

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: INFLUENZA A H1N1

Wagner D' Albuquerque Viana¹, Katia Ospedal²

1 Acadêmico do curso de Tecnologia em Bioprocessos e Biotecnologia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR);

2 Mestre em Bioprocessos e biotecnologia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

RESUMO: Devido ao grande número de casos de H1N1, no inverno de 2009, é de suma importância estudar o desenvolvimento do vírus, pois sua evolução está diretamente relacionada com sua facilidade de infecção causando pandemias. O estudo da sua estrutura, epidemiologia e a comparação dos casos ocorridos entre 2009 e 2010, podem ajudar no combate ao vírus.

Palavras-chave: Influenza A H1N1, epidemiologia H1N1, estrutura H1N1.

ABSTRACT: Due to the large numbers of cases of H1N1 in the winter of 2009, it is of extremely importance to study the development of the virus, because evolution is directly related to its ease of infection causing pandemics. The study of its structure, epidemiology and comparison of cases occurring between 2009 and 2010, can help fight against the virus

Keywords: Influenza A H1N1, H1N1 epidemiology, H1N1 structure

1. INTRODUÇÃO

Os vírus da influenza pertencem à família dos ortomixovírus e o agente etiológico é o Myxovirus influenzae, ou conhecido por vírus da gripe. São a causa de doença respiratória aguda e ao inverno atinge milhões de pessoas mundialmente (OXFORD *et al.*, 1998). Estima-se que, anualmente, cerca de 10% da população mundial apresenta um episódio de influenza (GHENDON, 2000). Este tem afinidade por mucosas de aves e mamíferos, onde há o composto mucina, que pertence ao grupo de glicoproteínas de superfície celular, onde os vírus se ligam.

O influenza tem sido coletado por mais de 90 anos em diferentes regiões geográficas. No início do século 20 o vírus foi isolado a partir de galinhas, no final de 1920 a partir de suínos, no início de 1930 a partir de seres humanos, em cavalos e patos domésticos em 1950, de andorinhas em 1961 e em varias aves aquáticas desde 1974. Inicialmente o influenza, foi mantido pela passagem de animal para animal, mais tarde por liofilização, sendo armazenado a baixa temperatura (-70 °C) e esta disponível para estudos desde a década de 50. Com isso permitiu o sequenciamento e a análise filogenética do vírus, possibilitando a comparação da árvore filogenética de diferentes segmentos de genes do vírus (NETO *et al.*, 2003).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho visa a revisão bibliográfica sobre o vírus influenza A H1N1, usando como base sites da área da saúde do governo e referências em livros sobre o assunto.

3. ESTRUTURA E FUNÇÃO DO VIRUS INFLUENZA

São conhecidos e classificados três tipos A, B e C. O tipo A tem como reservatório natural as aves selvagens, mas podem infectar também seres humanos, suínos, cavalos e outros animais. Essa estripe pode ser classificada em subtipos de acordo com duas glicoproteínas presentes na superfície, hemaglutininas (HA) e neuraminidases (NA). Existe 15 subtipos de (HA) e 9 subtipos de (NA). São diversas as combinações possíveis de hemaglutininas e neuraminidases, mas somente as estripes nomeadas por (H1N1, H1N2, H3N2) pode ser transmitidas a seres humanos. Outros subtipos nomeados de H7N7 H3N8 podem causar doenças em cavalos (COX *et al.*, 1999).

TABELA 1. HA e NA, subtipos de influenza A vírus isolados

de humanos, mamíferos inferiores e pássaros				
Vírus encontrados em espécies de origem				
Subtipos	Humanos	Suínos	Cavalos	Pássaros
HA				
H1	PR/8/34	Sw/1a/15/30	^b -	Dk/Alb/35/76
H2	Sing/1/57	-	-	Dk/Ger/1215/73
H3	HK/1/68	Sw/Taiwan/70	Eq/Miami/1/63	Dk/Ukr/1/63

H4	-	-	-	Dk/Cz/56
H5	-	-	-	Tern/S.A./61
H6	-	-	-	Ty/Mass/3740/65
H7	-	-	Eq/Prague/1/56	FPV/Dutch/27
H8	-	-	-	Ty/Ont/6118/68
H9	-	-	-	Ty/Wis11/66
H10	-	-	-	Ck/Ger/N/49
H11	-	-	-	Dk/Eng/56
H12	-	-	-	Dk/Alb/60/76
H13	-	-	-	Gull/Md/704/77
H14	-	-	-	Dk/Guijev/263/82
NA				
N1	PR/8/34	Sw/Ia/15/30	-	Ck/Scot/59
N2	Sing/i/57	Sw/Taiwan/70	-	Ty/Mass/3740/65
N3	-	-	-	Tern/S.A./61
N4	-	-	-	Ty/Ont/6118/68
N5	-	-	-	Sh/Austral/i/72
N6	-	-	-	Dk/Cz/56
N7	-	-	Eq/Prague/1/56	FPV/Dutch/27
N8	-	-	Eq/Miami/1/63	Dk/Ukr/i/63
N9	-	-	-	Dk/Mem/546/74

As cepas de referência do vírus da gripe, ou os primeiros isolados das espécies, são apresentados. b ", não encontrada nesta espécie

Ao contrario do tipo A o B é pouco variável e apenas se encontra em seres humanos, todavia não causam pandemias e o C é estável, também só é encontrado em seres humanos, mas não se propagam (ROBERT *et al.*, 1992).

É de suma importância estudar o desenvolvimento do vírus, pois sua evolução está diretamente relacionada com sua facilidade de infecção causando pandemias. As aves aquáticas selvagens servem como um pool genético para o desenvolvimento do

vírus. Sua evolução continua é devido as glicoproteínas da superfície do vírus e a cada oito dos seus segmentos de genes no tipo A e B. A variabilidade molecular se resulta de acumulação de mudanças em todos os oito segmentos do RNA, onde pode se manifestar por diferentes mecanismos, sendo eles, (i) drift antigénico, (ii) rearranjo genético, (iii) defeitos ou intervenção em partículas, e (iv) recombinação de RNA. Os mecanismos mais importantes para a evolução e surgimento de novas variações do vírus são as mutações, substituições, exclusões e inserções. Por causa da falta de revisão entre o RNA polimerase que contribui nos erros de replicação, sendo assim cada ciclo de replicação do RNA do vírus resulta em uma nova variabilidade em uma população, a tornando mista, trazendo a vantagem de que as mutações podem tornarem-se dominantes quanto a questão a condição de seleção (ROBERT *et al.*, 1992).

De acordo com Webster (1992) “Seu tamanho varia entre 80 a 120 nm de diâmetro, sendo partículas pleomórficas, que mais tarde tornam-se geralmente esféricas. Estas partículas são compostas por um envelope lipídico derivado de bicamada onde o vírus codifica as glicoproteínas hemaglutininas (HA) e neuraminidases (NA) e M2 são incorporados; em um reservatório interno da matriz protéica; e no centro, o nucleocapsídeo do genoma viral. O genoma do vírus da gripe A é composto por oito únicos segmentos de RNA de fita simples, que são vagamente envolvidos e anexados por moléculas de NP. Complexos contendo as três proteínas viral de polimerase (PB1, PB2 e PA) estão situadas nas extremidades do nucleopasídeo”.

Para o vírus ser considerado infeccioso, é necessário que pelo menos uma única partícula viral contenha cada um dos oitos segmento de RNA original, mas há evidências que sugerem que pelo menos um segmento do RNA possa ser parcialmente aleatório, essa incorporação, do segmento de RNA aleatório, permite novas combinações de genes, ou seja, novos arranjos genéticos, quando uma célula é infectada por dois diferentes vírus. Dentro dos oitos segmentos de RNA, 10 proteínas são reconhecidas e transcritas, estas são PB1, PB2, PA polimerases, hemaglutininas, neuraminidases, NP, M1, M2, NS1, NS2. (ROBERT *et al.*, 1992).

3.1. PB2 POLIMERASE

Esta enzima transcrita o segmento 1 do RNA, tem a migração mais lenta em eletroforese em gel. Ela tem atividade no início da transcrição do mRNA viral, essa

proteína se liga as estruturas 5' do mRNA da célula do hospedeiro para uso da transcrição do mRNA viral (LAMB, 1989).

3.2. PB1 POLIMERASE

Esta enzima transcrita o segmento 2 do RNA, é responsável pelo alongamento da cadeia de mRNA, RNA e síntese de vRNA. Esta proteína se localiza no núcleo das células infectadas (LAMB, 1989).

3.3. PA POLIMERASE

Esta enzima transcrita o segmento 3 do RNA, é localizada no núcleo da célula infectada. Seu papel na síntese do RNA viral é desconhecido, mas há possibilidades de que tenha o papel como uma proteína quinase, ou com o desdobramento do RNA (LAMB, 1989).

3.4. HEMAGLUTININA

Esta proteína é transcrita no segmento 4 do RNA, é responsável pela ligação do vírus a célula do hospedeiro (LAMB, 1989).

3.5. NUCLEOPROTEÍNA

Esta proteína é transcrita pelo segmento 5 do RNA, tem o papel de mudança da atividade de síntese do RNA polimerase viral, ao invés de sintetizar mRNA ele sintetiza cRNA e vRNA. O NP é também o principal alvo das células citotóxicas T-
imunes do hospedeiro (LAMB, 1989).

3.6. NEURAMINIDASE

Esta proteína é transcrita pelo segmento 6 do RNA, sua função é de liberar partículas do vírus para fora da células receptora do hospedeiro, facilitando assim sua propagação (LAMB, 1989).

3.7. PROTEÍNA M1

Esta proteína é transcrita pelo segmento 7 do RNA, sendo esse segmento bicistrônico. A M1 é abundante no vírion do vírus, esta forma uma concha em torno do nucleocapsídeo, na célula infectada é encontrada no citoplasma e no núcleo. Ela não tem nenhuma atividade enzimática conhecida, embora é especulado que ela tem papel importante na progênia do virus (LAMB, 1989).

3.8. PROTEÍNA M2

Esta proteína também é transcrita pelo segmento 7 do RNA, ela é derivada e colinear da M1 transcrita por splicing. A M2 serve também como sinal de transporte para a superfície da célula, acredita-se que essa proteína serve como canal de prótons para controlar o pH do complexo Golgi durante a síntese do (HA), permitindo também a acidificação dentro do viron durante a retirada (uncoating) do capsídeo do vírus (LAMB, 1989).

3.9. PROTEÍNAS NÃO ESTRUTURADAS NS1 E NS2

Ambas são transcritas pelo segmento 8 do RNA. A NS1 mRNA é colinear com o vRNA, e a NS2 é derivada do splicing do mRNA. Estas proteínas são abundantes nas células infectadas, principalmente a NS1, mas não são incorporadas na progênia do vírus, a NS1 encontra-se no núcleo, enquanto a NS2 no citoplasma. Essas desempenham papéis na replicação do vírus, mas ainda nada foi totalmente definido (LAMB, 1989).

4. RESERVATÓRIO DO VIRUS INFLUENZA NA NATUREZA

O vírus Influenza A infecta uma grande variedade de animais. Estudos filogenéticos do vírus demonstram, que linhagens de genes específicos, tem preferência da transmissão entre as mesmas espécies animais, também revelaram que as aves aquáticas são a fonte de todas as cepas do vírus influenza (ROBERT *et al.*, 1992).

5. EPIDEMIOLOGIA

As epidemias de influenza tem a sazonalidade nos meses de invernos, mas em áreas tropicais podem ocorrer durante o ano todo, dependendo do subtipo viral, sua gravidade e taxa mortalidade varia, o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) estima que mais 20.000 mortes sejam responsáveis pela influenza em todo mundo, no caso da H1N1 essa taxa foi maior. Outro fator importante que influencia na taxa de infecção e mortalidade é o idade e sexo, as complicações são maiores em idosos e mulheres no terceiro trimestre de gravidez (MEDCENTER, 2010).

O CVE (Centro De Vigilância Epidemiológica) em informe técnico publicado no site: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/RESP/if10_influ_pospandemia.pdf, divulga que:

Em 10 de agosto de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a Influenza Pandêmica H1N1 2009 não mais se encontra na fase 6 de alerta pandêmico e entrou na fase pós pandêmica. A declaração foi baseada na análise da situação epidemiológica atual, cuja atividade da influenza em todo o mundo voltou aos níveis observados normalmente na sazonalidade. A experiência

com pandemias anteriores indica que o vírus pandêmico H1N1 2009 deva assumir o comportamento dos vírus da gripe sazonal e circular por anos (CVE, 2009).

Globalmente, os níveis e padrões de transmissão de H1N1 2009 observados atualmente diferem significativamente do que foi observado durante a fase 6 pandêmica. Durante a pandemia, ele predominava entre os outros vírus da gripe. No momento, existe circulação do vírus H1N1 2009 e dos vírus da influenza sazonal em várias regiões do mundo (CVE, 2009).

Ainda de acordo com a OMS, o monitoramento epidemiológico mostrou que o vírus H1N1 2009 não sofreu mutação para formas mais letais, a resistência ao antiviral fosfato de oseltamivir não se desenvolveu de forma importante e a vacina se mostrou uma medida eficaz para proteger a população (CVE, 2009).

No entanto, a OMS alerta que, mesmo com a mudança de nível, o monitoramento e as ações preventivas devem continuar, especialmente em relação aos grupos mais vulneráveis para desenvolver formas graves da doença, como gestantes, portadores de doenças crônicas e crianças menores de dois anos. No Estado de São Paulo (ESP), durante 2009 foram confirmados 11.010 casos de Influenza Pandêmica H1N1 2009 e 559 óbitos (CVE, 2009).

Em 2010, até 6/8/2010, foram confirmados 73 casos e 12 óbitos de influenza pandêmica em pacientes hospitalizados. Durante a campanha de vacinação contra Influenza pandêmica H1N1 2009 para grupos prioritários 21.047.017 doses foram aplicadas no ESP (Fonte: PNI).

No Paraná dados publicados pela Reunião do Comitê SMS Curitiba, realizada em 13/05/2010, mostra no Boletim Epidemiológico nº 06, que em toda região foram constatados 1.150 casos de influenza A H1N1, onde onze tiveram complicações e vieram a óbito, outros 1.710 suspeitos foram negativos. Em 2009 16 mil casos de foram notificados, sendo aproximadamente 1.300 casos confirmados em laboratórios e 49 foram a óbito (SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA, 2010).

No Brasil, em 2009, foram constatados 46.100 casos graves e 2.051 vieram a óbito, em 2010, desde 01 de janeiro até 31 julho, foram constatados 753 casos grave e 95 vieram a óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

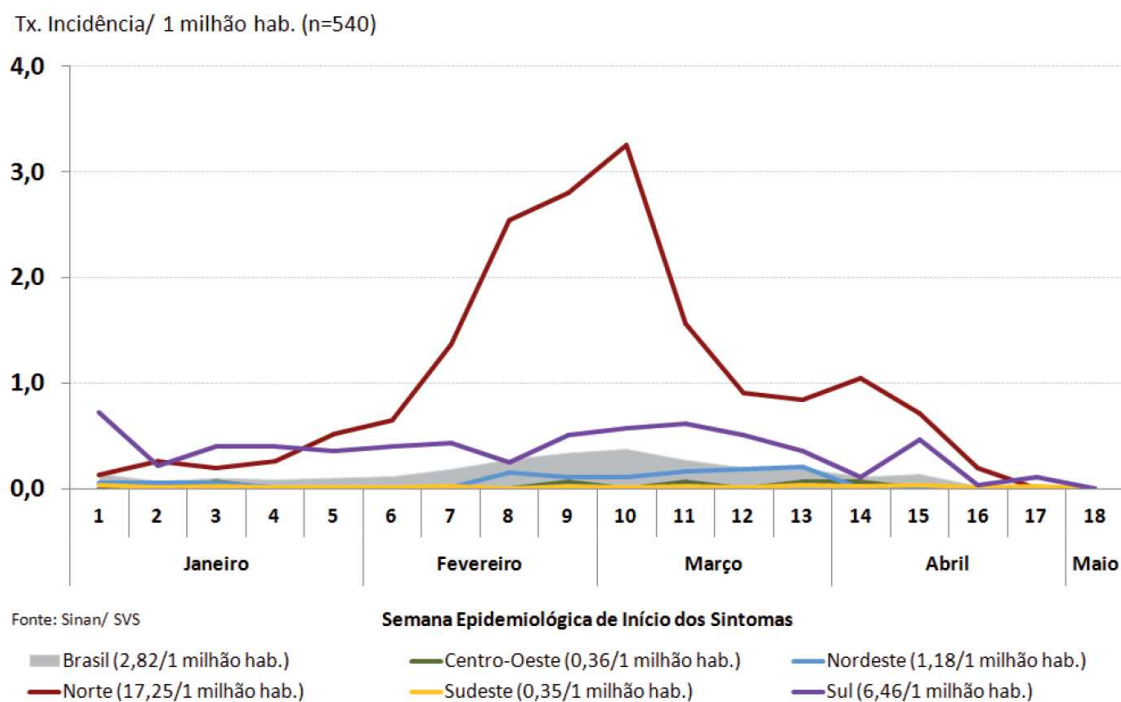


Figura 1. Incidência de casos confirmados por região geográfica e semana epidemiológica de início dos sintomas. Brasil, até SE 18/2010.

No intervalo de <1 ano a 101 anos a mediana de idade, de casos confirmados, foi de 30 anos, sendo mais freqüente no sexo feminino, com 62,7%, sendo 67,3% em idade fértil, destas 41,2% eram gestantes. A condição de risco para gravidade mostrou-se em 60,5% do total de casos confirmados dos quais as gestantes representaram 17,5% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Região/UF	Confirmado		Investigação		Descartado		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Norte	41	64,1	10	18,2	172	62,5	223	56,6
Nordeste	10	15,6	21	38,2	0	0,0	31	7,9
Sul	8	12,5	8	14,5	1	0,4	17	4,3
Sudeste	4	6,3	14	25,5	99	36,0	117	29,7
Centro-Oeste	1	1,6	2	3,6	3	1,1	6	1,5
Brasil	64	100,0	55	100,0	275	100,0	394	100,0

Fonte: Sinan/SVS/MS. Acesso em 11/5/2010, às 14h.

Tabela 1. Classificação final da investigação dos óbitos, segundo região geográfica. Brasil, SE 1 a 18/2010.

Nas 18 Semanas Epidemiológicas (SE), foram registrados 394 óbitos suspeitos, mas somente 16,2% foram confirmados, 14% estão sob investigação e 69,8% foram descartados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

No intervalo de 1 ano a 79 anos a mediana de idade, de casos confirmados, foi de 27 anos, sendo mais freqüente no sexo feminino, com 75%, 71% estavam em idade fértil, destas 56% eram gestantes. A condição de risco para gravidade mostrou-se em 52% do total de casos confirmados dos quais as gestantes representaram 30% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

5.1 VACINAÇÃO

No dia 8 de março de 2010 iniciou-se no Brasil a vacinação contra a influenza pandêmica, sendo dividida em 5 etapas. Na primeira etapa, do dia 8 a 19 de março, foram vacinados, trabalhadores da área da saúde, profissionais envolvidos na resposta à pandemia e indígenas, na segunda etapa, do dia 22 de março a 2 de abril, doentes crônicos (os idosos serão vacinados em data diferente, durante a campanha anual de vacinação contra a gripe sazonal.), gestantes e crianças de seis meses a menores de dois anos, na terceira etapa, do dia 5 a 23 de abril, a população de 20 a 29 anos, na quarta etapa, do dia 24 de abril a 7 de maio, idosos com mais de 60 anos recebem vacina contra a gripe comum (Campanha Nacional de Vacinação do Idoso) e idosos com doenças crônicas também serão vacinados contra a gripe pandêmica, na quinta etapa, do dia 10 a 25 de maio, a população de 30 a 39 anos (JUSBRASIL, 2010).

Atualmente estão disponíveis três formulações da vacina: monovalente pandêmica (H1N1), bivalente sazonal (H3N2 e influenza B) e trivalente (H1N1, H3N2 e influenza B), estando esta última formulação disponível apenas no sistema privado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

6. CONCLUSÃO

Desde a notificação da existência eminente da pandêmica influenza A H1N1 no Brasil, em 16 julho de 2009, o monitoramento da doença vem sendo efetuado pelo Ministério da Saúde, que monitora sua ocorrência nas regiões brasileiras, sua sazonalidade, disponibiliza estatísticas e orienta sobre métodos de tratamento.

A distribuição regional da H1N1 parece independe da sazonalidade e ter muito mais a ver com o nível social da população atingida pela pandemia, pois as estatísticas

disponíveis mostram que no Norte do Brasil a incidência de casos é maior, devido a falta de informação e ao acesso a mídia disponível a estas. A sazonalidade é difusa e independente da época, portanto o monitoramento dos casos em relação a sua ocorrência deve-se muito mais aos procedimentos tomados para sua prevenção, já que o simples hábito de lavar as mãos pode prevenir o contágio da doença. Esta constatação indica que, para sua prevenção, seriam necessárias algumas medidas que até podem parecer simples, mas que no final fariam a maior diferença. Divulgar as medidas de prevenção através de mídias como a internet ou a televisão, parecem não surtir efeito quando falamos no Norte do Brasil. Nesta região, onde as vezes até luz elétrica é ausente, as informações chegariam de maneira mais direta, através dos agentes de saúde do governo e panfletos distribuídos nas escolas com desenhos simples e diretos sobre a doença e como preveni-la.

Outro aspecto que dificulta as informação sobre a nova gripe é a divulgação de materiais adversos, com dados muitas vezes incorretos e confusos. Esse fato ocorre pela falta de unificação dos dados disponíveis pelos órgãos competentes. A solução parece estar na centralização dos dados por um só órgão de saúde, que faria tanto o monitoramento quanto o repasse dessas informações.

REFERÊNCIA

1. OXFORD J. S.; LAMBKIN R. **Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy**. Drug Discovery Today 3: 448-456, 1998.
2. GHENDON Y. **Influenza its impact and control**. World Health Statistic 1992; Q 45: 306-311. Quoted in: Lüscher-Mattli, M. Influenza chemotherapy: **A review of the present state of art and of new drugs in development**. Archives of Virology 145: 2233-2248, 2000.
3. COX N. J.; SUBBARAO K. **Influenza**. Lancet 354: 1277-1282, 1999.
4. WEBSTER R. G.; BEAN W. J.; GORMAN O. T.; CHAMBER T. M.; KAWAOKA Y. **Evolution and Ecology of Influenza A Viruses**. Microbiological Reviews: 152-179, 1992.
5. LAMB, R. A. **Genes and proteins of the influenza viruses** : 1-88. 1989.

6. NETO E. F.; HALKER E.; SANTOS V. J.; PAIVA T. M.; NETO J. T.
Influenza. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. P. 1, 2003.
7. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE (SVS). **Informe Técnico Mensal de Influenza.** São Paulo, 2010. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_influenza_abril_2010.pdf.
Acesso em: 20/05/2010.
8. NOVA GRIPE. **Gripe A Influenza A (H1N1).** Paraná, 2010. Disponível em:
<http://www.novagripe.pr.gov.br>. Acesso em: 05/06/2010.
9. MEDCENTER. **Vírus influenza A suíno (H1N1): Doenças Infecciosas.**
Estados Unidos da América; Canadá, 2010. Disponível em:
<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=113&id=20294&langt ype=1046#>. Acesso em: 10/08/2010.
10. AGÊNCIA DE NOTÍCIAS. **Governo debate atualização de enfrentamento da gripe H1N1.** Paraná, 2010. Disponível em:
<http://www.aen.pr.gov.br/modules/noticias/article.php?storyid=57663&tit=Gover no-debate-atualizacao-de-enfrentamento-da-gripe-H1N1>. Acesso em:
10/08/2010.
11. PULMÃO S.A. **Paraná registra 524 casos da nova gripe A/H1N1 e 7 óbitos.**
São Paulo, 2010. Disponível em:
<http://pulmaosarss.wordpress.com/2010/03/31/parana-registra-524-casos-da-nova-gripe-ah1n1-e-7-obitos-parana-records-524-new-cases-of-influenza-ah1n1-and-7-deaths>. Acesso em: 10/08/2010.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe epidemiológico Influenza Pandêmica (H1N1). E. 9; 10; 11; Nota técnica nº 3/2009 - Notificação de Influenza no Sinan; Nota técnica aos centros de detenção e instituições prisionais.** Brasil, 2009. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1534.
Acesso em: 23/06/2010.

13. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA(CVE). **Influenza Pandêmica H1N1**. São Paulo, 2009. Disponível em:
ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/RESP/if10_influ_pospandemia.pdf. Acesso em: 14/08/2010.
14. SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA. **Influenza Pandêmica**. Paraná, 2010. Disponível em:
http://www.spp.org.br/Aulas/Doen%EA_Inverno/Influenza%20Pand%EAmica.pdf. Acesso em: 14/08/2010.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota Técnica N.º 15/2010/COVER/CGDT/DEVEP/SVS/MS**. Brasil, 2010. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nt_15_fase_pos_pand_virus_influa_10082010.pdf. Acesso em: 05/11/2010
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe Técnico Mensal de Influenza**. Brasil, 2010. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_influenza_maio_2010.pdf. Acesso em: 05/11/2010
17. JUSBRASIL. **Vacinação Contra Influenza Pandêmica (H1N1)**. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/politica/4610961/vacinacao-contrainfluenzapandemica-h1n1-comeca-nesta-segunda-08-para-profissionais-da-saude-e-indigenas>. Acesso em: 05/11/2010