

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

AELTON DOUGLAS BARBOSA DA SILVA
EMANUEL CARLOS BEZERRA DE LIMA
ROMERO DA SILVA SANTOS

**IMPACTOS DO VÍRUS INFLUENZA A NA SAÚDE
PÚBLICA BRASILEIRA: Uma revisão sistemática
sobre o histórico, desafios e perspectivas**

RECIFE/2023

**AELTON DOUGLAS BARBOSA DA SILVA
EMANUEL CARLOS BEZERRA DE LIMA
ROMERO DA SILVA SANTOS**

**IMPACTOS DO VÍRUS INFLUENZA A NA SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA: Uma
revisão sistemática sobre o histórico, desafios e perspectivas**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Ciências Biológicas do Centro Universitário Brasileiro
- UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador: Prof. Me. Paulo Braga Mascarenhas Júnior
Coorientador: Prof. Dr. Raul Emídio de Lima

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S586i Silva, Aelton Douglas Barbosa da.
Impactos do vírus influenza A na saúde pública brasileira: Uma revisão sistemática sobre o histórico, desafios e perspectivas / Aelton Douglas Barbosa da Silva; Emanuel Carlos Bezerra de Lima; Romero da Silva Santos. - Recife: O Autor, 2023.

34 p.

Orientador(a): Me. Paulo Braga Mascarenhas Júnior.
Coorientador(a): Dr. Raul Emídio de Lima.

Trabalho de Conclusão de curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Ciências Biológicas, 2023.

Inclui Referências.

1. Gripe sazonal. 2. Cobertura vacinal da gripe. 3. Gripe suína. 4. Pandemia de H1N1. I. Lima, Emanuel Carlos Bezerra de. II. Santos, Romero da Silva. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 573

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus; a minha mãe, ao meu pai, que, apesar de não estar mais neste plano, sempre me apoiou na busca pelos estudos e a todos aqueles amigos e colegas que direta ou indiretamente contribuíram, me doando forças e ajudando em momentos complicados deste trabalho.

(Aelton Barbosa)

Dedico esse trabalho a Deus, que me ajudou, me deu força nessa jornada, a minha família que sempre me apoiou e me manteve firme nos momentos difíceis e conturbados, aos meus colegas de turma e amigos próximos que ouviram minhas lamúrias e estavam lá para mim quando eu fraquejei e, por fim, aos professores que nos guiaram nesse momento ímpar de nossa história.

(Emanuel Carlos)

Dedico esse trabalho, primeiramente a Deus, pois sem ele nada é possível; aos meus professores, orientador e coorientador, que sempre se fizeram presentes nessa caminhada; a todos os meus colegas que sempre deu apoio para encarar essa jornada e aos meus pais que sempre me apoiaram e me deu forças nas horas mais difíceis.

(Romero Santos)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por nos dar força para não sucumbir ao desespero e exaustão que se originaram (ou foram 'alimentadas') durante esses 4 anos de curso.

Agradecemos uns aos outros por esse período de labuta e sofreguidão que foi o período correspondente ao desenvolvimento deste trabalho acadêmico de conclusão do curso de bacharelado em ciências biológicas.

Somos gratos a nossos familiares, amigos e os colegas de curso e profissão que seguiram ao nosso lado, partilhando conosco a árdua jornada em rumo a nossa formação e que, por muitas vezes, foram confidentes em nossos momentos de desabafo (seja para elogiar ou detonar eventos que nos acometeram).

Fazemos também aqui um saudoso agradecimento aos diversos profissionais que passaram por nossa vida durante nossa graduação, sejam aqueles que nos marcaram como exemplos a serem seguidos, quanto os que em momentos nos fizeram esmorecer com relação a escolha de nossa área de atuação ou a algumas áreas específicas do vasto campo das ciências biológicas.

Ainda sobre nossos professores e futuros colegas de profissão destacamos louvor especial a nossos dois orientadores Prof. Me. Paulo Braga Mascarenhas Júnior e Prof. Dr. Raul Emídio de Lima, que não apenas foram presenças marcantes durante nossa passada pelo curso, como também nos auxiliaram em nossa luta em produção, correção e finalização deste trabalho. Esperamos que essa parceria continue pelos anos a seguir e que ambos sejam extremamente felizes e realizados em suas vidas profissionais e pessoais, e que saibam que seguiremos nossa jornada nesse mundo carregando as positivas marcas deixadas por eles em nós, e esperamos que possamos (se vier a ser o caso de ensinarmos) transmitir esse legado às futuras gerações de biólogos e produtores de ciências.

“Se avexe não! Toda caminhada começa no primeiro passo.”

(FLÁVIO JOSÉ)

RESUMO

Os anos de 2009 a 2011 foram marcados pelo acometimento de uma pandemia gerada pelo H1N1, uma cepa do influenza A, porém esse não foi o primeiro contato da população mundial com o vírus influenza. Em 412 a.C. Hipócrates registrou um dos primeiros dados sobre o agente patogênico, que vem desde então mantendo-se presente em diversos momentos da história da humanidade, causando outras pandemias e surtos sazonais, fazendo que uma constante vigilância e estudos para desenvolvimento de vacina seja mantida para combater esse agente infeccioso. Inúmeros pesquisadores de diferentes partes do mundo têm se debruçado sobre o influenza, visando compreender: sua estrutura, mecanismos de dispersão, impactos em diferentes países, métodos para desenvolvimento de vacinas, entre outros temas diversos. O presente trabalho tem como seu tema evidenciar quais os impactos que a disseminação do tipo A do influenza e variantes tem na saúde no Brasil. Foi realizado um estudos de revisão sistemática através de levantamento bibliográfico para a construção do corpus deste trabalho, lançando mão de ferramentas e repositórios científicos como o Google Scholar e o indexador Scielo, utilizando de materiais em língua portuguesa, inglesa e espanhol acerca dos aspectos históricos, do contexto brasileiro e mundial de eventos epidêmicos, da morfologia viral, os mecanismos de replicação e formas de transmissão, importância da vacinação e cobertura vacinal no Brasil. Para o embasamento da pesquisa foram analisados 45 trabalhos de datam entre os anos de 1999 a 2023, incluindo: artigos científicos, dissertações, noticiário e informações oficiais do governo federal e de organizações de saúde. Esses dados evidenciaram que o Brasil apresenta uma propagação mais expressiva de casos dos tipos H1N1 e H3N2 quando comparados com a outros subtipos de Influenza A e do tipo B, assim como que durante o ano de 2021 o sudeste brasileiro foi a região que apresentou uma maior cobertura vacinal. Não apenas isso, mas como reforçam como o processo vacinal neste mesmo ano afetou diretamente a redução de casos de internação de idosos por síndrome respiratória causada pelo vírus da gripe que chegou a 60%, sendo esses idosos institucionalizados, por exemplo. A revisão abordada neste artigo relata como os mecanismos deste agente viral e sua variabilidade antigênica impactou a saúde brasileira e global, juntamente a necessidade contínua que temos de buscar não apenas pesquisar como sensibilizar a sociedade para a necessidade da vacinação e enfrentamento do vírus da gripe a fim de evitar mortes e novos eventos epidêmicos.

Palavras-chave: Gripe sazonal; Cobertura vacinal da gripe; Gripe suína; Pandemia de H1N1.

ABSTRACT

The years from 2009 to 2011 were marked by the occurrence of a pandemic caused by H1N1, a strain of influenza A. However, this was not the first contact of the global population with the influenza virus. In 412 BC, Hippocrates recorded some of the earliest data about the pathogen, which has since remained present in various moments throughout human history, causing other pandemics and seasonal outbreaks, making constant surveillance and studies for vaccine development necessary to combat this infectious agent. Numerous researchers from different parts of the world have delved into the study of influenza, aiming to understand its structure, mechanisms of dispersion, impacts in different countries, methods for vaccine development, among other diverse topics. This present work aims to highlight the impacts that the dissemination of type A influenza and its variants have on health in Brazil. A systematic review study was conducted through a literature search to construct the corpus of this work, utilizing tools and scientific repositories such as Google Scholar and the Scielo indexer. Materials in Portuguese, English, and Spanish were used to explore historical aspects, the Brazilian and global context of epidemic events, viral morphology, replication mechanisms, transmission routes, the importance of vaccination, and vaccine coverage in Brazil. For the research foundation, 45 works dating from 1999 to 2023 were analyzed, including scientific articles, dissertations, news reports, and official information from the federal government and health organizations. These data highlighted that Brazil presents a more significant spread of cases of H1N1 and H3N2 compared to other subtypes of Influenza A and type B. Additionally, during the year 2021, the Southeast region of Brazil showed the highest vaccination coverage. Furthermore, it emphasized how the vaccination process directly impacted the reduction of hospitalizations among elderly individuals with respiratory syndrome caused by the influenza virus, with a reduction rate of up to 60% for institutionalized elderly individuals, for example. This article's review discusses how the mechanisms of this viral agent and its antigenic variability have impacted Brazilian and global health, emphasizing the continuous need to not only conduct research but also raise awareness in society about the importance of vaccination and combating the influenza virus to prevent deaths and new epidemic events.

Keywords: Seasonal flu; Influenza vaccination coverage; Swine flu; H1N1 pandemic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

IMAGENS

- Imagem 1** – Classificação dos vírus da família *Orthomyxoviridae*13
- Imagem 2** – Morfologia do vírus influenza A14
- Imagem 3** – Contraste entre o número de óbitos em relação à cobertura vacinal23

GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Gráfico de número de casos para SRAG no ano de 201917
- Gráfico 2** – Gráfico representativo dos idiomas de publicação de cada trabalho utilizados.....26
- Gráfico 3** – Casos de Síndrome Gripal por influenza27
- Gráfico 4** – Casos de influenza para a SRAG, no ano de 2019.28
- Gráfico 5** – Dados sobre a cobertura vacinal para a gripe influenza A29

QUADROS

- Quadro 1** – Ranking dos 10 países mais atingidos, de mais de 70 países, pelo vírus influenza durante a pandemia de H1N1, até o mês de Junho de 200920

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Agente Comunitário de Saúde
a.C.	Antes de Cristo
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEE	Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz Antonio Ivo de Carvalho
DIVE	Diretoria de Vigilância Epidemiológica
GPESP	Gabinete Permanente de Emergência da Saúde Pública
HA	Hemaglutinina
HPAI	Highly Pathogenic Avian Influenza
IAAP	Influenza Aviária de Alta Patogenicidade
IABP	Influenza Aviária de Baixa Patogenicidade
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
LPAI	Low Pathogenic Avian Influenza
MPDI	Multidisciplinary Digital Publishing Institute
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
NA	Neuraminidase
NCBI	National Center for Biotechnology Information
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
SG	Síndrome Gripal
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
UFPA	Universidade Federal do Pará
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo geral	9
2.2 Objetivos específicos	9
3 REFERENCIAL TEÓRICO	10
3.1 Aspectos históricos da influenza	11
3.2 Morfologia do vírus	12
3.3 Contexto histórico epidêmico brasileiro	14
3.4 Os impactos da pandemia de H1N1 no Brasil	15
3.5 Mecanismos de ação viral e replicação do Influenza	17
3.5.1 Adsorção	18
3.5.2 Penetração	18
3.5.3 Desnudamento	18
3.5.4 Síntese viral	19
3.5.5 Montagem e maturação	19
3.5.6 Liberação	19
3.6 As dificuldades do enfrentamento de um vírus com alta capacidade de transmissão e mutabilidade	19
3.7 Importância da vacinação e cobertura vacinal	22
3.7.1 Cobertura vacinal para a influenza no Brasil	22
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	24
5 RESULTADOS	25
6 DISCUSSÃO	30
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	35
APÊNDICE A	43

1 INTRODUÇÃO

A Gripe sazonal é o nome dado ao quadro clínico causado pelo vírus influenza, um patógeno que tem sua disseminação a nível global, principalmente, no período final do outono e alastra-se pelos meses que abrangem a época do inverno (WHO, 2018). As condições de temperatura e umidade facilitam sua transmissão, gerando, conseqüentemente, a infecção viral (LOWEN, et al, 2007). Os principais sintomas da gripe são febres, tosse (geralmente seca), dores de cabeça, dores musculares e nas articulações, garganta seca e coriza, com propensão em gerar processos infecciosos leves ou graves no trato respiratório, podendo levar o indivíduo a óbito (ECHEVARRÍA-ZUNO, et al, 2009). Atualmente, o patógeno causador da gripe se subdivide em quatro grupos: A, B, C e D, sendo essa divisão e suas subseqüentes subdivisões guiadas pela variação nas proteínas: hemaglutinina (H) e neuraminidase (N) (SPICKLER, 2016).

Nos dois últimos séculos, a humanidade passou por grandes surtos virais de influenza que abalaram e marcaram seus momentos históricos, dentre eles: Gripe Espanhola (1918), Gripe Suína (1930), Gripe Asiática (1957-58) e Gripe H1N1 (2009). O vírus influenza H1N1, é um dos subtipos do vírus influenza A que circula em humanos e outros animais, como porcos e aves. A primeira epidemia de H1N1, chamada "gripe espanhola", causou a morte de milhões de pessoas em todo o mundo (TAUBENBERGER; MORENS, 2006).

Ao lidar com uma contaminação causada por uma das cepas de influenza, o quadro clínico pode ir de suave (causado pelo grupo do tipo C) a casos mais graves, com infecções respiratórias agudas (tipos A ou B), e mesmo com medidas preventivas; a negligência com a vacinação ou a falta de acesso a este recurso acarreta mortes anuais de pessoas (SPICKLER, 2016; WHO, 2018). A Organização Mundial da Saúde (2018) apontou que os impactos das epidemias sazonais de gripe em países em desenvolvimento não são plenamente conhecidos, mas pesquisas apontam que cerca de 99% das mortes em crianças com menos de 5 anos de idade, decorrentes de infecções do trato respiratório inferior relacionadas à influenza, ocorrem em países em desenvolvimento. Em síntese, ainda que no século XXI exista um considerável potencial tecnológico e conhecimento acerca da virulência e mutabilidade do patógeno, a maioria dos problemas relacionados à surtos epidêmicos de gripe vêm de

países em desenvolvimento, onde problemas de saúde saneamento básico estão presentes no âmbito social (LUNA, 2002).

O grupo viral de influenza A foi responsável por grandes episódios endêmicos e epidêmicos entre os anos de 1918 (Gripe Espanhola) e 2009 (Surto de H1N1). Sua alta capacidade de recombinação de material genético, evolução da capacidade de infecção patogênica, transição entre infecções zoonóticas, com possibilidade de adaptação estável para humanos, sua disposição para mortalidade de ambas as espécies animal e humana são aspectos que apontam como a habilidade de mutação do vírus A, da gripe, que auxiliaram em sua longevidade, e minam a eficácia das vacinas, dificultando a erradicação desse vírus (SHAO et al., 2017).

Estudos desenvolvidos com base nos dados coletados em períodos de endemias, e pandemias de virose gripal ao longo dos anos forneceram e vem fornecendo robustez de informações a órgãos dos sistemas de saúde ao redor do mundo, com o intuito de manter possíveis crises sob controle. Mas, como as agendas de saúde pública são embasadas nas condições socioeconômicas, políticas e culturais dos locais, não existe uma homogeneidade nos aspectos de trato para com a gripe (influenza) e demais males que afligem o mundo (BASSANEZI; 2013).

Afunilando para o contexto brasileiro, observa-se que o quadro epidêmico de 2009 não foi o único, dado que no século XX a epidemia se alastrou rapidamente pelo mundo em razão da Primeira Grande Guerra, em que médicos que atuaram na ocasião teriam sido os primeiros vetores da doença, trazendo-a a bordo do navio inglês Demerara, acarretando como os primeiros casos do país as cidades portuárias de Recife, Salvador e Rio de Janeiro (MUNIZ; FERIAS; 2020).

Para Costa e Merchan-Hamann (2018), em 2009, a atuação do Brasil em resposta à pandemia de H1N1 deu-se início na instalação do “Gabinete Permanente de Emergência da Saúde Pública”, com a finalidade de disponibilizar informações para a população e para os serviços de saúde acerca do novo subtipo da influenza, além de discutir estratégias de controle e prevenção e divulgação de informações sobre o caso no Brasil. A atitude das autoridades frente à situação sanitária do mundo foi efetivada pela criação do Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza, com a implantação de um sistema de notificação de casos on-line e o investimento em ações de observação de casos suspeitos, tomada de medidas sanitárias adequadas, vigilância de portos, aeroportos e fronteiras (COSTA; MERCHAN-HAMANN; 2018). Ainda segundo o autor, em maio de 2009, o Instituto

Adolfo Lutz, de São Paulo, identificou o primeiro caso de influenza A no Brasil; e em julho daquele mesmo ano, o Ministério da Saúde reconheceu que os casos emergentes da influenza estavam acontecendo internamente no país, através do contágio e transmissão do patógeno pela população brasileira.

Dito isto, o presente trabalho objetiva revisar literaturas científicas com o intuito de analisar o histórico de dispersão do vírus influenza pela história humana de modo sucinto, bem como seu surgimento e o contexto nas terras do Brasil. Buscamos também compreender o processo de combate à gripe, assim como, as medidas adotadas pré e pós o episódio pandêmico da variante H1N1, as dificuldades encontradas durante este processo, as contribuições advindas das políticas de enfrentamento das variantes do vírus, seus impactos no Sistema Único de Saúde (SUS). Culminando em propostas interventivas para sensibilização e alerta acerca dos riscos que podem ser gerados pela falta de cuidados e prevenção para com o vírus da gripe, possibilitando uma potencialização e redobra no cuidado com o continuísmo e regularidade do cronograma vacinal anual de prevenção ao patógeno gripal (influenza).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Evidenciar os impactos gerados na saúde pela disseminação do vírus influenza A no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- 2.1 Analisar os aspectos históricos e sociais que influenciaram na disseminação do patógeno causador da gripe sazonal no mundo e no Brasil;
- 2.2 Elencar os principais subtipos do vírus da Influenza mais difundidos no território brasileiro;
- 2.3 Ressaltar a importância e impactos da vacinação no combate e controle da propagação viral do influenza.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O vírus *Influenza* faz parte da família Orthomyxoviridae e são subdivididos em quatro gêneros: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C* e *Influenzavirus D* (SPICKLER, 2016). Sua organização e divisão é dada pela disposição das proteínas que compõem sua estrutura e conseqüentemente atuam em sua capacidade de virulência e possíveis hospedeiros.

O tipo A pode ser encontrado, principalmente, em aves, as quais são seus hospedeiros naturais, mas um grupo viral adquiriu a capacidade de infectar e se propagar em mamíferos como suínos, cães e os seres humanos, gerando nestes doenças de cunho respiratórios que, embora possuam uma taxa de morbidade elevada; com o desenvolvimento das vacinas, hoje só chegam a causar casos severos (que podem chegar a levar a óbito) quando expressas juntamente a outras formas de comorbidades, como imunodepressão, relaxamento ou ausência de um regime vacinal e medidas sanitárias apropriadas (SPICKLER, 2016).

Os vírus da influenza são classificados quanto o seu grau de patogenicidade – capacidade que um micro-organismo tem de causar doença – em *Low Pathogenic Avian Influenza* (LPAI) (ou Influenza Aviária de Baixa Patogenicidade – IABP) e *Highly Pathogenic Avian Influenza* (HPAI) (ou Influenza Aviária de Alta Patogenicidade – IAAP). Tais parâmetros foram definidos de acordo com o índice de mortalidade que o vírus causa em populações de galináceos, onde, se a cepa apresenta alta patogenicidade e, conseqüentemente, grande número de mortes, é classificado como HPAI, mas quando tem baixo potencial patogênico, é classificado como LPAI (USGS, [s.d.]; USGS, 2018; USDA, 2015)

Os tipos B e C, do vírus influenza, são os principais gêneros que afetam os humanos, ambos, porém, se diferem em seu nível de patogenicidade, visto que linhagens ligadas à influenza tipo B (B/Victoria/2/87 e B/Yamagata/16/88), assim como as variantes do tipo A (H1N1 e H5N1) que ao infectar humanos acabam por se desenvolver em casos de síndromes respiratórias agudas. Já o *Influenzavirus C* se desdobra em casos moderados e leves. Mas o que todos esses diferentes gêneros compartilham em comum é sua alta capacidade infecciosa, junto com seu alto fator de variação e recombinação gênica, possibilita que ele explore vários sequenciamentos para suplantar as táticas do sistema imune (LYONS; LAURING, 2016).

Devido à alta capacidade de variabilidade antigênica do vírus da *Influenza*, a sua capacidade de adaptação às condições às quais se encontra aumenta, podendo infectar, inclusive, animais domésticos, que por sua vez podem dar continuidade ao ciclo de vida do vírus (SONGSERM et al., 2006). Segundo um estudo realizado por SONGSERM et al. (2006), a análise histológica de um gato doméstico que contraiu a cepa do tipo A, do *Influenzavirus*, o H5N1, enquanto se alimentava da carcaça de um pombo infectado com o vírus, e que veio a óbito, teve severos danos teciduais registrados em vários órgãos vitais após necrópsia, onde os quadros de edema pulmonar, pneumonia severa, congestão renal e cerebral e hemorragia na camada externa do intestino delgado, foram encontrados, o que caracteriza, assim, a austeridade dessa cepa do vírus.

É devido aos aspectos patogênicos, virulentos, históricos, somados com seu regime constante e sazonal, que o vírus influenza mantém-se como um dos vírus que mais impactou e impacta na história humana, sendo o responsável por vários episódios epidêmicos na história da humanidade, e o foco de vigilância perene pelos órgãos de saúde, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), que aponta que:

A influenza continua sendo um dos maiores desafios para a saúde pública mundial. Todos os anos, estima-se que ocorram cerca de 1 bilhão de casos em todo o mundo, dos quais 3 a 5 milhões são casos graves, resultando em 290.000 a 650.000 mortes respiratórias relacionadas à influenza. A OMS recomenda a vacinação anual contra a influenza como a forma mais eficaz de prevenção. A vacinação é especialmente importante para pessoas com maior risco de complicações graves da influenza e para profissionais de saúde (WHO, 2019, parágrafo 3, tradução nossa).

3.1 Aspectos históricos da influenza

A influenza é uma zoonose que transita entre o ser humano e outros animais desde a antiguidade (CUNHA, 2004). No século XX, havia o pensamento de que a doença era causada por agentes bacterianos, como o *Haemophilus influenzae*, uma vez que à época o homem ainda não tinha desenvolvido a capacidade de isolar micro-organismos menores do que as células bacterianas; isto só viria a acontecer no ano de 1930, como aponta Ribeiro (2007).

Segundo Mauad (2020), o contexto histórico da Influenza traz grandes eventos devastadores quanto à saúde pública mundial, e, no século XX, foi responsável pela morte de 50 milhões de pessoas, entre os anos de 1918 e 1919. Para Bertucci-Martins (2003), a Gripe Espanhola matou tanto quanto a Primeira Grande Guerra, afetando mais de 20 milhões de pessoas, enquanto que o número de óbitos ocasionados pelo conflito mundial foi de aproximadamente 8 milhões de pessoas.

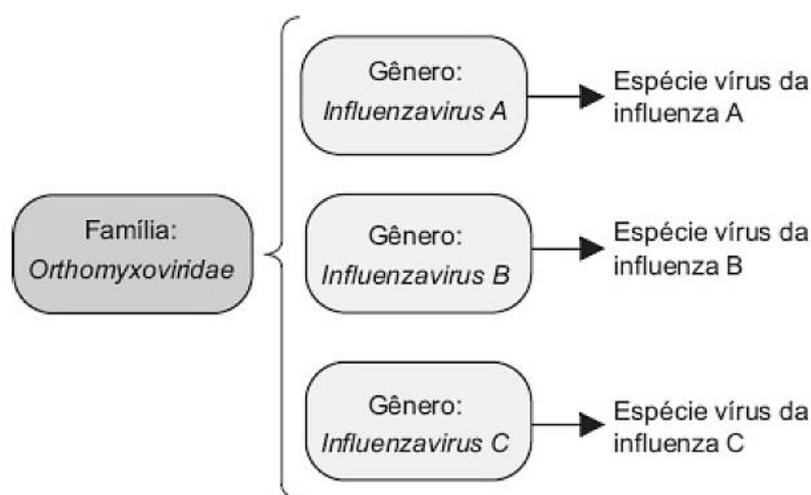
Mauad frisa ainda sobre as dificuldades em identificar o micro-organismo responsável por causar tal enfermidade, onde, devido ao tamanho, o vírus passava por entre a malha dos filtros utilizados para filtragem de bactérias, uma vez que se acreditava se tratar de uma. A Espanha foi o primeiro país a notificar oficialmente os primeiros casos de gripe, fazendo com que a doença recebesse o nome de Gripe Espanhola na época; mas há suspeitas de que os primeiros casos da gripe tenham surgido nos Estados Unidos, no entanto não se sabe ao certo o local de surgimento da Influenza (Mauad, 2020). Segundo a perspectiva de Cunha (2004), a partir do ponto em que o homem passou a domesticar animais silvestres (visto que se trata de uma zoonose), a viver em modo coletivo, onde cada vez mais pessoas aglomeravam-se em centros urbanos, a influenza começou também a ser disseminada.

A enfermidade não é novidade do século atual ou passado, um de seus registros mais antigos data de 412 a.C., por Hipócrates (DE-PARIS, 2013). Registros antigos feitos por uma carta enviada de Edimburgo pelo Lord Randolph para o Lord Cecil, em novembro de 1562, descrevia a situação a qual vivia o povo que contraiu a doença, sofrendo com sintomas comuns dentre a população, que ia de dor no estômago a tosses intensas, sendo as coincidências sintomáticas de um indivíduo a outro notadas como um padrão sintomático pela alta sociedade da época e reportada através de cartas (AYORA-TALAVERA, 1999). Para o autor, a primeira pandemia que de fato se recorda ter tido uma alta mortalidade aconteceu em 1580, em que se acredita ter origem na Ásia, se dispersando posteriormente à Europa e África. A gravidade da doença era amplificada devido ao costume de sangrar os enfermos a fim de conter a febre, mas a prática não surtia efeito positivo e acrescia a mortalidade (AYORA-TALAVERA, 1999).

3.2 Morfologia do vírus

O vírus da influenza A pdm09, é um vírus envelopado pertencente à família *Orthomyxoviridae*, que se classificam em três tipos: influenza tipo A, B e C. O vírus da gripe suína pertence ao grupo A, o mesmo da gripe aviária e subdividem-se em vários tipos antigênicos dependendo da organização das proteínas da superfície do seu capsídeo (envoltório do vírus constituído de proteína, com funções semelhantes a uma membrana de uma célula), a Hemaglutinina (H) e a Neuraminidase (N). O genoma do vírus é do tipo RNA e está dividido em 8 segmentos, que facilitam a reordenação de forma aleatória quando consegue infectar uma célula hospedeira e se replicar, podendo acarretar no surgimento de subtipos diferentes do patógeno (GOYACHE et al., 2009).

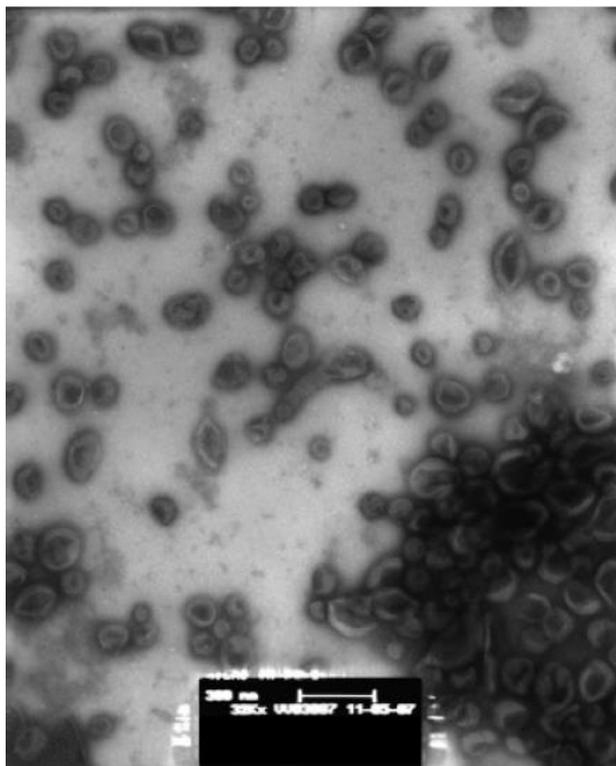
Imagem 1 – Classificação dos vírus da família *Orthomyxoviridae*



Fonte: SANTOS; ROMANOS; WIGG. 2015, p 662.

As partículas virais possuem uma morfologia geralmente esférica, podendo apresentar formas filamentosas. O vírus possui um diâmetro aproximado 100 nm, tendo como composição 0,8 a 1% de RNA, 5 a 8% de carboidratos, 20% de lipídios e 70% de proteína. Internamente, o vírus da influenza A é composto pelo capsídeo, que envolve o genoma de RNA viral. O RNA codifica as proteínas necessárias para a replicação viral e a produção de novas partículas virais (SANTOS; ROMANOS; WIGG; 2015).

Imagem 2 – Morfologia do vírus influenza A



Fonte: SANTOS; ROMANOS; WIGG. 2015, p 663.

3.3 Contexto histórico epidêmico brasileiro

De fato, a alta capacidade de alteração antigênica da influenza somada ao conjunto de evolução natural por pressão seletiva, fazem com o agente tenha uma alta transmissibilidade, uma vez que, a transição entre um indivíduo e outro aumenta consideravelmente a resistência do patógeno às condições adversas de cada organismo (CABRAL; GONÇALVES, 2020). Segundo Souza (2005), a Primeira Grande Guerra foi um dos fatores cruciais para a explosão da pandemia de influenza, onde as movimentações de tropas de vários países indo a conflito ocasionou a disseminação acelerada do agente infeccioso. Ainda de acordo com a autora, até o momento do início do envolvimento do país na guerra, podíamos acompanhar apenas através de jornais em circulação nacional as novidades e atualizações da pandemia que acontecia na Europa em guerra.

Para Bertucci-Martins (2003), as cidades litorâneas, por serem portuárias, foram as principais portas de entradas para o patógeno no país, uma vez que boa parte da comunicação com o mundo externo ainda era feita através dos mares e seus

navios, e isto ocasionou um *bloom* de casos de mortes nas cidades de Recife, Salvador e Rio de Janeiro – à época, a capital do Brasil (WANDERLEY, 2020).

O momento de explosão da Gripe Espanhola somado à Primeira Guerra, trouxe consequências extremamente negativas, dado que a pobreza e a fome aumentaram à medida que a guerra se alastrava e as tropas se chocavam; este segundo fator, causou, por consequência, o enfraquecimento e a diminuição da qualidade de vida dos povos em guerra (BERTUCCI-MARTINS, 2003), estes fatos evidenciam que tais acontecimentos foram o gatilho para que estes migrassem para outros países.

3.4 Os impactos da pandemia de H1N1 no Brasil

O vírus da influenza A, H1N1, apresenta similaridades com o vírus da pandemia de 1918, com uma maior habilidade de afetar os pulmões, ao contrário dos vírus da gripe sazonal (TIBÚRCIO, 2009). Em 2009, a influenza A foi confirmada com quase 45 mil casos que resultaram em mais de 2 mil mortes (COSTA; MERCHA-HAMANN, 2016), a pandemia de 2009 levou a mudanças na vigilância epidemiológica da doença, com foco no monitoramento da gravidade e na detecção de mudanças de virulência do vírus (ROSSETTO; LUNA, 2015). Além dos impactos à saúde, os impactos econômicos na sociedade são fatores importantes a serem analisados. O tratamento de pacientes acometidos pela doença, o diagnóstico e a diminuição da produtividade são observações importantes, uma vez que a doença pode afetar a produtividade dos trabalhadores e causar prejuízos para empresas e indústrias em função do adoecimento da mão de obra. Estima-se que um total de U\$ 87 bilhões de dólares por ano foram utilizados para o custeio de epidemias

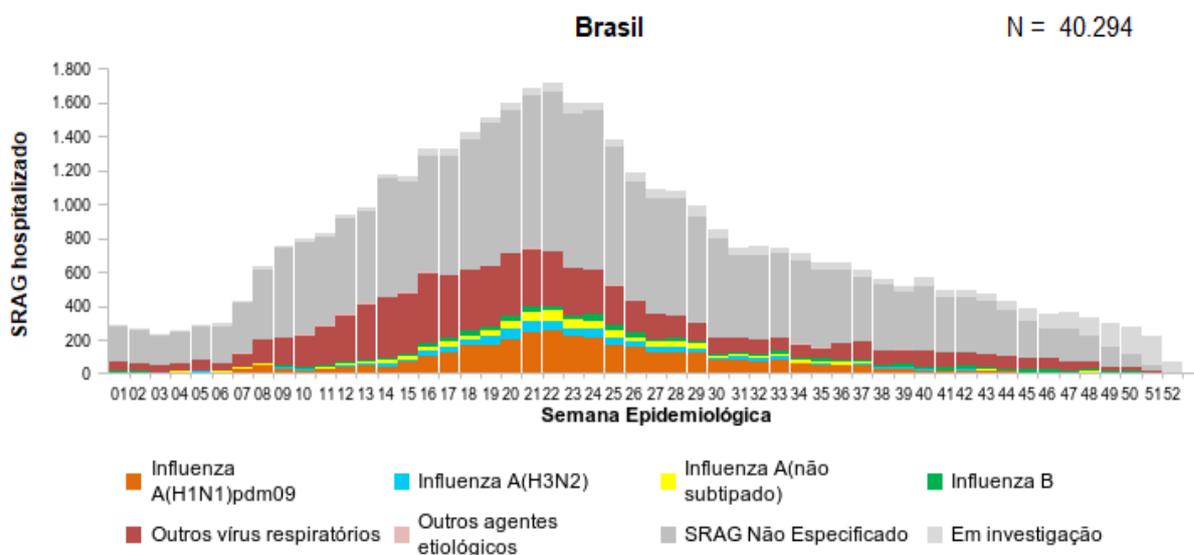
anuais de influenza nos Estados Unidos, isso levando em conta os custos médicos e de mão de obra perdida (ARAÚJO, R. et al., 2021). Estudos desenvolvidos por Aoyama et al. (2018), apontam que os custos de internação de pacientes acometidos pela influenza são altos e aumentaram em relação a um mesmo período no ano anterior a 2017, nas cinco regiões do país (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste).

O vírus influenza A historicamente tem sido o patógeno causador de inúmeros episódios epidêmicos e pandêmicos no mundo. No ano de 2009, mais uma situação de alarme a saúde foi levantada pelo agente infeccioso, iniciando no México com quadros de surtos, que devido a globalização e descasos com cuidados e prevenções,

proporcionou uma dispersão do vírus por outros cantos do globo e evoluindo o status de surto, para epidemia e culminando em 6 de junho – declarado pela OMS – na pandemia da Gripe Suína como apontado pelo centro de estudos estratégicos da Fiocruz Antonio Ivo de Carvalho (2021).

Devido ao Brasil ser um país com grandes proporções territoriais e de ampla diversidade no que tange seus aspectos climáticos, assim como, sociodemográficos, o processo de dispersão do vírus da gripe – assim como de outros patógenos virais – é afetado, e sendo assim, o sistema de supervisão/vigilância e medidas de controle e planejamento para a vacinação contra a gripe, atual de forma crucial para um combate efetivo (CERBINO NETO; PENNA; WERNECK, 2013).

De acordo com dados disponibilizados pelo governo federal, o sistema de vigilância para Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é desempenhado pela vigilância Sentinela, em pacientes hospitalizados. O aparelho conta com unidades distribuídas em todas as regiões demográficas do país, unidas em uma rede, a fim de observar e identificar os vírus respiratórios que estejam circulando na população, com o objetivo, também, de monitorar a demanda hospitalar de atendimento e número de óbitos, para que seja possível a tomada de decisões e posicionamentos por parte do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde estaduais e municipais. Os registros de Síndromes Respiratórias e Síndromes Respiratória Aguda Grave, até a semana 52 do ano de 2019, representaram aproximadamente 52% e 60%, respectivamente, para a influenza A (H1N1) (BRASIL, 2019).

Gráfico 1 – Gráfico de número de casos para SRAG no ano de 2019

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2019).

De 40.294 casos notificados de SRAG, 5.800 casos foram causados pelo vírus influenza, como consta o dado do gráfico adaptado na Imagem 3 (BRASIL, 2019).

No país, os sintomas de febre acima de 38°, tosse, espirros e dores de cabeça dez dias após contato com pessoas infectadas foram parâmetros iniciais para uma das medidas adotadas para a identificação da doença, mas que posteriormente foram substituídos por sintomas mais condizentes com a infecção, sendo a Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE) a responsável por determinar a febre, tosse e dispneia (ambos sintomas característicos da Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG) como sintomas associados à infecções por influenza A (SCHUELTER-TREVISOL et al, 2012).

3.5 Mecanismos de ação viral e replicação do Influenza

Os vírus são hospedeiros intracelulares obrigatórios, isto é, a replicação é o processo em que o vírus se multiplica, e para isso ele adentra na célula hospedeira através do mecanismo de adsorção para realizar a sintetização de suas proteínas; tais células precisam estar vivas, dado que células mortas não são capazes de realizar os processos vitais de síntese proteica. Durante a infecção a célula utiliza sua

maquinaria, fabrica e monta componentes virais dentro dos vírions para posteriormente liberá-los (MADIGAN et al., 2016, p. 249).

O vírus influenza possui seu ciclo de replicação ligado diretamente com a capacidade de conexão que duas de suas proteínas constituintes atribuem a este. A primeira que opera como agente facilitador da ligação do patógeno com as células hospedeiras, conferindo a esta uma abertura para o processo infeccioso no receptor é a hemaglutinina (H), enquanto isso a proteína responsável pelo reconhecimento da célula a que o vírus se liga e a liberação do material genético para sua replicação é a neuraminidase (N) (Butantan, 2022; GOMES et al., 2015).

Segundo Madigan et al. (2016), as etapas do processo de replicação viral seguem os seguintes passos: 1. *Adsorção à célula hospedeira*; 2. *Penetração do material genético viral na célula*; 3. *Síntese de ácidos nucleicos virais pela célula hospedeira*; 4. *Montagem e empacotamento do conteúdo anteriormente sintetizado*; 5. *Liberação do vírions*, em que:

3.5.1 *Adsorção*

A adsorção é o processo em que as partículas da superfície viral se conectarão à superfície da célula hospedeira através de receptores presentes em sua membrana plasmática. A ausência ou a presença de determinados receptores celulares vai determinar os tipos celulares em que cada um será capaz de ser replicado, denomina-se, portanto, tropismo viral (MOLINARO et al., 2009).

3.5.2 *Penetração*

A penetração é o que ocorre após o processo de adsorção e consiste na entrada do vírus na célula, existindo duas maneiras distintas: a fusão e a viropexia. Na fusão, a membrana celular se fundirá ao capsídeo do vírus, permitindo a entrada do agente infeccioso na célula. Na viropexia, a entrada do vírus à célula é feita através da invaginação de toda a partícula viral para dentro da célula. Este processo ocorre pela mediação de proteínas e receptores denominados de clatrininas (MOLINARO et al., 2009).

3.5.3 *Desnudamento*

As enzimas presentes nos lisossomos atuarão no desnudamento, que consiste na remoção do capsídeo, permitindo que o genoma viral seja exposto. O vírus influenza

A é um vírus de genoma RNA, e a síntese proteica viral é realizada no citoplasma celular (MOLINARO et al., 2009).

3.5.4 *Síntese viral*

A síntese é a formação das proteínas necessárias à constituição viral que acontece através do processo de transcrição e tradução. A transcrição é a formação do mRNA a partir do DNA e a tradução é a conversão da sequência de nucleotídeos em aminoácidos, formando uma proteína (MOLINARO et al., 2009). O vírus influenza A está classificado no grupo V, na forma com que realiza a síntese de suas proteínas e segundo Molinaro et al. (2009), na classe V viral, o processo tradução do mRNA acontece no citoplasma da célula hospedeira, por ser uma fita simples que servirá de molde para a composição do genoma viral.

3.5.5 *Montagem e maturação*

Na fase da montagem e maturação, as proteínas vão começar a se juntar ao genoma viral para dar forma ao envoltório nuclear (nucleocapsídeo ou capsídeo). A maturação do vírus influenza ocorrerá no citoplasma por ser um vírus de RNA, e esse processo se dá pela formação completa das partículas virais, também denominadas de vírions e dependem de enzimas de ambas as partes para que ocorra o processo completo (MOLINARO et al., 2009).

3.5.6 *Liberação*

Nesta última fase do processo de replicação viral, ocorrerá a liberação do vírus pela célula hospedeira. A liberação ocorrerá ou através de brotamento pela membrana celular ou pela lise desta. No brotamento, os vírus envelopados sairão das células levando consigo uma parte da membrana, ou seja, eles terão em sua constituição parte da célula hospedeira formando seu envelope; os vírus não envelopados são liberados pelas células por lise devido à grande quantidade de partículas virais formadas no interior celular (MOLINARO et al., 2009).

3.6 As dificuldades do enfrentamento de um vírus com alta capacidade de transmissão e mutabilidade

A nível global, o H1N1 foi responsável por vários eventos pandêmicos. O episódio ocorrido em 2009, a pandemia de gripe suína A (H1N1) de 2009 teve início no México e afetou gravemente adultos saudáveis e se espalhou rapidamente pelo

mundo, causando a pandemia de gripe suína que afetou mais de 214 países, resultando em um número de mortes estimado entre 105.000 e 395.000 pessoas (OMS, 2019).

Até junho de 2009, diversos países foram atingidos pelo H1N1, causando mortes e grandes números de casos, principalmente, em países mais populosos (Tabela 1).

Quadro 1 – Ranking dos 10 países mais atingidos, de mais de 70 países, pelo vírus influenza durante a pandemia de H1N1, até o mês de Junho de 2009

Países atingidos	Casos confirmados	Óbitos
Estados Unidos	13.217	27
México	5.717	106
Canadá	2.115	3
Austrália	1.051	0
Reino Unido	557	0
Chile	411	1
Japão	410	0
Espanha	291	0
Argentina	202	0
Panamá	179	0
TOTAL	24.150	137

Fonte: Saúde Business (2009).

No conjunto da história humana, a caça e a pesca fizeram parte da construção do homem como um todo; a coleta e a busca por materiais eram fatores importantes para manter a vida e perpetuar a espécie, e, à medida em que o homem se espalhava pelos continentes, tinha conseqüentemente o contato com diversos meios que pudessem causar-lhes doenças e infecções, como bactérias, fungos e vírus (CLAUDINO; TANAKA; AMARAL; 2010).

Em abril de 2009, o México contabilizou o primeiro caso de influenza pela cepa H1N1 viral que, foi responsável por números inesperados de mortes. No início de abril daquele mesmo ano, o *Instituto Mexicano del Seguro Social* (IMSS) foi alertado para o crescente número de influenza; números que normalmente diminuiriam nos meses

de março para maio, não foi efetivado. Pouco tempo depois, as autoridades mexicanas identificaram um novo agente viral em duas amostras de cidades diferentes (ECHEVARRÍA-ZUNO et al, 2009).

A fácil transmissão do patógeno, que se dá pela inalação de gotículas dispersas no ambiente após espirros ou tosse de pessoas infectadas ou o contato com superfícies contaminadas, contribui para o ciclo de dispersão viral, e, para Claudino; Tanaka; Amaral (2010, p. 9), considerada uma zoonose – infecção causada por um agente infeccioso que consegue cruzar a barreira biológica de duas espécies distintas, com potencial patogênico –, o termo ‘gripe suína’ começou a ser utilizado para designar a infecção quando o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em 2009, confirmou que o vírus era comumente encontrado em suínos, mas que, devido à alterações genéticas deste, apresentou semelhança com o genoma do vírus A, que atacava a espécie humana, caracterizando o salto entre espécies.

Um dos fatores que contribuem para sua facilidade de dispersão é a curta duração da imunidade no corpo causada pelas constantes variações antigênicas (CUNHA, 2004). Tal fato deve-se ao fluxo gênico constante do vírus, que é denominado de "drift" antigênico, e que, segundo Zambon (1999), ocorre quando os antígenos da superfície do vírus, a Neuraminidase (NA) e a Hemaglutinina (HA), sofrem mutações a cada vez que o vírus é replicado. Tais mutações causadas pelas replicações fazem com que as partículas virais sejam diferentes dos anticorpos, dificultando o trabalho do sistema imunológico e que acaba resultando numa variante nova do agente infeccioso capaz de causar doenças.

Outro importante característica a ser observada é o "shift" antigênico, este, por sua vez, acontece quando há a infecção de dois vírus diferentes num mesmo hospedeiro, ocasionando uma mistura das proteínas da superfície viral, ou seja, um rearranjo proteico de ambos os vírus, que resulta em um novo agente patogênico (ZANBOM, 1999). As combinações das várias mutações do vírus tornam-se cumulativas, sendo importante frisar que o *shift* antigênico acontece quando o vírus do tipo A adquire características proteicas de hemaglutinina e neuraminidase de outros vírus diferentes dos que circulam no momento da combinação, na população (FERREIRA, 2010).

3.7 Importância da vacinação e cobertura vacinal

No século XIX, o mundo se viu aterrorizado pela varíola, doença viral em que seus sintomas eram graves e a mortalidade beirava os quase 100%, nos casos causados pela variante que ocasionava quadros hemorrágicos (JOHNSON et al., 2011). Até o início do descobrimento da vacina, a expectativa de vida das pessoas que contraíam a varíola era extremamente baixa, dado sua alta mortalidade. O médico inglês, Edward Jenner, observou em 1775 que as pessoas que haviam apresentado quadros clínicos da varíola bovina não tinham sintomas desenvolvidos quando nelas eram inoculadas a varíola. À época, trabalhava como inoculador da varíola (pessoas que inoculavam intencionalmente a varíola em outras) (TOLEDO JR., 2005).

Jenner, durante suas observações acerca da enfermidade, buscou diversas formas de combater o avanço da doença e, durante seu trabalho, notou que as mulheres que trabalhavam na ordenha de vacas não contraía a varíola. Deu início então as pesquisas sobre o porquê daquelas pessoas não desenvolver o quadro clínico da doença, trazendo à luz a hipótese de que a varíola da vaca causava um efeito protetor em humanos (TOLEDO JR., 2005).

A vacinação é um importante processo que contribui para a erradicação de diversas doenças (GUGEL et al., 2021). No histórico brasileiro, a vacinação está presente no sistema de saúde do país desde 1904, ano em que a vacinação contra a varíola tornou-se efetiva mediante uma lei enviada ao Congresso por Oswaldo Cruz, que cunhava uma política sanitária em que tornava obrigatória a dedetização de casas e a vacinação à força (GUGEL et al., 2021). Apesar do histórico de resistência à vacinação por parte da população, o histórico de aceitação de vacinal no Brasil não é negativo e as campanhas de apoio à vacinação através do incentivo do governo federal fez-se efetiva, dado que em 1980 a varíola foi dada como erradicada do Brasil (HOCHMAN, 2011).

Sendo imprescindível para que doenças sejam efetivamente controladas, no Brasil, a política de vacinação contra a gripe influenza deu-se no início da década de 1999, e torna-se um importante ato de saúde pública em que a vacinação de populações de risco diminui a mortalidade da doença (BÓS; MIRANDOLA, 2013).

3.7.1 Cobertura vacinal para a influenza no Brasil

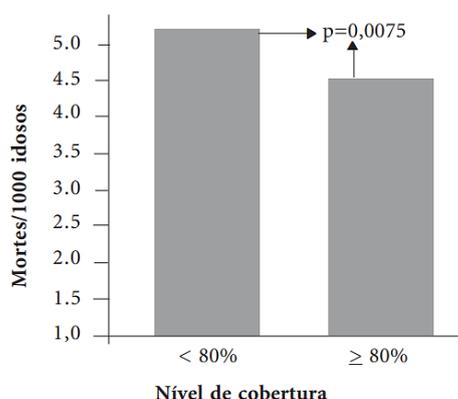
No ano de 2021, no Brasil, aproximadamente 80 milhões de doses da vacina contra a influenza foram distribuídas, das quais aproximadamente 72 milhões foram aplicadas em todo território nacional (BRASIL, 2022). Anualmente, as vacinas contra influenza são atualizadas com novas variações em razão da alta taxa de variação gênica do patógeno, reduzindo as chances do desenvolvimento de um quadro grave da doença pela infecção de uma nova variante e aumentando a capacidade da resposta imunológica do organismo (BEIRIGO; PEREIRA; COSTA; 2017).

A vacinação contra a influenza é importante, pois, por se tratar de um agente infeccioso de alta taxa de variação, o trânsito desses patógenos na população fora do alcance vacinal pode aumentar a taxa de variabilidade genética do vírus devido ao *drift* antigênico, resultando em novas variantes, que podem ser mais fatais ou ter em seu gene características que aumentem sua taxa de transmissão entre a população, como pontuado por Costa e Merchan-Hamann (2018).

Devido a importância da vacinação no combate a influenza e a gripe, o Ministério da Saúde espera, pelo menos, um alcance médio de 75% na cobertura vacinal. Segundo dados disponibilizados pelo governo federal, aproximadamente 73% foi o número de cobertura em algumas regiões do país, ficando abaixo da média esperada para imunizações de 75% (BRASIL, 2022).

A imunização mostra-se eficaz quando observados os dados de avanço da doença, em que o número de casos registrados foram diminuindo à medida em que a vacinação avançava no país, uma redução entre 39% a 75% do número de óbitos (BÓS; MIRANDOLA; 2013).

Imagem 3 – Contraste entre o número de óbitos em relação à cobertura vacinal



Fonte: Adaptado de BÓS; MIRANDOLA (2013).

Até a popularização da vacina, muitas pessoas morriam em decorrência de doenças que atualmente são facilmente tratadas. As condições de vida precária e a dificuldade de acesso à saúde básica são fatores que influenciaram diretamente no aumento de casos e/ou complicações por enfermidades causadas por agentes patogênicos virais, dado que a melhor forma de tratar uma doença viral é prevenindo através de vacinas, e esta quando impossibilitada a entrega ao indivíduo, acaba por abrir uma lacuna na saúde pública (ALMEIDA et al., 2015). Dip e Cabrera (2008) analisaram que a vacina se faz importante na redução de casos graves da doença, reduzindo em até 60% a mortalidade em idosos asilados.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O levantamento foi realizado em duas partes , uma indo até o mês de outubro de 2022, e outra indo de fevereiro a junho de 2023 onde foram coletadas pesquisas em bancos de dados online para a formação do corpus deste artigo, através do uso da ferramenta de pesquisa científica Google Scholar, em que foi utilizado, com base nos resultados destas pesquisas, repositórios científicos do Scielo, Brazilian Journals, Fiocruz, NCBI, MDPI, CDC, Taylor & Francis Group, além de repositórios oficiais da Universidade Federal do Pará (UFPA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Editoriais, teses, dissertações, artigos e monografias também foram incluídos. Para organização destes dados, uma planilha foi criada para agregar todas as informações pertinentes à pesquisa, com dados sobre: (1) Autores; (2) Ano de publicação; (3) Título da obra; (4) Referência no formato ABNT; (5) Tipo de publicação; (6) Link de acesso; (7) Data de acesso; (8) Fonte e (9) Idioma original da publicação.

Para a continuidade deste trabalho, foram realizadas pesquisas acerca dos aspectos históricos, do contexto brasileiro diante de eventos epidêmicos e os impactos, foram revisados artigos e livros que tratam da morfologia viral quanto aos mecanismos de replicação e formas de transmissão, importância da vacinação e cobertura vacinal no Brasil. Para a filtragem dessas informações, foi utilizado o método de pesquisa booleana, da qual foi utilizado como auxiliares os operadores específicos “AND”, “OR” e “NOT”; além de asterisco e aspas, juntamente aos termos para realizar a pesquisa. Os termos “Impactos” e “Influenza” foram utilizados e através deles obteve-se cerca de 28.900 resultados, um amplo espectro de trabalhos; mas, utilizando dos operadores booleanos mais alguns termos marcados com “*”, para filtrar

mais informações – “impactos influenza AND variaç* AND Brasil” –, houve o retorno de 11.900 objetos de pesquisa, uma filtragem de 41,17% dos resultados.

Até o mês de março, foram feitas pesquisas referentes à busca por artigos que retratassem o contexto histórico da influenza, desde suas primeiras abordagens e seu isolamento em 1933 até seu quadro pandêmico mais recente, de 2009. As pesquisas retornaram artigos de diversos países que foram atingidos pela pandemia de H1N1, dentre eles o Brasil, objeto central do desenvolvimento deste trabalho. Para a seleção dos artigos a serem utilizados nesta pesquisa, foi utilizado o critério de melhor enquadramento no resultado do trabalho como um todo, em que um total de 76 artigos foram pesquisados previamente, armazenados em uma planilha de banco de dados e analisados, no entanto, somente 63 foram utilizados para o desenvolvimento do trabalho.

Dentre o material base que foi utilizado no norteamento e construção deste trabalho, foi aplicado os seguintes critérios para delimitar a utilização (+) ou exclusão (-) do material: 1. O conteúdo conter elementos que vinculem, situem ou busquem explicar a relação histórica do vírus influenza com o ser humano (+); 2. Cobertura vacinal brasileira contra gripe (-); 3. Dados que apresentem relação se comparação e correlação entre impactos dos vírus influenza e SARS-CoV-2 (-); 4. Dados com casos clínicos dos subtipos e cepas presentes em território brasileiro na última década (+); 5. Elementos sobre o processo de chegada e dispersão da gripe no Brasil (+); 6. Não apresentassem informações sobre medidas de combate contra o patógeno viral da gripe (-).

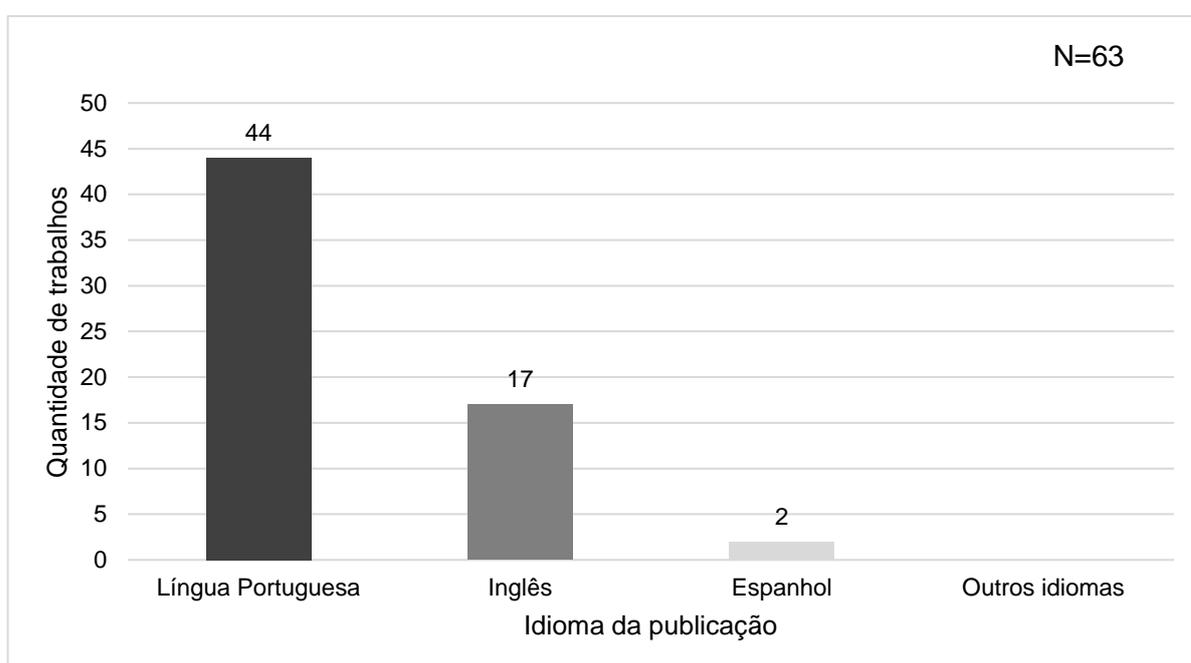
Após a aplicação dos parâmetros anteriormente citados, o trabalho teve sua filtragem final, em que 8, das 63 referências bibliográficas foram selecionadas e auxiliaram na composição dos dados aplicados nos resultados desta obra. Junto a eles e com a finalidade de obter dados estatísticos sobre a vacinação contra a Influenza no Brasil, foi acessado e consultado o os dados do DATASUS, através da plataforma TABNET, em que informações obtidas foram utilizadas na confecção de gráficos informativos sobre o avanço da doença em relação à vacinação.

5 RESULTADOS

Durante as pesquisas, foram encontrados diversos artigos escritos em português, inglês ou espanhol, mas publicados em diversos países. Os idiomas que

mais se sobressaiu no desenvolvimento desta pesquisa foi a língua portuguesa, depois língua inglesa, seguidos pelo espanhol. Os trabalhos versam sobre as características do vírus e padrões de infecção; disseminação viral na população; aspectos históricos e contextos epidemiológicos da influenza; desenvolvimento de vacinas; morfologia viral e forma de atuação e mecanismos de replicação no organismo; dificuldades no combate aos vírus; importância da vacinação e cobertura vacinal no Brasil.

Gráfico 2 – Gráfico representativo dos idiomas de publicação de cada trabalho utilizados



Fonte: Autores (2023).

Os trabalhos em língua portuguesa utilizados para o prosseguimento desta pesquisa representam 69,84% do total do presente no desenvolvimento do trabalho, enquanto que os trabalhos de língua inglesa e espanhola compõem um apanhado de 29,98% e 3,17%, respectivamente.

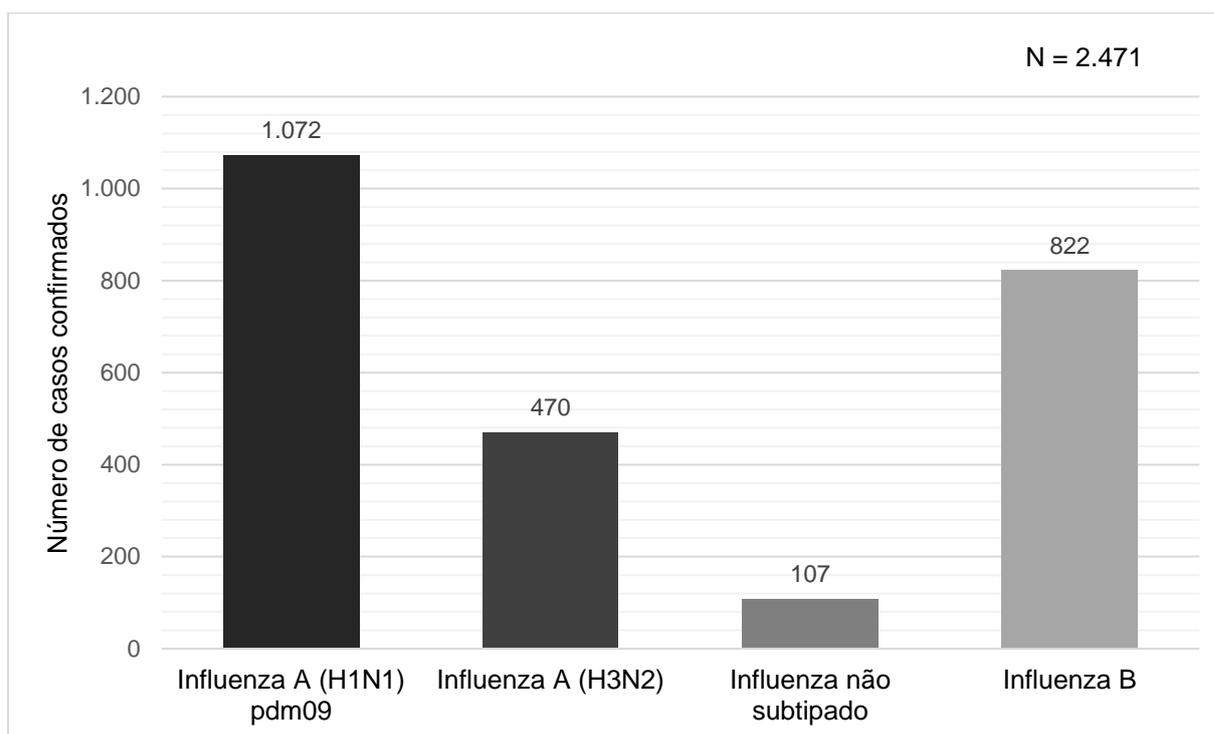
Ao todo foram revisados 63 itens, dentre eles artigos científicos, dissertações de mestrado, noticiário e informações oficiais do governo federal e de organizações de saúde; com o objetivo de consolidar as informações desenvolvidas neste trabalho. Os dados utilizados foram publicados entre os anos de 1999 e 2022.

Diversos artigos trouxeram dados sobre a forma com que o vírus se utiliza para se replicar e se propagar, e um dos pontos foi a disseminação por meio do contato

com superfícies contaminadas ou a inalação de partículas infectantes suspensas na atmosfera.

As pesquisas retornaram resultados para os casos de doenças causadas por vírus respiratório, em que os casos de Síndrome Gripal na quinquagésima semana do ano de 2019 relacionadas à influenza A (H1N1) somaram quase 44% dos casos entre os 2.471 confirmados para a influenza. Naquele mesmo ano, foram coletadas 21.212 amostras referente a casos notificados, das quais 18.415 ou 86,8%, estavam inseridas no sistema e desse percentual, 4.778 resultaram em casos positivos para vírus respiratório, entre os quais 51,7% (os mesmos 2.471 casos) foram positivos para influenza e 41,3% referente a outros vírus respiratórios, como o Parainfluenza, Adenovírus e Vírus Sincicial Respiratório (VSR), conforme o gráfico 3.

Gráfico 3 – Casos de Síndrome Gripal por influenza

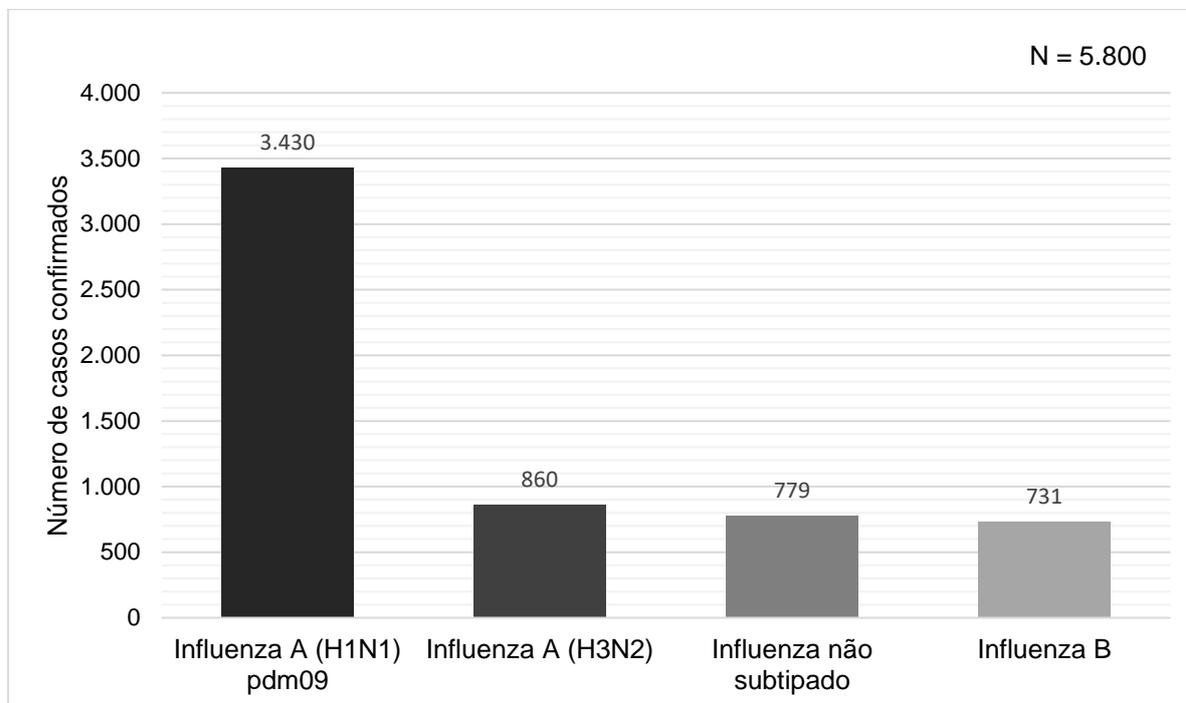


Fonte: Autores (2023).

Já para os resultados para SRAG foram de aproximadamente 40.294 casos notificados até a quinquagésima segunda semana de 2019, em que destes casos, 32.963 foram referentes a casos registrados em sistema, entre os quais 17,6% (5.800) destes foram de SRAG por influenza. Destes 17,6%, 59,1% (3.430) eram de casos de SRAG causados pela influenza A (H1N1) pdm09, 14,8% (860) para influenza A

(H3N2), 13,4% (779) por influenza A não subtipado e 12,6% (731) para a influenza B, conforme apresentado no gráfico 4.

Gráfico 4 – Casos de influenza para a SRAG, no ano de 2019.



Fonte: Ministério da Saúde (2019).

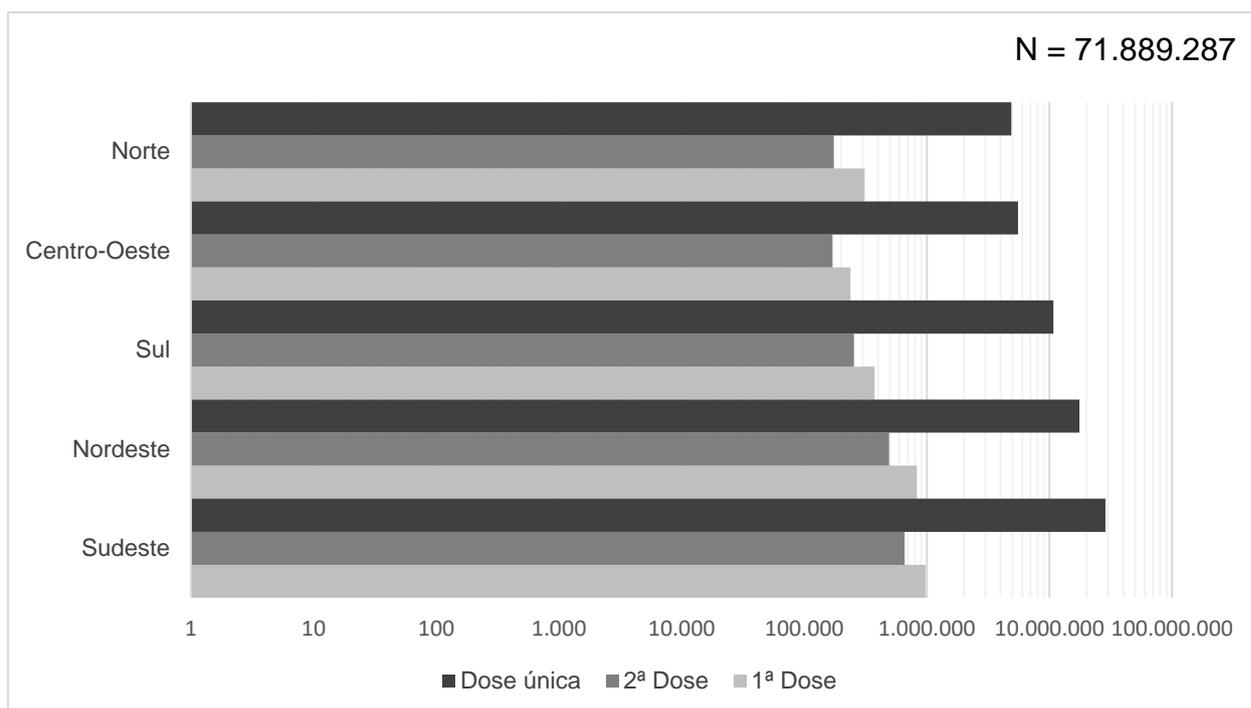
Em conformidade com os dados obtidos e inseridos nos gráficos 4 e 5, a influenza A (H1N1) pdm09 foi a que mais se difundiu e apresentou maior índice de casos, seguidos pela influenza A (H3N2) e o influenza A não subtipado. A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) teve um número maior de casos em relação a Síndrome Gripal (SG). O maior número de casos para SRAG foi de 40,7% (2.363), registrado na região sudeste do país e o coeficiente de internações foi de 2,7/100.000 habitantes.

Os dados de cobertura vacinal para a influenza no país no ano de 2022, foram divididos por regiões: Norte, Centro-Oeste, Sul, Nordeste e Sudeste. Respectivamente, Sudeste e Nordeste apresentaram a maior taxa de vacinação do país, seguido do Sul, Centro-Oeste e Norte.

No âmbito do contexto histórico, o contato humano com a influenza data, em registros, de 412 a.C. Os dados históricos sobre a gripe no século XX evidenciam que a ausência de tecnologias avançadas para a identificação do patógeno e o seu tamanho, quanto as suas características morfológicas, foi de fato um empecilho no

combate. Um número expressivo de óbitos foi registrado – cerca de 50 milhões de pessoas foram atingidas direta e indiretamente – e superaram as perdas da Primeira Grande Guerra, em que o número de mortes foram 6,25 vezes menores do que as causadas pelo agente infeccioso em 1918. A constante movimentação de tropas de diversas potências mundiais foram fatores importantes na disseminação viral.

Gráfico 5 – Dados sobre a cobertura vacinal para a gripe influenza A



Fonte: Ministério da Saúde (2022).

Conforme o gráfico 5, um total, 67,4 milhões de doses únicas foram aplicadas no país, 1,7 milhões de pessoas tomaram a 2ª dose da vacina e 2,7 milhões de pessoas tomaram somente a 1ª dose da vacina. De modo geral, aproximadamente 72 milhões de doses totais foram aplicadas no ano de 2021, com um percentual de 72,8% de cobertura vacinal. A vacinação para aquele ano foi dividida de três modos, sendo ele: Dose única; Duas doses e o dado sobre indivíduos que tomaram somente uma dose, de duas. No Sudeste, foram ministradas aproximadamente 28,7 milhões de doses únicas, no Nordeste aproximadamente 17,6 milhões dessas mesmas doses, sendo essas duas regiões classificadas como as de maior cobertura vacinal, ao passo que em contraste com estas regiões, as regiões Centro-Oeste e Norte, contavam com somente 5,3 e 4,8 milhões de doses únicas aplicadas, respectivamente. Os dados

sobre a ministração de duas doses seguiram o mesmo padrão de distribuição vacinal, sendo o Sudeste a região de maior cobertura e o Norte a de menor. Para a vacinação no Brasil, no ano de 2022, aproximadamente 80 milhões de doses da vacina contra influenza foram distribuídas ao longo do ano.

No que diz respeito à vacinação contra a influenza, os resultados aparentes foram de que a redução no número de internações foram de até 60% para idosos (em condições de isolamento por asilo) e de até 47% em indivíduos da comunidade, sob a mesma análise.

6 DISCUSSÃO

Mais da metade das obras utilizadas na construção deste trabalho foram em língua portuguesa, sobretudo obras brasileiras, mas é importante frisar que é uma observação e que este não foi um parâmetro para a seleção dos trabalhos científico da língua. Yoshida (2019) afirma em “A nossa produção científica invisível” que os países classificados como terceiro mundo possuem uma ciência criativa e de boa qualidade. Mesmo com a falha na adequação ou indexação desses artigos ou tradução para o idioma inglês seja dificultosa. Um ponto a ser observado que influenciou na escolha de produções científicas é o acesso gratuito e amplo às bases indexadoras brasileiras, permitem uma maior difusão da produção científica do país (BARRETO, 2006).

Com todos os dados obtidos através das pesquisas e revisões, é possível observar que os impactos do vírus influenza na saúde foi perceptível no que tange as condições sociais e econômicas da população não só brasileira, mas mundial, como aponta também Keech e Beardsworth (2008). Um dos principais pontos chaves para disseminação do vírus influenza é o contato humano, principalmente onde o fluxo de pessoas é maior, e no século XX, na Primeira Grande Guerra, o fluxo de pessoas no mundo era aumentado em razão do conflito, que fazia com que estas as pessoas se deslocassem de uma localidade para outra por motivos diversos; e esse fluxo migratório de pessoas foi essencial para que o agente infeccioso fosse transportado entre países (ALMEIDA et al., 2015). Segundo Spickler (2016), o influenza A é um vírus de alta variabilidade, e essa característica possibilita e aumenta a sua capacidade de infectar uma gama maior de organismos de diferentes espécies, já que sua capacidade de adaptação aumenta em razão disso

Durante a história, o mundo foi palco de diversos episódios de surtos epidêmicos de influenza que foram responsáveis por grandes impactos na saúde pública nacional (NETO; PORTO; 2019). A gripe espanhola (1918), ocorrida no século XX, afetou, principalmente as cidades portuárias e a capital, à época o Rio de Janeiro, cidades às quais acredita-se ter sido a porta de entrada para a enfermidade devido a forma com que o país se comunicava com o mundo, já que navios eram mais comumente usados no transporte de cargas e, principalmente, de passageiros. A gripe espanhola desembarcou na cidade do Recife a bordo do navio *Demerara* (SCHWARCZ; STARLING; 2020). É sob esta perspectiva que se pode pontuar que a pandemia de 1918 teve números maiores do que a Primeira Grande Guerra e que a constante movimentação de tropas em guerra em diversas partes do mundo foi um fator importante a ser observado no que diz respeito à disseminação viral, como já citado neste trabalho e reforçado, então, por Ribeiro (2007).

Em síntese, durante este estudo foi possível observar que os sintomas de Síndrome Gripal esteve presente em 1.072 amostras de pacientes acometidos pela gripe por H1N1 pdm09, no ano de 2019, entretanto os sintomas da Síndrome Respiratória Aguda Grave tiveram um percentual maior de notificações, com 3.340 casos confirmados. Em relação a gravidade da enfermidade, constatasse um grau maior letalidade por parte do quadro de SRAG, como afirma também Felinto; Escosteguy; Medronho (2019), em que 7,4% do percentual observado no município do Rio de Janeiro. Ainda seguindo a linha de raciocínio dos autores, 25% a 50% dos indivíduos que foram infectados pelo influenza A pandêmico de 2009 e que foram a óbito por quadro de SRAG, não possuía informações acerca de comorbidades, reforçando a gravidade dos quadros de Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Como abordado nesta obra, a tosse, o espirro e o contato com superfícies contaminadas com partículas virais também são um ponto que contribui para a dispersão do vírus, uma vez que espirros, tosse e as secreções provocadas pela infecção contém o patógeno (GOLYNSKI; MARQUES; 2017).

No século XX, a vacinação já era uma realidade sendo estudada, dado que as pesquisas sobre a vacinação contra a Poliomielite, por exemplo, doença viral responsável por causar a paralisia infantil, estavam avançadas (NETO, 2015). E para conter o avanço de infecções virais ou o desenvolvimento de casos graves da gripe H1N1, é necessário justamente investir em políticas de vacinação, dado que a vacinação é uma das principais medidas de combate e prevenção contra a gripe,

incluindo o H1N1, pois estimula o sistema imunológico a produzir anticorpos para este, diminuindo as chances de internações e aumentando a efetividade do sistema imune no combate a estas infecções. Vários estudos têm demonstrado a eficácia das vacinas contra a gripe em reduzir a morbidade e mortalidade associadas à doença, especialmente em grupos de risco (ARAÚJO, T. M. E et al., 2007). Segundo uma análise de Dip e Cabrera (2008) em populações idosas, a vacina foi efetiva na redução de quase 50% dos casos de mortalidade, uma efetividade. Segundo os autores, a vacina tem resultados positivos quando observados os períodos de vacinação contra a gripe entre os anos de 1990 a 2000, em que a vacinação provocou uma queda significativa no número de internações por pneumonia e gripe, além da diminuição na mortalidade em populações de idosos não institucionalizados, isto é, aqueles que não moram em casas para idosos, asilos ou parecidos, vacinados.

Para que se obtenha uma alta adesão por parte da população à vacinação, é necessário que o Ministério da Saúde e órgãos a ele subordinados, estructurem uma linha de frente em que se propõe o combate às infecções virais. O Programa Nacional de Imunizações (PNI), desenvolvido pelo Ministério da Saúde, tem papel importante na erradicação de doenças contagiosas, como a própria poliomielite e varíola, já citadas neste trabalho, ofertando de forma gratuita a vacinação em postos de saúde através de equipes qualificadas (GIRARDI et al., 2021). O PNI é uma importante ferramenta de combate de doenças através da organização e implementação de calendários vacinais. Além disso, a instituição de uma política nacional humanizada leva em consideração o contexto vivido por cada indivíduo em relação à comunidade a qual está inserido, visando a ampliação do conceito de saúde (LIMA; PINTO; 2017).

Para que seja eficaz o combate, é necessário que haja um bom percentual de cobertura vacinal, e, como apontado nos resultados deste trabalho, mínimos 75% é o esperado para todas as regiões do país. Entretanto algumas regiões apresentaram menor cobertura vacinal, como a região Norte e Centro-Oeste, isto deve-se ao fato de que há um baixo efetivo em exercício no atendimento às populações e comunidades, como também é apontado por Oliveira et al., (2020), em que em seu trabalho, ele aponta que a falta de insumos para o trabalho, de Agentes Comunitário de Saúde (ACS) e a hesitação vacinal são fatores que influenciam negativamente na cobertura vacinal. A forma com a qual as informações sobre a vacinação são veiculadas na mídia ou as experiências passadas com o serviço de saúde são também condições

que podem impactar o negativamente a cobertura vacinal nestas regiões (OLIVEIRA et al., 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com todos os resultados obtidos ao longo do desenvolvimento do trabalho, pode-se concluir que a gripe é uma doença infecciosa viral responsável por diversos quadros pandêmicos ao longo da história humana, mas que os avanços tecnológicos foram cruciais para elucidar pontos importantes no que tange o combate à doença. A forma com a qual o vírus se utiliza para se propagar nas populações é, de fato, uma observação importante a se fazer: locais com grandes quantidades de pessoas circulando aumentam as chances de disseminação, já que o patógeno é facilmente transmitido através de partículas infectantes que ficam suspensa no ar após tosses ou espirros, levando as autoridades sanitárias a desenvolver métodos informativos para combater a doença em todas as regiões do país.

O PNI é um programa que, através a idealização de um calendário vacinal e integração às comunidades, leva em conta o contexto vivido por cada indivíduo para tentar solucionar o problema sanitário. A estruturação de um plano de combate ao agente infeccioso é de certa forma um fator que contribui para o controle de infecções e monitoramento de regiões com maior incidência de casos, através de notificação por sistemas integrados e pela Vigilância Sentinela. A vacinação contra a influenza no Brasil tem grandes impactos na saúde pública do país, uma vez que os dados apontam que a vacinação de populações é uma das principais estratégias para frear a disseminação do agente infeccioso, e, como consequência, diminuir o número de internações ou casos graves da doença, consequentemente diminuindo os custos médicos ou hospitalares. Porém tais medidas não elimina o patógeno efetivamente, pois este tem alta capacidade de variação antigênica, dado que seus registros datam desde 412 a.C., e, por isso, vale salientar que por suas características e histórico, nosso papel é de buscar maneiras de refrear e impedir que as situações sanitárias se deteriore, causando novos episódios epidêmicos e pandêmicos, pois é incentivando o investimento no estudo de vacinas e medicamentos para combater o vírus da gripe, assim como as complicações causadas por ele, que se pode postergar que novas variações antigênicas possam nos levar a situação de caos sanitário, explosões de

internações com quadro graves e mortes, tais quais os casos de pandemias nascidas da disseminação do influenza A.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA et al. **Consenso para o tratamento e profilaxia da influenza (Gripe) no Brasil**. Sociedade brasileira de pediatria. v. 5, 2015. Disponível em: <https://www.somiti.org.br/arquivos/site/comunicacao/somiti-online/2016/conseso_influenza-sbpdf.pdf>. Acesso em: 13 mai. 2023.

AOYAMA, E. de A.; NUNES, E. C. A.; OLIVEIRA, M. da S.; SILVA, S. L. da; ARAÚJO, J. A. F. de; FIRMINO, T. de A. B. Os benefícios da vacina H1N1 em idosos / The benefits of H1N1 vaccine in elderly. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 185–191, 2018. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/880>>. Acesso em: 09 jun. 2023.

ARAÚJO, et al. **Vacina contra influenza: conhecimentos, atitudes e práticas de idosos em Teresina**. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 60, p. 439-443, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/reben/a/bX7rHyD5snDgZxnPgZHmvVD/?lang=pt&format=html>>. Acesso em: 19 mai. 2023.

ARAÚJO, R. et al. **Impacto econômico da infecção por influenza no Brasil: uma análise sob a perspectiva dos sistemas de saúde e da sociedade em 2019**. JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde, v. 13, n. 3, 2021.

AYORA-TALAVERA, G. **Influenza: Historia de una enfermedad**. Revista Biomédica, v. 10, n. 1, p. 57-61, 1999.

BARRETO, M. L. Crescimento e tendência da produção científica em epidemiologia no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 79-85, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/tF7dnkPpbs86Fn7zqN7Zmdq/abstract/?lang=pt#>>. Acesso em: 09 jun. 2023.

BASSANEZI, M. S. B.; CUNHA, Maisa Faleiros. **Um espaço, dois momentos epidêmicos: surtos de febre amarela (1896-1897) e de gripe (1918-1919) em Campinas, estado de São Paulo**. Revista brasileira de estudos de população, v. 36, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepop/a/P3GfqJCjgqRWfJXB7zNdFwS/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 13 mai. 2023.

BASSANEZI, M. **Uma trágica primavera. A epidemia de gripe de 1918 no estado de São Paulo, Brasil**. ESTADO DE SAO P, v. 73, 2013. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/32371747/volume_10.pdf?1385093623=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DOs_Bairros_Imigrantes_da_Cidade_de_Sao_P.pdf&Expires=1684021697&Signature=IkF2gtKtwlpAjMCPQB0IFU406VXdShftYYkm3Oef5AYgkErO6wFMUDmmsWns2sUssZqu3znlyHUZuOA~gb2dWNSSCVrJD2IMidBXjAIMO-IDu5CYDeuHicwHtKqO1usRrlpFsU1eelJKw-HozzeSXUbEKdrVPWnrlOnfk19AK5WySzZtenMBKTqO3xXnJLKRpWK1WWkT3ZJMI6aV9-QgZ4vm7d5d5aPMeN0YueTGxSdkka7tNemIDUQcDg58TjHaFla->

BWPm3XRfu0g70ZUBKIEVwlqEL0E~j03JI62227Gf~kjbrP7eHw4o362xk-B1Knva6b9EXogxGw~1MtQ2yQ__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA#page=74>. Acesso em: 07 nov. 2022.

BEIRIGO, A. P. T.; PEREIRA, S. I.; COSTA, P. S. **Influenza A (H1N1): revisão bibliográfica**. SaBios-Revista de Saúde e Biologia, v. 12, n. 2, p. 53-67, 2017. Disponível em: <<http://68.183.29.147/revista/index.php/sabios/article/view/2495/982>>. Acesso em 19 mai. 2023.

BERTUCCI-MARTINS, L. M. “Conselhos ao povo”: educação contra a influenza de 1918. **Cadernos CEDES**, v. 23, p. 103–118, 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ccedes/a/w549Hz4PW6V5tLXQg7XbSTM/>>. Acesso em: 2 jun. 2023.

BESSA, C. F. M. N. de et al. **As pandemias e a pandemia da Covid-19 no contexto dos povos indígenas: Impactos e modos de enfrentamento**. 2021. Disponível em: <<https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/3202>>. Acesso em: 20 mar. 2023.

BÓS, A. J. G.; MIRANDOLA, Andrea Ribeiro. **Cobertura vacinal está relacionada à menor mortalidade por doenças respiratórias**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 18, p. 1459-1462, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def>. Acesso em: 03 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel da Influenza. **Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza**. Brasília, DF. CGU, 2022. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/Influenza_2021/Influenza_2021.html#.> Acesso em: 03 mai. 2023.

CERBINO NETO, J.; PENNA, G. O.; WERNECK, G. L. **Regional differences in mortality associated with pandemic Influenza A H1N1 in Brazil**. Cadernos de Saúde Pública, v. 29, p. 189-194, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/28760/2/ARTIGO_RegionalDifferencesMortality.pdf>. Acesso em: 27 abril 2023.

CLAUDINO et al. **A influenza H1N1**. 2010. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/bitstream/ri/18545/5/Artigo%20-%20Maria%20Viviany%20de%20Morais%20Claudino%20-%202010.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2023.

COMBATE à epidemia de H1N1: um histórico de sucesso. 26 de jan. 2021. Disponível em: <<https://cee.fiocruz.br/?q=node/1314>>. Acesso em: 27 mai. 2023

COSTA, M. C.; MERCHAN-HAMANN, E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 15, 2018. DOI: 10.5123/S2176-

62232016000100002. Disponível em: <<https://ojs.iec.gov.br/index.php/rpas/article/view/122>>. Acesso em: 20 maio. 2023.

CUNHA, B. A. **Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics**. *Infectious Disease Clinics*, v. 18, n. 1, p. 141-155, 2004.

DE CARVALHO FERIAS, S.; MUNIZ, É. S. **A influenza entre nós: A interiorização da gripe espanhola na Amazônia e a chegada da doença a Bragança (PA)(1918)**. *FRONTEIRAS & DEBATES*, v. 6, n. 2, p. 67-84, 2020.

DE-PARIS, F. **Vírus influenza**. *Clinical and Biomedical Research*, v. 33, n. 1, 2013. Disponível em: <<https://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/40128/25682>>. Acesso em: 20 mar. 2023.

DIAS CABRAL, M.; JORGE DA CUNHA GONÇALVES, S. Estudo retrospectivo das internações hospitalares por pneumonia x cobertura vacinal para influenza a em pessoas acima de 60 anos de idade, no período de 2017 e 2018 no município de Vassouras. **Revista de Saúde**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 10–14, 2020. DOI: 10.21727/rs.v11i1.2323. Disponível em: <<http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/2323>>. Acesso em: 2 mar. 2023.

DIP, R. M.; CABRERA, M. A. S. Vacinação contra a gripe como estratégia de promoção de saúde em idosos. **Geriatría & Gerontología**, v. 2, n. 2, p. 81-5, 2008. Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v2n2a08.pdf>>. Acesso em: 09 jun. 2023.

DR ANDREAS EBERTZ. A Journey Through The History Of DNA Sequencing. **The DNA Universe**. Disponível em: <https://the-dna-universe.com/2020/11/02/a-journey-through-the-history-of-dna-sequencing/#:~:text=In%201972%2C%20Walter%20Fiers%20was,et%20al.%2C%201972.>)>. Acesso em: 13 maio. 2023.

ECHEVARRÍA-ZUNO, Santiago et al. **Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis**. *The Lancet*, v. 374, n. 9707, p. 2072-2079, 2009. Disponível: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360961638X>>. Acesso em: 25 out. 2022.

FELINTO, G. M.; ESCOSTEGUY, C. C.; MEDRONHO, R. A. Fatores associados ao óbito dos casos graves de influenza A (H1N1) pdm09. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 27, p. 11-19, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/ZpMzv9ZHWbBP8gnwMQXbP4C/?lang=pt&format=html>>. Acesso em 07 jun. 2023.

FERREIRA, C. S. **Circulação do vírus da influenza A em patos domésticos da região amazônica através da detecção de anticorpos utilizando o método da inibição de hemaglutinação (HI)**. 2010. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) -

Biotecnologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. doi:10.11606/D.87.2019.tde-18012011-115107. Acesso em: 31 mai. 23.

GOLYNSKI, K. S.; MARQUES, C. M. Avaliação epidemiológica dos casos de influenza a (H1N1) e o impacto da vacinação em indivíduos que residem em Curitiba-PR. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 2, n. 14, 14 mar. 2017.

GOYACHE, J. et al. **Virus Influenza A H1N1**. Profesi3n veterinaria, v. 71, p. 6-11, 2009. Dispon3vel em: <<http://www.colvema.org/PDF/611Gripe.pdf>>. Acesso em: 03 fev. 2023.

GOYACHE, Joaqu3n et al. **Virus Influenza A H1N1**. Profesi3n veterinaria, v. 71, p. 6-11, 2009.

GUGEL, Sandrieli et al. Percep33es acerca da import3ncia da vacina33o e da recusa vacinal: uma revis3o bibliogr3fica. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 3, p. 22710-22722, 2021. Dispon3vel em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/25872>>. Acesso em: 06 jun. 2023.

GUGEL, Sandrieli et al. **Percep33es acerca da import3ncia da vacina33o e da recusa vacinal: uma revis3o bibliogr3fica**. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 3, p. 22710-22722, 2021.

HOCHMAN, G. **Vacina33o, var3ola e uma cultura da imuniza33o no Brasil**. Ci3ncia & Sa3de Coletiva, v. 16, n. 2, p. 375-386, 2011.

INFLUENZA: are we ready?. **WHO**, [s.d.]. Dispon3vel em: <<https://www.who.int/news-room/spotlight/influenza-are-we-ready>>. Acesso em: 28 abr. 2023.

Influenza: Monitoramento at3 a Semana Epidemiol3gica 52 de 2019. [s.l.: s.n.]. Dispon3vel em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gripe-influenza/arquivos/informe-epidemiologico_influenza-2019-se52.pdf>. Acesso em: 03 mai. 2023.

JOHNSON, R. F. et al. **Cowpox virus infection of cynomolgus macaques as a model of hemorrhagic smallpox**. Virology, v. 418, n. 2, p. 102-112, 2011.

KEECH, M.; BEARDSWORTH, P. The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. **Pharmacoeconomics**, v. 26, p. 911-924, 2008. Dispon3vel em: <<https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200826110-00004>>. Acesso em: 19 mai. 2023.

LOWEN, A. C. et al. **Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature**. PLoS pathogens, v. 3, n. 10, p. e151, 2007. Dispon3vel em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2034399/>>. Acesso em: 07 out. 2022.

LUNA, E. J. A. **A emerg3ncia das doen3as emergentes e as doen3as infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 5, p. 229-243, 2002. Dispon3vel em:

<https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/asset/s/rbepid/v5n3/03.pdf>. Acesso: 24 nov. 2022.

LYONS, D. M.; LAURING, A. S. **Mutation and epistasis in influenza virus evolution**. *Viruses*, v. 10, n. 8, p. 407, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/323552>>. Acesso em: 30 set. 2022.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; BUCKLEY, D. H.; STAHL, D. A. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Local de publicação: Porto Alegre, 2016.

MAUAD, A. M. Flagrantes da "Hespanhola": a epidemia de influenza na imprensa ilustrada, Rio de Janeiro, 1918. **Brasiliana: Journal for Brazilian Studies**, v. 9, n. 1, p. 2-40, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.25160/bjbs.v9i1.119938>. Acesso em: 22 out. 2022.

MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. (Org). **Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde, v. 4**. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2009.

NETO, F. T. **O início do fim da poliomielite: 60 anos do desenvolvimento da vacina**. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 6, n. 3, p. 9-11, 2015.

NETO, M.; PORTO, F. O que o passado tem a nos ensinar sobre a Influenza? [What does the past have to teach us about influenza?] [¿Qué puede enseñarnos el pasado sobre la Influenza?]. **Revista Enfermagem UERJ**, [S.l.], v. 27, p. e40236, set. 2019. ISSN 2764-6149. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/40236>>. Acesso em: 19 maio 2023. doi:<https://doi.org/10.12957/reuerj.2019.40236>.

OLIVEIRA, G. S.; BITENCOURT, E. L.; AMARAL, P. F. F.; PARREIRA VAZ, G.; JÚNIOR, P. M. R.; BORGES DA COSTA, S. Cobertura vacinal: uma análise comparativa entre os estados da Região Norte do Brasil. **Revista de Patologia do Tocantins**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 14–17, 2020. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2020v7n1p14. Disponível em: <<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/9103>>. Acesso em: 09 jun. 2023.

RIBEIRO, A. F. Influenza – Trajetória no Século XX Influenza. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 4, n. 41, p. 13–20, 2007. Disponível em: <<https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/38752>>. Acesso em: 19 maio. 2023.

ROSSETTO, E. V.; LUNA, E. J. A. **Aspectos clínicos dos casos de influenza A (H1N1) pdm09 notificados durante a pandemia no Brasil, 2009-2010**. Einstein (São Paulo), v. 13, p. 177-182, 2015.

SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, Maria Tereza Villela; WIGG, Marcia Dutra. **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SCHUELTER-TREVISOL, F. et al. **Perfil epidemiológico dos casos de gripe A na região sul de Santa Catarina, Brasil, na epidemia de 2009**. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 32, n. 1, p. 82-86, 2012.

SCHWARCZ, L. M.; STARLING ALVES, H. M. **A Bailarina da Morte**. 1 Ed. São Paulo: Editora Schwarcz S.A., 2020. Disponível em: <<https://statics-submarino.b2w.io/sherlock/books/firstChapter/2120914915.pdf>>. Acesso em: 13 mai. 2023.

SHAO, W. et al. **Evolution of influenza a virus by mutation and re-assortment**. International journal of molecular sciences, v. 18, n. 8, p. 1650, 2017. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/214414>>. Acesso em: 02 out. 2022.

SOBE para 73 o número de países atingidos pela gripe A. **SAUDE BUSINESS**, 09 jun. 2009. Disponível em: <<https://www.saudebusiness.com/mercado/sobe-para-73-omero-de-pases-atingidos-pela-gripe>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

SONGSEEM, T. et al. **Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat**. Emerging infectious diseases, v. 12, n. 4, p. 681, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3294706/>>. Acesso em: 11 out. 2022.

SOUZA, Christiane Maria Cruz de. A gripe espanhola em Salvador, 1918: cidade de becos e cortiços. **História, ciências, saúde-Manguinhos**, v. 12, p. 71-99, 2005. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/hcsm/a/fTb86X8wDhnpSkfbgXzsYks/abstract/?lang=pt#>>. 02 mar. 2023.

SPICKLER, R. A. **Influenza**. The Center For Food Security & Public Health. 2016. Disponível em: <<https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pt/influenza-PT.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2022.

TAUBENBERGER, J. K.; MORENS, D. M. **1918 Influenza: the mother of all pandemics**. Revista Biomedica, v. 17, n. 1, p. 69-79, 2006.

TEMPORÃO, J. G. **O enfrentamento do Brasil diante do risco de uma pandemia de influenza pelo vírus A (H1N1)**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 18, n. 3, p. 201-204, 2009.

TIBÚRCIO, Alberto Saraiva. Repercussões Políticas, Económicas e Sociais da Influenza Pandémica (Gripe Suína) em 2009. **Monografia de Fim de Curso de Especialização em Saúde Pública da Faculdade de São Lucas. Brasil. Recuperado em**, v. 5, 2009. Disponível: <<https://www.monografias.com/pt/trabalhos-pdf/repercussoes-politicas-economicas-sociais-influenza/repercussoes-politicas-economicas-sociais-influenza.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2023.

TOLEDO JR., AC de C. **História da varíola**. Revista Médica de Minas Gerais, v. 15, n. 1, p. 58-65, 2005.

WANDERLEY, A. C.T. **E o ex e futuro presidente do Brasil morreu de gripe... a Gripe Espanhola de 1918**. Brasileira Fotográfica, 23 de março de 2020 <<http://brasilianafotografica.bn.br/?p=18866>>. Acesso em: 20 mar. 2023.

What is the difference between low pathogenic and highly pathogenic avian influenza? | U.S. Geological Survey. Disponível em: <<https://www.usgs.gov/faqs/what-difference-between-low-pathogenic-and-highly-pathogenic-avian-influenza>>. Acesso em: 26 nov. 2022.

WHO launches new global influenza strategy. **WHO**. 11 mar. 2019. Disponível: <<https://www.who.int/news/item/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>> Acesso em: 29. abril. 2023.

YOSHIDA, Winston Bonetti. A nossa produção científica invisível. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 2, p. 113-113, 2019. Disponível em: <<http://www.jvb.periodikos.com.br/article/5df12e3a0e88255d6db5f734/pdf/jvb-4-2-113.pdf>>. Acesso em: 09 jun. 2023.

ZAMBON, Maria C. **Epidemiology and pathogenesis of influenza**. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 44, n. suppl_2, p. 3-9, 1999.

APÊNDICE A – Lista de referências utilizadas na obtenção dos dados dos resultados

Nº	Autores	Tipo de produção/ano	Título da publicação
01	Ministério da Saúde	Painel informativo, 2019	Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52 de 2019
02	OLIVEIRA, G. S.; BITENCOURT, E. L.; AMARAL, P. F. F.; PARREIRA VAZ, G.; JÚNIOR, P. M. R.; BORGES DA COSTA, S	Artigo, 2020	Cobertura vacinal: uma análise comparativa entre os estados da Região Norte do Brasil
03	Ministério da Saúde	Painel informativo, 2021	Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza 2021
04	Ministério da Saúde	Painel informativo, 2022	Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza 2022
05	DE-PARIS, F.	Artigo, 2013	Vírus influenza
06	BERTUCCI-MARTINS, L. M	Artigo, 2003	Conselhos ao povo: educação contra a influenza de 1918
07	MAUAD, A. M.	Artigo, 2020	Flagrantes da "Hespanhola": a epidemia de influenza na imprensa ilustrada, Rio de Janeiro, 1918
08	CLAUDINO et al.	Artigo, 2010	A influenza