinina e da neuraminidase, é apresentada entre parênteses, como, por exemplo, A/Sydney/5/97(H3N2).

Reservatório

Os reservatórios conhecidos na natureza são os seres humanos, os suínos, os equinos, as focas e as aves. As aves migratórias, principalmente as aquáticas e as silvestres, desempenham importante papel na disseminação natural da doença entre distintos pontos do globo terrestre. Em geral, a transmissão ocorre dentro da mesma espécie, exceto no porco, cujas células têm receptores para os vírus humanos e aviários. Os vírus influenza do tipo A infectam seres humanos, suínos, cavalos, mamíferos marinhos e aves; os do tipo B ocorrem exclusivamente em seres humanos; e os do tipo C, em seres humanos e suínos.

Modo de transmissão

Influenza sazonal

O modo de transmissão mais comum é a transmissão direta (pessoa a pessoa), por meio de pequenas gotículas de aerossol (>5 milimicras de diâmetro), expelidas pelo indivíduo infectado com o vírus influenza, a pessoas suscetíveis, ao falar, espirrar e tossir.

A infeciosidade é sempre inferida com base na excreção viral pelo trato respiratório superior, porém a relação entre excreção viral nasofaríngea e transmissão é incerta e pode variar, particularmente em função do nível de imunidade preexistente. Indivíduos adultos saudáveis infectados transmitem o vírus 24 a 48 horas antes do início de sintomas, porém a títulos muito mais baixos do que durante o período sintomático. Nesse período, o pico da excreção viral é observado nas primeiras 24 a 72 horas de doença e declina até níveis não detectáveis por volta do 5º dia. Pessoas com alto grau de imunodepressão podem excretar vírus por semanas ou meses. As crianças, comparadas aos adultos, também excretam vírus mais precocemente, por longos períodos e com maior carga viral.

Eventualmente, também pode ocorrer transmissão pelo ar, pela inalação de pequenas partículas residuais, que podem ser levadas a distâncias maiores que um metro.

Também há evidências de transmissão pelo modo indireto, por meio do contato com as secreções do doente. Nesse caso, as mãos são o principal veículo, ao propiciarem a introdução de partículas virais diretamente nas mucosas oral, nasal e ocular. A eficiência da transmissão por essas vias depende da carga viral, contaminante a fatores ambientais, como umidade e temperatura, e ao tempo transcorrido entre a contaminação e o contato com a superfície contaminada.

Apesar da transmissão inter-humana ser a mais comum, já foi documentada, para a influenza A(H1N1)2009 pandêmica, a transmissão direta do vírus, entre seres de espécies diferentes, especialmente a partir de aves e suínos para o homem.

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

Os vírus da influenza aviária estão presentes nas fezes, sangue e secreções respiratórias das aves infectadas. Desse modo, a contaminação humana, ainda que rara, pode ocorrer por meio da inalação dessas secreções (inclusive durante a limpeza e a manutenção nos aviários ou criadouros, sem os cuidados necessários de proteção) ou durante o abate ou manuseio de aves infectadas.

Até o momento, não foi evidenciada a transmissão pela ingestão de ovos ou pelo consumo de carnes congeladas ou cozidas de aves infectadas, bem como transmissão inter-humana (pessoa a pessoa).

Os dados disponíveis relacionados ao novo vírus da influenza A(H1N1)2009 pandêmica indicam que a transmissão é similar a influenza sazonal, sendo facilmente transmitida de pessoa a pessoa, por intermédio da tosse, espirros ou fala. A transmissão indireta também pode ocorrer ao tocar olhos, nariz e boca, após contato com superfícies contaminadas com o vírus.

Período de incubação

Influenza sazonal

Em geral de 1 a 4 dias.

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

Apesar da escassez de informação com fundamentação científica disponível, alguns estudos indicam que o período de incubação da influenza aviária é mais longo do que o período conhecido para outros tipos de influenza, variando de 2 a 8 dias.

Informações da OMS, a partir de dados produzidos por alguns países, indicam que, atualmente, o período de incubação relacionado ao novo vírus da influenza A(H1N1)2009 pandêmica, pode variar de 1 a 7 dias, sendo mais comum entre 1 a 4 dias.

Período de transmissibilidade

Influenza sazonal

Um indivíduo infectado pode transmitir o vírus desde 2 dias antes do início dos sintomas, até 5 dias após o início dos sintomas.

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

Até o presente momento não foi identificada transmissão inter-humana do vírus da influenza aviária H5N1, fundamentada cientificamente.

As informações preliminares dos casos de influenza A(H1N1)2009 pandêmica investigados até o momento indicam que, para o adulto, o período pode variar de 1 dia antes até o 7º dia após o início dos sintomas e, para menores de 12 anos, 1 dia antes até o 14º dia após o início dos sintomas.

Suscetibilidade e imunidade

Os vírus influenza acometem pessoas de todas as faixas etárias. Nos adultos saudáveis, a recuperação geralmente é rápida. Entretanto, complicações graves podem ocorrer em indivíduos pertencentes aos extremos etários, como os idosos e crianças menores de 2 anos, o que pode determinar elevados níveis de morbimortalidade.

A imunidade aos vírus da influenza resulta de infecção natural ou por meio de vacinação anterior com o vírus homólogo. Assim, um hospedeiro que tenha tido uma infecção com determinada cepa do vírus influenza terá pouca ou nenhuma imunidade a uma nova infecção com a cepa variante do mesmo vírus. Isso explica, em parte, a grande capacidade deste vírus em causar frequentes epidemias e a necessidade de atualização constante da composição da vacina com as cepas circulantes.

Aspectos clínicos e laboratoriais

Manifestações clínicas

Influenza sazonal

Clinicamente, a doença inicia-se com a instalação abrupta de febre alta, em geral acima de 38°C, seguida de mialgia, dor de garganta, prostração, cefaleia e tosse seca. A febre é, sem dúvida, o sintoma mais importante e perdura em torno de 3 dias. Os sintomas sistêmicos são muito intensos nos primeiros dias da doença. Com a sua progressão, os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantêm-se em geral por 3 a 4 dias, após o desaparecimento da febre. É comum a queixa de garganta seca, rouquidão, tosse seca e queimação retro-esternal ao tossir, bem como pele quente e úmida, olhos hiperemiados e lacrimejantes. Há hiperemia das mucosas, com aumento de secreção nasal hialina. O quadro clínico em adultos saudáveis pode variar de intensidade. Nas crianças, a temperatura pode atingir níveis mais altos, sendo comum o achado de aumento dos linfonodos cervicais. Quadros de bronquite ou bronquiolite, além de sintomas gastrointestinais, também podem fazer parte da apresentação clínica em crianças. Os idosos quase sempre apresentam-se febris, às vezes sem outros sintomas, mas em geral a temperatura não atinge níveis tão altos.

As situações reconhecidas de risco incluem doença pulmonar crônica (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC), cardiopatias (insuficiência cardíaca crônica), doença metabólica crônica (diabetes, por exemplo), imunodeficiência ou imunodepressão, gravidez, doença crônica renal e hemoglobinopatias. As complicações são mais comuns em idosos e indivíduos vulneráveis. As mais frequentes são as pneumonias bacterianas secundárias, sendo geralmente provocadas pelos seguintes agentes: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* e *Haemophilus influenzae*. Uma complicação incomum, e muito grave, é a pneumonia viral primária pelo vírus da influenza. Nos imunocomprometidos, o quadro clínico é geralmente mais arrastado e, muitas vezes, mais grave. Gestantes com quadro de influenza no segundo ou terceiro trimestre da gravidez estão mais propensas à internação hospitalar.

Dentre as complicações não pulmonares em crianças, destaca-se a síndrome de Reye, que também está associada aos quadros de varicela. Esta síndrome caracteriza-se por encefalopatia e degeneração gordurosa do fígado, após o uso do ácido acetil salicílico, na vigência de um desses quadros virais. Recomenda-se, portanto, que não sejam utilizados medicamentos do tipo ácido acetil salicílico, em crianças com síndrome gripal ou varicela.

Outras complicações incluem miosite, miocardite, pericardite, síndrome do choque tóxico, síndrome de Guillain-Barré e, mais raramente, encefalite e mielite transversa.

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

A descrição dos poucos casos de pacientes hospitalizados infectados por influenza A(H1N1)2009 pandêmica, em alguns países (ex.: Tailândia, Vietnã, Indonésia), revela que as ma-

nifestações iniciais são febre alta (>38°C), acompanhada de tosse, dor de garganta e sintomas do trato respiratório inferior. Há relato da presença de diarreia, vômitos, dor abdominal, dor pleurítica e sangramento do nariz e gengiva. Embora rara, pode ocorrer também conjuntivite. Além disso, já foram identificados dois pacientes com doença encefalopática e diarreia, sem sintomas respiratórios. Tem sido observado o desenvolvimento de manifestações respiratórias baixas, no início da doença, com dispneia em média 5 dias após o início dos sintomas (variando de 1 a 16 dias), sibilos inspiratórios e escarro (frequentemente hemoptóico).

A evolução para insuficiência respiratória aguda (IRA) é comum e tem sido associada a infiltrado pulmonar com aparência de vidro fosco, difuso e bilateral, evoluindo, em média, 6 dias (intervalo de 4 a 13 dias) após os sintomas iniciais.

É frequente a constatação clínica de pneumonia viral primária, em praticamente todos os pacientes. Em geral, as alterações radiológicas surgem, em média, 7 dias após o início dos sintomas (intervalo de 3 a 17 dias) e incluem: infiltrado pulmonar localizado multifocal ou difuso; infiltrado intersticial e consolidação lobular ou segmentar, com broncograma aéreo. O derrame pleural é incomum.

Falência de múltiplos órgãos com sinais de insuficiência renal e comprometimento cardíaco (dilatação e taquiarritmias supraventriculares) tem sido habitual. Outras complicações identificadas são: pneumonia associada ao ventilador, hemorragia pulmonar, pneumotórax, pancitopenia, síndrome de Reye e sepsis sem bacteremia documentada.

Os achados laboratoriais mais presentes são: leucopenia com linfocitopenia, trombocitopenia e aumento de transaminases de leve a moderada. Pode ocorrer ainda hiperglicemia e aumento de creatinina. É importante realizar o monitoramento clínico para detecção do agravamento dos quadros.

A presença das seguintes comorbidades, considerando o vírus influenza, contribui para uma evolução desfavorável: idade >60 anos, gravidez, diabetes *mellitus*, doença pulmonar crônica (DPOC, asma; fibrose cística), doença cardiovascular (insuficiência cardíaca congestiva), doença hepática, insuficiência renal crônica, imunossupressão (uso de drogas; HIV; transplantados), portadores de doenças hematológicas e uso crônico de ácido acetil-salicílico.

O quadro, na maioria dos casos de influenza A(H1N1)2009 pandêmica, é benigno e autolimitado, clinicamente moderado, caracterizado por febre, tosse, coriza, dor de cabeça e mal-estar. No entanto, tem-se observado uma proporção de pacientes que apresentam a forma grave, com importante acometimento pulmonar, que pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, principalmente em grupos de risco já conhecidos para complicações para influenza sazonal. Cerca de 90% dos pacientes apresentam início abrupto, com febre alta, em geral acima de 38°C, seguida de mialgia, dor de garganta, rinorreia, artralgias, prostração, dor de cabeça e tosse seca. Diarreia, vômitos e fadiga podem estar presentes. Atualmente, os casos que apresentam febre alta (>38°C), tosse e dispneia são classificados como síndrome respiratória aguda grave, devendo ser cuidadosamente avaliados.

Desde 16 de julho de 2009, após a declaração de transmissão sustentada, o Ministério da Saúde, em articulação com as secretarias de saúde dos estados e municípios, realiza a vigilância epidemiológica de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e de surtos por síndrome gripal, com os objetivos de melhorar o conhecimento do comportamento epidemiológico da doença e de reduzir a ocorrência de formas graves e óbitos.

Diagnóstico diferencial

As características clínicas não são específicas e podem ser similares àquelas causadas por outros vírus respiratórios, que também ocorrem sob a forma de surtos e, eventualmente, circulam ao mesmo tempo, tais como rinovírus, vírus parainfluenza, vírus respiratório sincicial, adenovírus e coronavírus. Apesar dos sintomas sistêmicos serem mais intensos na influenza que nas demais infecções virais, cursam com quadro clínico semelhante, daí a denominação de síndrome gripal. O diagnóstico diferencial, apenas pela clínica, pode se tornar difícil.

Diagnóstico laboratorial

Os procedimentos apropriados de coleta, transporte, processamento e armazenamento de espécimes são de fundamental importância no diagnóstico da infecção viral, sendo que pode haver particularidades para cada etapa descrita, ao considerar a influenza sazonal e a influenza pandêmica, ou com potencial para desencadear uma pandemia.

De uma forma geral, o espécime preferencial para o diagnóstico laboratorial é a secreção da nasofaringe (SNF). Considerando influenza sazonal, esse período é até o 5º dia a partir do início dos sintomas; enquanto que para novos vírus ou novos subtipos virais em processos pandêmicos, ele pode ser estendido até o 7º dia (mas em ambos os casos, preferencialmente, até o 3º dia).

Influenza sazonal

O diagnóstico laboratorial relacionado à pesquisa de vírus da influenza sazonal está inserido em uma rede de vigilância epidemiológica da influenza sazonal, baseada na estratégia de vigilância sentinela. A partir das unidades de saúde que integram essa rede, são coletadas, em média, 5 amostras de secreção de nasofaringe por semana epidemiológica (amostra de conveniência), que são submetidas ao teste da imunofluorescência indireta (IFI). A IFI é realizada nos laboratórios estaduais onde a vigilância da influenza está implantada, utilizando-se um painel de soros que detecta, além da influenza, outros vírus respiratórios de interesse (vírus respiratório sincicial, parainfluenza e adenovírus). O isolamento viral e as técnicas de biologia molecular são realizados nos três laboratórios de referência (Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Fiocruz/MS e Instituto Adolfo Lutz/SES/SP), que também procedem à caracterização antigênica e genômica dos vírus da influenza isolados. Uma caracterização complementar para influenza de amostras enviadas pelos laboratórios de referência e nacional é realizada no CDC, Centro Colaborador da OMS para as Américas (Anexo A).

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

Os agentes infecciosos prioritários para investigação etiológica são os vírus influenza e os agentes etiológicos responsáveis por quadros de pneumonia bacteriana. As amostras de secreções respiratórias devem ser coletadas preferencialmente no 3º dia após o início dos sintomas e, no máximo, até o 7º dia.

- A técnica de diagnóstico preconizada pela OMS para confirmação laboratorial do novo vírus da influenza A(H1N1)2009 pandêmica é o RT-PCR.
- Não é recomendada a metodologia de imunofluorescência indireta (IFI) para detecção desse novo subtipo de influenza A(H1N1)2009 pandêmica, no momento atual.
- O processamento das amostras de secreção respiratória de casos suspeitos para o diagnóstico de infecção pelo novo vírus da influenza A(H1N1)2009 pandêmica será realizado exclusivamente pelos Laboratórios de Referência (LR): Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP), em São Paulo; Instituto Evandro Chagas (IEC/PA), no Pará; Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ), no Rio de Janeiro.
- Considerando as normas de biossegurança vigentes no país e as recomendações da OMS, o Ministério da Saúde reitera que a coleta de amostras de material humano seja realizada rigorosamente dentro das normas de biossegurança preconizadas para essa situação.
- Os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) poderão processar amostras de sangue ou outras amostras clínicas que não sejam do trato respiratório para subsidiar o diagnóstico diferencial, conforme as hipóteses diagnósticas elencadas no hospital de referência e desde que façam parte da lista de exames próprios dessa rede de laboratórios, adotando-se as medidas de biossegurança preconizadas para cada situação.
- O exame laboratorial para diagnóstico específico da nova influenza A(H1N1)2009 pandêmica somente está indicado para processamento de amostras de casos de doença respiratória aguda grave e de casos de surtos de síndrome gripal em comunidades fechadas, segundo orientação da vigilância epidemiológica.

Indicação para a coleta de amostras no indivíduo doente

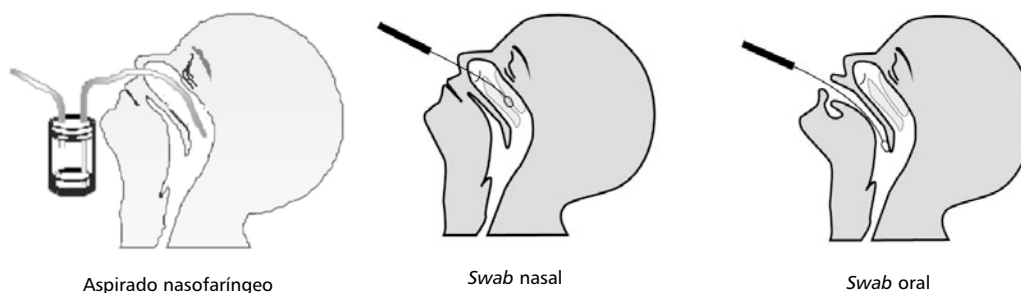
Diante de um caso suspeito de doença respiratória aguda grave (apresentando ou não fator de risco para complicações), poderão ser coletadas amostras clínicas de:

- **secreção nasofaríngea** – para detecção de vírus influenza;
- **sangue para hemocultura** – para realização de pesquisa de agentes microbianos e avaliação da resistência antimicrobiana;
- **outras amostras clínicas** – serão utilizadas apenas para monitoramento da evolução clínica do paciente e/ou para realização de diagnóstico diferencial, conforme hipóteses elencadas pelo médico do hospital de referência e as evidências geradas pela investigação epidemiológica.

Técnica para a coleta

- Preferencialmente, utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe com frasco coletor de secreção, pois a amostra obtida por essa técnica pode concentrar maior número de células.
- Na impossibilidade de utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe, como alternativa, poderá ser utilizada a técnica de *swab* combinado de nasofaringe e orofaringe, exclusivamente com *swab* de rayon.
- Não deverá ser utilizado *swab* de algodão, pois o mesmo interfere nas metodologias moleculares utilizadas.
- As amostras de secreção respiratória coletadas devem ser mantidas em temperatura adequada de refrigeração (4° a 8°C) e encaminhadas aos Lacen, no mesmo dia da coleta.
- Efetuar a coleta de duas amostras de sangue para sorologia, sendo uma na fase aguda e outra na fase convalescente (15 dias após o início dos sintomas). Uma vez obtido o soro, eles deve ser congelado a -20°C e encaminhado ao Lacen, onde será submetido à análise para outros possíveis agentes etiológicos (Figura 1).

Figura 1. Técnicas para a coleta de aspirado nasofaríngeo e *swab* combinado



Acondicionamento, transporte e envio de amostras para diagnóstico

Todas as unidades coletoras (unidades de saúde) deverão encaminhar as amostras ao Lacen de seu estado ou Distrito Federal, acompanhadas da ficha epidemiológica devidamente preenchida.

As amostras deverão ser colocadas em caixas (térmicas) de paredes rígidas, que mantenham a temperatura adequada de refrigeração (de 4° a 8°C), até a chegada ao Lacen.

O Lacen deverá acondicionar a amostra em caixas específicas para transporte de substâncias infecciosas, preferencialmente em gelo seco. Na impossibilidade de obter gelo seco, a amostra poderá ser congelada a -70°C e encaminhada em gelo reciclável.

O envio e a comunicação com a informação do “número de conhecimento aéreo” devem ser imediatos para o respectivo laboratório de referência. O transporte deve obedecer as Normas da Associação Internacional de Transporte Aéreo (IATA).

Indicação para a coleta de amostras em situação de óbito

Recomendada **apenas nos locais onde seja viável a realização das técnicas de coleta de amostras**, para diagnóstico *post-mortem* de casos de doença respiratória aguda grave sem diagnóstico etiológico prévio, em situações especiais indicadas pela vigilância epidemiológica.

Os ácidos nucleicos virais podem ser detectados em diversos tecidos, principalmente de brônquios e pulmões, que constituem espécimes de escolha para o diagnóstico laboratorial de vírus influenza pela técnica de transcrição reversa, associada à reação em cadeia, mediada pela polimerase (RT-PCR). No entanto, considerando a principal infecção secundária à influenza, foram contempladas neste item orientações para coleta de amostras para o diagnóstico bacteriano diferencial, bem como para o diagnóstico histopatológico.

Coleta dos espécimes teciduais

Devem ser coletados, no mínimo, 8 fragmentos de cada tecido com dimensões aproximadas de 1 a 3cm. Amostras de outros sítios das vias aéreas também podem ser submetidas a culturas e a ensaios moleculares. Colocar, em recipientes separados e devidamente identificados, as amostras coletadas de órgãos diferentes.

Pontos anatômicos de coleta de amostras

- Da região central dos brônquios (hilar), dos brônquios direito e esquerdo e da traqueia proximal e distal;
- do parênquima pulmonar direito e esquerdo;
- das tonsilas e mucosa nasal;
- de pacientes com suspeita de miocardites, encefalites e rabdomiólise, podem ser coletados fragmentos do miocárdio (ventrículo direito e esquerdo), do SNC (córtex cerebral, gânglios basais, ponte, medula e cerebelo); e do músculo esquelético, respectivamente;
- espécimes de qualquer outro órgão, mostrando aparente alteração macroscópica, podem ser encaminhados para investigação da etiologia viral.

Acondicionamento das amostras

Para diagnóstico viral

- As amostras frescas coletadas de diferentes sítios das vias respiratórias ou de qualquer outra localização anatômica devem ser acondicionadas individualmente, em recipientes estéreis, e imersas em meio de transporte viral ou solução salina tamponada (PBS pH 7.2), suplementadas com antibióticos.
- Imediatamente após a coleta, os espécimes, identificados com sua origem tecidual, devem ser congelados e transportados em gelo seco.

Para diagnóstico diferencial bacteriano

- As amostras frescas coletadas de diferentes sítios das vias respiratórias ou de qualquer outra localização anatômica devem ser acondicionadas individualmente, em recipientes estéreis, e imersas em solução salina tamponada (PBS pH 7.2), sem antibióticos.
- Imediatamente após a coleta, os espécimes, identificados com sua origem tecidual, devem ser mantidos e transportados sob refrigeração (4°C) ao laboratório para diagnóstico.

Para diagnóstico histopatológico

- A coleta de amostras para realização do diagnóstico histopatológico deve ser feita observando-se os protocolos em vigência nos serviços locais de patologia.
- Acondicionar as amostras em frasco de vidro, com boca larga, com formalina tamponada a 10%.
- Utilizar parafina sem compostos adicionais (por exemplo: cera de abelha, cera de carnaúba, etc.), no processo de parafinação dos fragmentos.

Envio de amostras e documentação necessária

- Resumo do histórico clínico.
- Cópia do laudo preliminar ou conclusivo da necropsia.
- Cópia de qualquer resultado laboratorial pertinente.
- Ficha completa de identificação do indivíduo, com o endereço para envio do resultado laboratorial.

Tratamento**Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico**

O antiviral oseltamivir indicado deve ser utilizado em, no máximo, até 48 horas a partir da data de início dos sintomas, observando-se as recomendações do fabricante constantes na bula do medicamento. Como em toda prescrição terapêutica, atentar para as interações medicamentosas, as contra-indicações formais e os efeitos colaterais. Este tipo de medicamento pode ainda induzir resistência aos vírus influenza, se utilizado de forma indiscriminada. Segundo a orientação do fabricante, o oseltamivir deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto. São elegíveis para tratamento:

- indivíduos com doença respiratória aguda grave e seus contatos próximos, que também apresentem doença respiratória aguda grave;
- indivíduos com síndrome gripal que apresentam fator de risco para as complicações de influenza requerem – obrigatoriamente – avaliação e monitoramento clínico constante de seu médico assistente, para indicação ou não do tratamento com oseltamivir, além da adoção de todas as demais medidas terapêuticas.

Dosagem recomendada

A dose recomendada é de 75mg, 2 vezes ao dia, por 5 dias, para adultos. Para crianças acima de 1 ano de idade e menor que 12 anos, com menos de 40kg, as doses variam de acordo com o peso, conforme especificação da Tabela 1, durante 5 dias.

Tabela 1. Dosagem de oseltamivir recomendada por peso e frequência diária

Peso	Dose	Frequência
Menos de 15kg	30mg	2 vezes ao dia
De 15 a 23kg	45mg	2 vezes ao dia
De 23 a 40kg	60mg	2 vezes ao dia
Acima de 40kg	75mg	2 vezes ao dia

Quimioprofilaxia

Está absolutamente contra-indicado o uso do oseltamivir para quimioprofilaxia em larga escala. O uso desse medicamento para profilaxia está indicado **apenas** nas seguintes situações:

- em profissionais de laboratório que tenham manipulado amostras clínicas que contenham a nova influenza A(H1N1)2009 pandêmica, sem o uso de equipamento de proteção individual (EPI) ou que utilizaram de maneira inadequada;
- em trabalhadores de saúde que estiveram envolvidos na realização de procedimentos invasivos (geradores de aerossóis) ou na manipulação de secreções de um caso suspeito ou confirmado de infecção pela nova cepa da influenza A(H1N1)2009 pandêmica, sem o uso de EPI ou que utilizaram de maneira inadequada.

Dosagem recomendada – 75mg, 1 vez ao dia, por 10 dias.

Informações adicionais

Os pacientes que desenvolvem efeitos colaterais gastrointestinais graves podem reduzir a absorção oral do oseltamivir. Porém, atualmente, não há nenhuma evidência científica para sugerir o aumento da dose ou do tempo de utilização do antiviral, nessa situação.

Para os pacientes que vomitam até 1 hora após a ingestão do medicamento, pode ser administrada uma dose adicional, conforme esquema anterior.

Tão importante quanto o tratamento específico para a doença respiratória aguda grave é a adoção oportuna de todas as medidas de suporte clínico ao paciente, segundo avaliação médica de cada caso, além do uso de medidas não farmacológicas. Importante:

- Se for afastado o diagnóstico de infecção por qualquer vírus influenza, suspender a administração do oseltamivir.
- Na ficha de notificação, atualizar ou incluir, no campo “informações adicionais”, as atualizações sobre data de início do tratamento com oseltamivir e as medidas complementares adotadas.
- A notificação de eventos adversos ao medicamento deve ser feita à Anvisa, por meio do endereço eletrônico anvisa@saude.gov.br. Maiores informações acessar www.anvisa.gov.br.

Para os casos de infecção humana por influenza aviária A(H5N1), é indicado o antiviral oseltamivir para o tratamento de caso suspeito, provável ou confirmado, mesmo sem confirmação laboratorial, com idade igual ou superior a 1 ano, em, no máximo, 48 horas a partir início dos sintomas (ver *Definição de caso*). É indicado também o antiviral como quimioprofilaxia para indivíduo considerado com alto risco de exposição (descrito a seguir), com idade igual ou superior a 1 ano, em, no máximo, 48 horas após a exposição.

Alto risco de exposição

- Contato (domiciliar ou familiar) de um caso confirmado ou suspeito de infecção por A(H5N1).
- Exposição não protegida a aves infectadas e/ou implicadas na transmissão do vírus A(H5N1) para seres humanos (ou a seus subprodutos, como consumo de sangue).
- Exposição não protegida de pessoal de laboratório a amostras clínicas que contenham o novo subtipo viral.
- Exposição prolongada a aves infectadas em espaços confinados.
- Trabalhador de saúde envolvido na realização de procedimentos invasivos (geradores de aerossóis) ou manipulação de secreções de um caso suspeito ou confirmado de infecção por A(H5N1), sem ou com EPI inadequado.
- Manipulação de animais doentes ou descontaminação de ambientes (incluindo os locais destinados a descarte de carcaças), sem uso de EPI apropriado.

Nota: Quando ocorrer suspeita de eventos adversos ao medicamento oseltamivir, a notificação deve ser feita à Anvisa, usando a ficha de farmacovigilância, acessando o site anvisa@saude.gov.br.

Aspectos epidemiológicos

A gripe ocorre mundialmente, como surto localizado ou regional, em epidemias e também como devastadoras pandemias.

O potencial pandêmico da influenza reveste-se de grande importância. Durante o século passado, ocorreram três importantes pandemias de influenza: “Gripe Espanhola” entre os anos 1918 a 1920; a “Gripe Asiática”, entre 1957 a 1960 e a de Hong Kong, entre 1968 a 1972. Destaca-se ainda a ocorrência de uma pandemia em 1977-78, chamada “Gripe Russa”, que afetou principalmente crianças e adolescentes.

Com os modernos meios de transporte, a propagação do vírus da influenza tornou-se muito rápida. Hoje, o mesmo vírus pode circular, ao mesmo tempo, em várias partes do mundo, causando epidemias quase simultâneas.

Em anos epidêmicos, a taxa de ataque na comunidade atinge aproximadamente 15%, sendo ao redor de 2%, em anos não epidêmicos. Em comunidades fechadas, esse número sobe para 40% a 70%, sendo que a taxa de ataque secundária situa-se ao redor de 30%. Tanto a morbidade quanto a mortalidade, devido à influenza e suas complicações, podem variar ano a ano, dependendo de fatores, como as cepas circulantes, o grau de imunidade da população geral e da população mais suscetível.

Destaca-se ainda a ocorrência de transmissão direta do vírus influenza aviária de alta patogenicidade A(H5N1) ao homem, gerando surtos de elevada letalidade. Esse fenômeno foi detectado pela primeira vez em 1997, em Hong Kong, quando 18 pessoas foram afetadas, das quais 6 morreram (letalidade 33,3%). Novos episódios ocorreram em períodos mais recentes. No período compreendido entre dezembro de 2003 a março de 2009, foram confirmados 413 casos de infecção humana por essa cepa em quinze países, localizados no Sudeste Asiático, dos quais 256 (62%) evoluíram para óbito. Esse processo de transmissão se deu em meio a uma epizootia de influenza aviária de alta patogenicidade, em países do Sudeste Asiático, em proporções e extensão geográfica inusitadas.

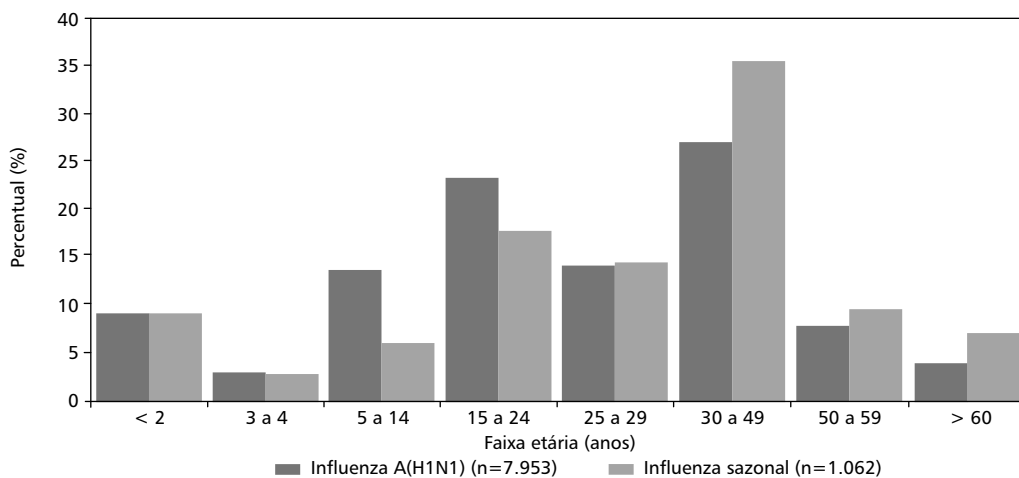
No Brasil, até o momento, não há casos de influenza aviária pela cepa A(H5N1). Para influenza sazonal, os dados oriundos do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Influenza (Sivep_Gripe) demonstraram que, para o ano 2008, do total de atendimentos nas unidades sentinelas, 9,5% apresentaram síndrome gripal (438.732/4.620.160). A maior concentração dos casos é em crianças, na faixa etária de 0 a 4 anos (43,3%), seguida da faixa de 5 a 14 anos (22,9%) e de 15 a 24 anos (10,9%). As demais faixas contribuíram com 22,8%. Nesse período, foram analisadas 6.317 amostras de secreção nasofaríngea com identificação de vírus respiratórios, em 1.207 (19,1%) amostras. Dessas, 310 (25,7%) amostras foram positivas para influenza, das quais 183 (59%) influenza A e 127 (41%) influenza B. As cepas dos vírus influenza A identificados, no ano de 2008, foram: A/Austria/404287/2008 (H1N1), A/England/557/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007(H3N2), A/Brisbane/59/2007 (H1N1); dos vírus influenza B foram: B/Maracay/FLU9870/2008, B/Florida/04/2006, B/Florida/03/2006, B/Malaysia/2506/2004, B/Wisconsin/23/2008, B/Washington/12/2008, B/Ohio/01/2005. Os demais vírus respiratórios identificados foram: Parainfluenza 1, 2 e 3 (35,1%), Vírus Respiratório Sincicial (28,7%) e Adenovírus (10,5%).

No que se refere à influenza pelo novo vírus tipo A(H1N1), o Brasil foi atingido pela atual pandemia e até a semana epidemiológica 35 de 2009 já foram registrados 16.344 casos confirmados. Destes, 9.015 eram casos confirmados de SRAG c/ influenza, sendo 7953 (88,3%) correspondendo a SRAG associada à influenza A(H1N1)2009 pandêmica. Nesta semana ocorreram um total de 820 óbitos secundários a influenza (H1N1+Sazonal), sendo 742 (90,5%) atribuídos a influenza A(H1N1)2009 pandêmica. A mediana de idade dos casos confirmados de SRAG é de 26 anos (intervalo de <1 a 99). Segundo a faixa etária, a maior proporção de casos está concentrada no intervalo de 15 a 49 anos de idade (Gráfico 1). Até a semana 35, ocorreram 742 óbitos, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 0,39 por 100 mil habitantes. Tem-se observado maior concentração de óbitos de pacientes com SRAG pelo novo vírus da influenza A(H1N1)2009 pandêmica em pacientes que possuem as seguintes condições: as doenças respiratórias, as cardiopatias, doenças metabólicas, imunodepressão, extremos de idade (menores de 2 anos e acima de 60 anos). Gestantes também tem apresentado uma maior concentração de óbitos.

O Gráfico 2 apresenta a distribuição de casos de SRAG classificados em influenza A(H1N1), sazonal, casos em investigação e casos descartados, entre as semana epidemiológica 16 e 33.

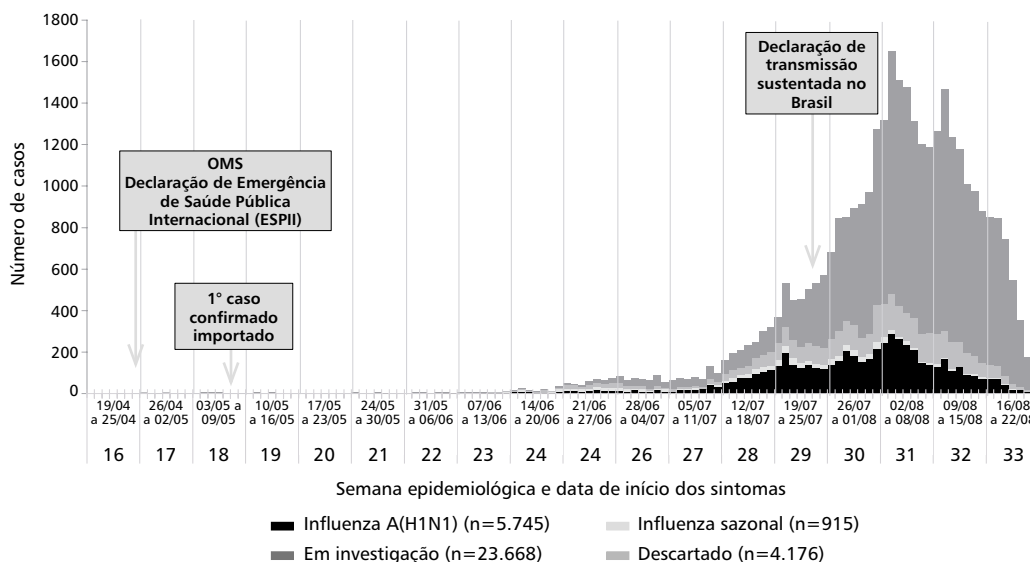
Para informações mais atualizadas, recomenda-se acessar o boletim epidemiológico disponível no site do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br/svs.

Gráfico 1. Distribuição por faixa etária entre casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com influenza, até a semana epidemiológica 35. Brasil, 2009



Fonte: SVS/MS

Gráfico 2. Distribuição dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por classificação. Brasil, semana epidemiológica 16 a 33 de 2009



Fonte: SVS/MS

Vigilância epidemiológica

A vigilância epidemiológica da influenza é realizada em diversos países do mundo. Surgiu em 1947, voltada inicialmente para a identificação da circulação dos vírus influenza, com a incorporação, posteriormente, do monitoramento das cargas de morbidade e mortalidade por essa doença. Essa rede mundial é composta por 112 laboratórios, em 83 países, coordenados por quatro laboratórios de referência localizados na Inglaterra, Estados Unidos da América, Austrália e Japão, vinculados à OMS.

Objetivos

- Monitorar as cepas dos vírus influenza que circulam nas regiões brasileiras.
- Avaliar o impacto da vacinação contra a doença.
- Acompanhar a tendência da morbidade e da mortalidade associadas à doença.

- Responder a situações inusitadas
- Detectar e oferecer resposta rápida à circulação de novos subtipos que poderiam estar relacionados à pandemia de influenza.
- Produzir e disseminar informações epidemiológicas.

Definição de caso

Influenza sazonal

Definição de caso de síndrome gripal

Esta síndrome (que na literatura internacional corresponde ao termo influenza *like illness* – ILI - ou “*flu-like*”) caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas respiratórios de origem infecciosa, decorrentes do comprometimento das vias aéreas superiores e/ou inferiores.

Para efeito da vigilância da influenza, síndrome gripal é definida como:

- **Suspeito** – indivíduo com doença aguda (com duração máxima de 5 dias), apresentando febre (ainda que referida) e tosse ou dor de garganta, na ausência de outros diagnósticos. Abrange as seguintes infecções respiratórias agudas, com seus respectivos CID: J00 (todos); Nasofaringite aguda (resfriado comum); J02.9 Faringite Aguda não especificada; J03.9 Amigdalite aguda não especificada; J04.0 Laringite aguda; J04.1 Traqueíte aguda; J04.2 Laringotraqueíte aguda; J06 (todos) Infecção aguda das vias aéreas superiores e não especificadas; J10 (todos) Influenza devido a vírus influenza identificado; e J11 (todos) Influenza devido a vírus influenza não identificado.
- **Confirmado** – quando for identificado, através de exame laboratorial, o vírus da influenza; ou confirmação por vínculo epidemiológico.
- **Descartado** – quando o resultado do exame for negativo, em amostra adequadamente colhida e transportada, ou quando for identificado laboratorialmente outro agente etiológico, que não o vírus da influenza.

Definição de surtos de influenza sazonal

- **Surto em comunidade fechada ou semi-fechada** (por ex., asilos e clínicas de repouso, creches, unidades prisionais ou correccionais, população albergada, dormitórios coletivos, bases militares) – considerar como surto quando houver a existência de pelo menos 3 casos ou óbitos suspeitos ou confirmados, no período de até 72 horas.
- **Surto em ambiente hospitalar** – ocorrência de pelo menos 3 casos ou óbitos epidemiologicamente relacionados de síndrome gripal ou casos ou óbitos confirmados de influenza, em uma determinada unidade (enfermaria, UTI, etc.), cujos primeiros sintomas tenham ocorrido 72 horas após a admissão.
- **Surto comunitário** – corresponde à disseminação da infecção na comunidade. Como é a expressão epidemiológica característica da influenza sazonal, ou seja, espera-se que anualmente ocorram surtos da doença em períodos do ano, que variam de acordo com as características climáticas locais. A notificação e a investigação desses surtos só são indicadas se houver indícios de que estejam se manifestando com gravidade não usual, traduzida em elevadas taxas de internação e/ou óbitos, comparativamente aos mesmos períodos de anos anteriores.

Coleta de amostras clínicas em situação de surto

As amostras de secreção nasofaríngea devem, nesse caso, ser coletadas preferencialmente até o 3º dia após o início dos sintomas. Eventualmente, esse período poderá ser ampliado até, no máximo, 7 dias após o início dos sintomas.

Devem ser coletadas amostras clínicas de no máximo 3 casos de SG que estiverem até o 7º dia de início dos sintomas (preferencialmente até o 3º dia). Sugere-se que a coleta seja feita em casos situados em distintos pontos da mesma cadeia de transmissão (Anexo A).

Em situações de surto, sugere-se que as coletas de amostras clínicas sejam realizadas na unidade de saúde mais próxima ou dentro do próprio ambiente, se houver condições de minimizar a transmissão do agente infeccioso durante o procedimento.

Critério de confirmação de surto de SG

Resultado positivo para vírus influenza em, pelo menos, 1 das 3 amostras coletadas. Nessa situação, todos os demais casos suspeitos relacionados ao surto, ou seja, integrantes da mesma cadeia de transmissão, deverão ser confirmados por vínculo (critério clínico-epidemiológico).

Critério de descarte de surto de SG

Resultado negativo para vírus influenza nas amostras coletadas. Nessa situação, todos os demais casos de SG relacionados ao surto (ou seja, integrantes da mesma cadeia de transmissão) deverão ser descartados por vínculo (critério clínico-epidemiológico).

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

- **Caso suspeito de infecção humana pelo vírus A(H5N1)** – indivíduo com febre elevada (>38°C), acompanhada de tosse OU dor de garganta OU dispneia E com a seguinte história de exposição, nos últimos 10 dias: contato próximo (até um metro) com caso humano suspeito, provável ou confirmado de infecção por A(H5N1); exposição a aves domésticas ou selvagens (matar, depenar, tratar ou preparar para consumo) ou a ambientes contaminados com fezes desses animais, em área com suspeita ou confirmação de infecção animal ou humana por A(H5N1), nos últimos 30 dias; ingestão de alimentos crus ou mal cozidos derivados de aves em área com suspeita ou confirmação de infecção animal ou humana por A(H5N1), nos últimos 30 dias; contato próximo com qualquer outro animal (por exemplo, gato ou porco) com infecção confirmada por A(H5N1); manuseio, em laboratório ou outro local, de amostras clínicas de casos humanos ou de aves suspeitas de conter o vírus A(H5N1).
- **Caso provável de infecção humana pelo vírus A(H5N1)** – caso suspeito que apresente um dos seguintes critérios adicionais: infiltrado ou outra evidência radiológica de pneumonia + evidência de insuficiência respiratória aguda (hipoxemia ou taquipneia grave); confirmação laboratorial de infecção por vírus da influenza A, porém sem resultados laboratoriais conclusivos quanto à infecção por A(H5N1); óbito por doença respiratória aguda não explicada em indivíduo que tenha vínculo epidemiológico (de tempo, local ou exposição) a um outro caso provável ou confirmado de infecção por A(H5N1).
- **Caso confirmado de infecção humana pelo vírus A(H5N1)** – caso suspeito ou provável com um dos seguintes resultados laboratoriais positivos, realizados em um dos laboratórios de referência para o diagnóstico de vírus respiratórios, designados pela SVS/MS e reconhecidos pela OMS: isolamento viral, análise molecular, soroconversão em amostras das fases aguda e convalescente (testes de neutralização) e detecção de anticorpos em fase convalescente (testes de microneutralização).
- **Caso descartado de infecção humana pelo vírus A(H5N1)** – caso suspeito ou provável em que a investigação epidemiológica e os resultados dos exames laboratoriais indicam tratar-se de outra doença

Influenza A(H1N1)2009 pandêmica

Considerando a fase de mitigação relacionada à influenza A(H1N1)2009 pandêmica, a definição de caso de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) adotada **independe** da suspeita do agente etiológico.

- **Definição de caso de síndrome respiratória aguda grave (SRAG)** – indivíduo de qualquer idade com doença respiratória aguda caracterizada por febre superior a 38°C, tosse E dispneia, acompanhada ou não de manifestações gastrointestinais ou dos seguintes sinais

e sintomas: aumento da frequência respiratória (>25 IRPM – incursões respiratórias por minuto); hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente; em crianças, além dos itens acima, observar também: batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

O quadro clínico pode ou não ser acompanhado de alterações laboratoriais e radiológicas listadas a seguir:

- alterações laboratoriais: leucocitose, leucopenia ou neutrofilia;
- radiografia de tórax: infiltrado intersticial localizado ou difuso ou presença de área de condensação.

Na presença dos sinais e sintomas acima, o paciente deve ser enviado para internação.

Avaliação simplificada de gravidade para serviços de saúde

Os casos de SRAG deverão ser encaminhados para internação se apresentarem um ou mais dos sinais e sintomas a seguir.

Avaliação em adultos

- Confusão mental, inconsciência, sonolência, convulsão ou paralisia severa;
- frequência respiratória >30 IRPM;
- PA diastólica <60 mmHg ou PA sistólica <90 mmHg;
- idade >60 anos de idade.

Avaliação em crianças

- Cianose;
- batimento de asa de nariz;
- taquipneia – de 2 meses a menor de 1 ano (>50 IRPM); de 1 a 5 anos (>40 IRPM);
- toxemia;
- tiragem intercostal;
- desidratação, vômitos, inapetência, letargia;
- dificuldade para ingestão de líquidos ou sugar o leite materno;
- estado geral comprometido;
- dificuldades familiares em medicar e observar cuidadosamente;
- presença de comorbidades, imunodepressão.

Caso confirmado de síndrome respiratória aguda grave por influenza

- Indivíduo com SRAG pelo vírus influenza, confirmado por laboratório.
- Caso de SRAG para o qual não foi possível coletar ou processar amostra clínica para diagnóstico laboratorial E que tenha sido contato próximo de um caso laboratorialmente confirmado ou pertença à mesma cadeia de transmissão (clínico epidemiológico) para influenza.

Caso descartado de síndrome respiratória aguda grave por influenza

- Caso em que não tenha sido detectada infecção pelo influenza.
- Caso em que tenha sido diagnosticada outra doença.
- Casos suspeitos com vínculo epidemiológico a um caso descartado laboratorialmente.

Notificação

As autoridades locais de saúde deverão ser imediatamente notificadas, diante de qualquer suspeita, preferencialmente por telefone, conforme estabelecido na Portaria SVS/MS nº 05/2006, que encontra-se sob revisão até a data de elaboração deste Capítulo:

- caso suspeito de influenza por novo subtipo viral;
- surto ou agredado de casos ou óbitos de influenza humana;
- epizootias e/ou mortes de animais cuja suspeita seja influenza aviária de alta patogenicidade;

- resultados laboratoriais de casos individuais de influenza por novo subtipo viral e de amostras procedentes de investigação de surtos de influenza humana.

A notificação para a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) deve ser realizada por meio do CIEVS (0800-644-6645 ou notifica@saude.gov.br) (Anexo C).

Com o objetivo de padronizar a entrada de dados no Sinan - Influenza online e no módulo de surtos do Sinan NET, orienta-se a seguir como proceder para a notificação individual (SRAG) e para a notificação de casos agregados (surto de síndrome gripal) nesses sistemas de informação, respectivamente, conforme padronizado na Nota Técnica nº 3/2009, do GT-Sinan/CIEVS e Cover/CGDT/Devep.

De acordo com o Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza vigente (05/08/09), adotam-se as seguintes definições, para efeito da vigilância da influenza:

- **Caso de SRAG** – indivíduo de qualquer idade com doença respiratória aguda caracterizada por febre acima de 38°C, tosse e dispneia, acompanhada ou não de outros sinais e sintomas descritos no referido Protocolo;
- **Caso de síndrome gripal (SG)** – indivíduo com doença aguda (com duração máxima de 5 dias), apresentando febre (ainda que referida) acompanhada de tosse ou dor de garganta, na ausência de outros diagnósticos;
- **Surto de síndrome gripal** – ocorrência de pelo menos 3 casos de SG em ambientes fechados/restritos, com intervalos de até 5 dias entre as datas de início de sintomas.

O QUE DEVE SER NOTIFICADO

- **Caso individual de síndrome respiratória aguda grave (SRAG)** – deverá ser notificado **imediatamente** no **Sinan Influenza Online**. Chama-se a atenção para o desenvolvimento de rotinas para o encerramento dos casos, de acordo com os resultados da investigação epidemiológica.
- **Surto de síndrome gripal** – deve ser notificado de forma **agregada** no **módulo de surto do Sinan NET**, assinalando, no campo “Código do Agravado/Doença”, o CID J06.

Observação

Os casos de surto de SG que evoluírem para forma grave, de acordo com a definição de caso de SRAG, deverão ser notificados individualmente no **Sinan Influenza Online**.

O QUE NÃO DEVE SER NOTIFICADO

- Casos isolados de SG, com ou sem fator de risco para complicações pela doença, inclusive aqueles para os quais foi administrado o antiviral.

Observação

Apesar do Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza, que se encontra em vigor, permitir a prescrição do antiviral a casos não graves, a partir da avaliação médica sobre a presença de fatores ou situações específicas de risco individual, a distribuição desse medicamento **não está vinculada** à notificação de casos no Sinan. Maiores informações acessar os endereços: www.saude.gov.br/sinanweb e www.saude.gov.br/svs.

Investigação

Caracterização clínico-epidemiológica inicial

Para caracterizar e descrever o evento, a autoridade de saúde local deverá registrar:

- dados de identificação;

- antecedentes de exposição;
- tipo de contato com casos semelhantes (contato próximo, utilização de ambiente comum, entre outros);
- a caracterização clínica dos casos suspeitos, atentando para a existência, no grupo acometido, de pessoas com fatores de risco para o desenvolvimento de complicações da doença.

Atenção

- Verificar se a notificação do surto corresponde à definição padronizada.
- Verificar a história vacinal (contra influenza) dos casos.
- Destacar outras informações relevantes, detectadas durante a investigação epidemiológica, que não estão contempladas na ficha de investigação de influenza.

Para efeito operacional, diante da ocorrência de surtos de síndrome gripal serão considerados na cadeia de transmissão apenas os casos identificados no momento da investigação, não sendo necessária a inclusão dos demais casos identificados posteriormente, mesmo que tenham vínculo epidemiológico.

Instrumentos disponíveis para controle

Imunização

Influenza sazonal

A vacina é a melhor estratégia disponível para a prevenção da influenza e suas consequências, proporcionando impacto indireto na diminuição do absenteísmo no trabalho e dos gastos com medicamentos para tratamento de infecções secundárias, das internações hospitalares e da mortalidade evitável.

A vacina utilizada no Brasil é constituída por três tipos de cepas dos vírus influenza, sendo dois tipos de vírus de influenza A e um vírus de influenza B. Para conferir proteção adequada, a vacina deve ser administrada a cada ano, já que sua composição também varia anualmente, em função das cepas circulantes.

Essa vacina é indicada para indivíduos com 60 anos de idade ou mais e é oferecida por meio de campanhas anuais, cujo período deve ser anterior ao período de maior circulação do vírus na população do país. Está disponível, também, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) durante todo o ano, para pessoas consideradas de maior risco para a doença e suas complicações, como os portadores de cardiopatias, nefropatias, diabetes mellitus insulino-dependente, cirrose hepática, hemoglobinopatias, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), imunocomprometidos (transplantados, pacientes em tratamento de câncer, asmáticos, portadores de HIV e miopatias) e familiares que estejam em contato com os referidos pacientes.

É recomendável, ainda, a vacinação de profissionais de saúde que atuam na assistência individual de casos de infecção respiratória e de trabalhadores de asilos e creches, de indígenas a partir de 6 meses de idade e da população carcerária, como forma de reduzir o potencial de transmissão da doença em comunidades fechadas e grupos mais vulneráveis à infecção.

A vacinação contra influenza é indicada, como medida auxiliar para o controle de surtos institucionais ou hospitalares de influenza sazonal, para os que pertencem aos grupos de risco já definidos para a vacinação anual, caso ainda não tenham sido vacinados no ano em curso, independente de estarem ou não sintomáticos, e para as crianças de 6 a 24 meses de idade.

A vacina contra a influenza é administrada por via subcutânea ou intramuscular. O esquema vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde varia conforme a faixa etária do indivíduo a ser vacinado, demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Esquema vacinal segundo faixa etária do indivíduo a ser vacinado

Idade	Dose (ml)	Nº de doses
De 6 a 35 meses	0,25	1-2 ^a
De 3 a 8 anos	0,5	1-2 ^a
≥9 anos	0,5	1

a) A segunda dose com intervalo de 4 a 6 semanas.

Após a vacinação em adultos saudáveis, a detecção de anticorpos protetores ocorre entre 1 a 2 semanas e seu pico máximo é após 4 a 6 semanas.

A imunidade obtida com a vacinação pode variar:

- em idosos, uma vez que a formação de anticorpos é modulada pela experiência cumulativa através dos anos de estimulação repetitiva do sistema imunológico com o vírus influenza;
- em pacientes com câncer, pois a produção de anticorpos é menor do que em controles sadios. A soroconversão é de 24% a 71%, sendo a terapia antineoplásica o fator determinante da resposta mais baixa nesse grupo. As crianças que não estão em quimioterapia há mais de 4 semanas e com linfócito >1000/mm³ possuem altas taxas de soroconversão com o uso da vacina;
- em transplantados, a imunização deve ser feita previamente à realização do procedimento. No transplante de rim, a soroconversão ocorre em cerca de 50% dos casos, 1 mês após a vacinação;
- em portadores do HIV/aids, a vacina contra a influenza produz títulos protetores de anticorpos em pessoas infectadas por HIV, pouco sintomáticas e com contagens adequadas de linfócitos CD4. No entanto, nos pacientes com a doença avançada e/ou contagem baixa de CD4, a vacina pode não induzir anticorpos protetores e uma segunda dose não melhora a resposta imunológica à mesma.

A contra-indicação para esta vacina é a presença de reação de hipersensibilidade, do tipo anafilática, a proteínas do ovo e galinha e indivíduos com história pregressa de síndrome de Guillain-Barré.

Os eventos adversos mais frequentemente associados temporalmente à vacina são locais e resolvidos geralmente em 48 horas: dor no local da aplicação e eritema, ocorrendo em 10 a 64% dos vacinados. Outras reações sistêmicas também podem estar presentes, como febre, astenia, mialgia e cefaléia, que, geralmente, se apresentam entre 6 a 12 horas após a aplicação.

Como a vacina é composta por vírus inativados, não tem o poder de provocar doença. “Casos de gripe”, eventualmente diagnosticados em pessoas recentemente vacinadas, podem ser devidos à infecção por outras cepas não presentes na vacina, a falhas de conversão sorológica ou à infecção por outros vírus respiratórios.

Medidas adicionais

A adoção de medidas adicionais de prevenção e controle dependerão dos achados da investigação epidemiológica e da investigação clínico-laboratorial. Outras medidas de controle podem ser adotadas, baseadas em intervenções não farmacológicas, para reduzir o risco de transmissão na população, conforme detalhamento a seguir.

Medidas de caráter geral (que também se aplicam aos surtos institucionais e hospitalares)

- Higiene das mãos com água e sabão, depois de tossir ou espirrar, após usar o banheiro, antes das refeições, antes de tocar os olhos, boca e nariz;
- evitar tocar os olhos, nariz ou boca, após contato com superfícies;

- proteger com lenços (preferencialmente descartáveis a cada uso) a boca e nariz, ao tossir ou espirrar, para evitar disseminação de aerossóis;
- orientar para que o doente evite sair de casa enquanto estiver em período de transmissão da doença (até 5 dias após o início dos sintomas);
- evitar entrar em contato com outras pessoas suscetíveis. Caso não seja possível, usar máscaras cirúrgicas;
- evitar aglomerações e ambientes fechados (deve-se manter os ambientes ventilados);
- repouso, alimentação balanceada e ingestão de líquidos.

Cuidados no manejo de crianças em creches

- Encorajar cuidadores e crianças a lavar as mãos e os brinquedos, com água e sabão, quando estiverem visivelmente sujos;
- encorajar os cuidadores a lavar as mãos, após contato com secreções nasais e orais das crianças, principalmente quando a criança está com suspeita de síndrome gripal;
- orientar os cuidadores a observar se há crianças com tosse, febre e dor de garganta, principalmente quando há notificação de surto de síndrome gripal na cidade; os cuidadores devem notificar os pais quando a criança apresentar os sintomas citados acima;
- evitar o contato da criança doente com as demais. Recomenda-se que a criança doente fique em casa, a fim de evitar a transmissão da doença;
- orientar os cuidadores e responsáveis pela creche que notifiquem à secretaria de saúde municipal, caso observem um aumento do número de crianças doentes com síndrome gripal ou com absenteísmo pela mesma causa.

Cuidados adicionais com gestantes (2º e 3º trimestres), bebês, para evitar infecções secundárias (pneumonia), e parturientes, para evitar a transmissão da doença ao bebê

- **Gestante** – buscar o serviço de saúde caso apresente sintomas de síndrome gripal; na internação para o trabalho de parto, priorizar o isolamento se a mesma estiver com diagnóstico de influenza;
- **puérpera** – após o nascimento do bebê, se a mãe estiver doente, usar máscara e lavar bem as mãos, com água e sabão, antes de amamentar e após manipular suas secreções. Essas medidas devem ser seguidas até 7 dias após o início dos sintomas da mãe. A parturiente deve evitar tossir ou espirrar próximo ao bebê;
- **bebê** – priorizar o isolamento do bebê, junto com a mãe (não utilizar berçários). Os profissionais e mães devem lavar bem as mãos e outros utensílios do bebê (mamadeiras, termômetros).

Observação

O protocolo com os procedimentos de investigação epidemiológica, as medidas de controle, os instrumentos de coleta de dados e fluxos de informação para casos suspeitos de infecção por novo subtipo viral, para surtos de influenza sazonal e para a vigilância da saúde humana, em áreas com suspeita de foco de influenza aviária de alta patogenicidade, estão inseridos no Plano Brasileiro de Preparação para Pandemia de Influenza. Como as orientações técnicas referentes a esses itens estão sendo periodicamente revisadas, em função do cenário epidemiológico internacional e nacional, recomenda-se que o referido Protocolo seja consultado diretamente na versão mais atualizada do Plano, disponível no site: <http://www.saude.gov.br/svs>. Quaisquer dúvidas entrar em contato pelo e-mail: gripe@saude.gov.br ou telefone: (61) 3213-8104 / 8107 / 8109.

Anexo A

Ficha de encaminhamento de amostras para pesquisa de vírus respiratórios (influenza sazonal)



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA
FORMULÁRIO CLÍNICO LABORATORIAL

SENTINELA: _____
LABORATÓRIO: _____

Nome: _____ Data Nascimento: ____/____/____

Município de Residência: _____ UF: _____ Outro País: _____

Vacinado contra Influenza: () Sim () Não Se sim, Mês/Ano da Última Vacina: ____/____

SINAIS E SINTOMAS

Data Início Sintomas: ____/____/____

() Febre () Tosse () Dor Garganta () Dor Muscular () Dor Cabeça
() Artralgia () Coriza () Dor Ouvido () Obstrução Nasal

Outros sintomas: _____

Data Coleta da Amostra: ____/____/____

RESERVADO PARA LABORATÓRIO

Nº Registro: _____ Espécime: () ANF () Swab Combinado Sorologia () 1 () 2

Qualidade do Material: () Adequado () Inadequado

RESULTADOS IF	Negativo	Positivo	Inconclusivo	Observações
Influenza A				
Influenza B				
Parainfluenza 1				
Parainfluenza 2				
Parainfluenza 3				
Adenovírus				
Vírus Respiratório Sincicial				

Data do Resultado: ____/____/____ Retorno do Resultado à Sentinela: ____/____/____ Responsável: _____

Anexo B

Ficha de dados agregados vigilância epidemiológica da influenza sazonal



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA

Unidade Sentinela: _____

Município: _____ UF: _____

Responsável: _____

Semana de ____/____/____ a ____/____/____

Faixa Etária (em anos)	Número de Consultas	
	Síndrome Gripal	Total
0 a 4		
5 a 14		
15 a 24		
25 a 55		
60 a 64		
≥65		
Idade ignorada		
Total		

OBSERVAÇÕES

--

Anexo C

Ficha de investigação individual influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO)

CASO SUSPEITO DE INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO):
Todo paciente procedente de área afetada que apresenta temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ E tosse OU dor de garganta OU dispnéia.

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação 2 - Individual

2 Agravado(a) INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO) Código (CID) 3 Data da Notificação

4 UF 5 Município da Notificação Código (BGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) Código 7 Data dos Primeiros Sintomas

Notificação Individual

8 Nome do Paciente 9 Data do Nascimento

10 (ou) idade 1 - Não 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano 11 Sexo 0 - Masculino 1 - Feminino 12 Costoia 1 - 1ª Gravida 2 - 2ª Gravida 3 - 3ª Gravida 4 - Não Gestadora 5 - Ignorado 13 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 6 - Ignorado

14 ESCO Enclade 0 - Ausente 1 - 1ª ou 2ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 2 - 2ª vez completa de EF (jato principal ou 1º grau) 3 - 3ª ou 4ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 4 - 4ª ou 5ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 5 - 5ª ou 6ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 6 - 6ª ou 7ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 7 - 7ª ou 8ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 8 - 8ª ou 9ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 9 - 9ª ou 10ª vez incompleta de EF (jato principal ou 1º grau) 10 - Não se aplica

15 Número do Cartão SUS 16 Nome da Mãe

Dados de Residência

17 UF 18 Município de Residência Código (BGE) 19 Distrito

20 Bairro 21 Logradouro (rua, avenida, ...) Código

22 Número 23 Complemento (apto., casa, ...) 24 Coo campo 1

25 Coo campo 2 26 Ponto de Referência 27 CEP

28 (DDD) Telefone 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado 30 País (se residente fora do Brasil)

Dados Complementares do Caso

Antecedentes Epidemiológicos

31 Data da Investigação 32 Ocupação

33 Recebeu Vacina contra Gripe 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado 34 Se sim, data da última dose 35 Recebeu Vacina Anti-Pneumocóccica 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

36 Se sim, data da última dose 37 Contato com Caso Suspeito ou Confirmado de Influenza Humana por Novo Subtipo (até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas)

01 - Domicílio 05 - Posto de Saúde/Hospital 09 - Ignorado
02 - Vizinhança 06 - Outro Estado/Município 10 - Meio de Transporte
03 - Trabalho 07 - Sem História de Contato 11 - Outro
04 - Creche/Escola 08 - Outro País

38 Informações sobre Destacamento (datas e locais frequentados no período de até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas)

Data	UF	Município/Localidade	País	Meio de Transporte

39 Contato com Aves Doentes ou Mortas até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado 40 UF 41 Nome do Município 42 País

Dados Clínicos

43 Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Febre Dispnéia Mialgia Diarréia
 Tosse Dor de Garganta Conjuntivite Outros
 Calafrio Artralgia Coriza

44 Comorbidade 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Cardiopatia crônica Renal Crônica Imunodeprimido Doença Metabólica Crônica
 Pneumopatia crônica Hemoglobinopatia Tabagismo Outros

Influenza humana por novo subtipo (pandêmico) SINAN NET SVS 18/09/2008

Continua

Continuação

Ambulatório	46 Ocasionou Hospitalização 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		45 Data da Internação		47 UF	
	48 Município do Hospital Código (BCE)		49 Nome do Hospital		Código	
Dados Laboratoriais	PCR		51 Tipo de Amostra		52 Resultado	
	50 Data da Coleta		1 - Secreção de Nasofaringe 4 - Tecido pós-mortem 9 - Ignorado 2 - Lavado Bronco-alveolar 5 - Soro 3 - Fazes 6 - Outro _____		1 - Positivo 3 - Inconclusivo 2 - Negativo 4 - Não realizado	
	53 Diagnóstico Etiológico		1 - Influenza por novo subtipo viral (pandêmico) 2 - Influenza A Sazonal 3 - Influenza B Sazonal 4 - Influenza Aviária 5 - Outro Agente Infeccioso		54 Tipo	
	CULTURA		56 Tipo de Amostra		57 Resultado	
	55 Data da Coleta		1 - Secreção de Nasofaringe 4 - Tecido pós-mortem 9 - Ignorado 2 - Lavado Bronco-alveolar 5 - Soro 3 - Fazes 6 - Outro _____		1 - Positivo 3 - Não realizado 2 - Negativo	
Concluído	INIBIÇÃO DA HEMAGLUTINAÇÃO		59 Resultado		60 Diagnóstico Etiológico	
	58 Data da Coleta		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		1 - Influenza por novo subtipo viral (pandêmico) 2 - Influenza A Sazonal 3 - Influenza B Sazonal 4 - Influenza Aviária 5 - Outro Agente Infeccioso	
	RAIO X TÓRAX		63 Se sim, resultado		61 Tipo	
	62 Data da Realização		1 - Normal 2 - Infiltrado Intersticial 3 - Consolidação 4 - Misto 5 - Outros _____		H N	
64 Classificação Final		65 Critério de Confirmação		66 Local Provável de Fonte de Infecção		
1 - Influenza por Novo Subtipo Viral 3 - Descartado 2 - Outro agente infeccioso _____		1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico		68 O caso é autóctone do município de residência? 1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado		
69 Município		70 Distrito		67 UF 68 País		
72 Doença Relacionada ao Trabalho		73 Evolução do Caso		71 Bairro		
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1 - Cura 2 - Óbito por Influenza 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado		74 Data do Óbito 75 Data do Encerramento		
Observações Adicionais						
Investigador	Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unit. de Saúde	
	Nome		Função		Assinatura	
Influenza humana por novo subtipo (pandêmico) Siman NET SVS 18/09/2006						

Anexo D

Laboratórios credenciados para o envio de amostras para diagnóstico de influenza

Laboratório de Referência Nacional
Instituto Oswaldo Cruz - IOC/Fiocruz/RJ Av. Brasil, 4365 - Manguinhos Rio de Janeiro - RJ CEP: 21040-900 Telefone: (21) 2598-4316 / 4242 / 4215 Fax: (21) 2598-4215
Laboratórios de Referência Regional
Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP Av. Dr. Arnaldo, 355 - Cerqueira César São Paulo - SP CEP: 01246-902 Telefone: (11) 3068-2800 Fax: (11) 3085-3505 / 3088-3041
Instituto Evandro Chagas - IEC/PA Rodovia BR 316 - Km 07, s/nº - Levilândia Ananindeua - PA CEP: 67030-000 Telefone: (91) 3214-2258 / 2264 / 2238 Fax: (91) 3214-2214