

Artigo de Revisão

Influenza A aviária (H5N1) – a gripe do frango

Avian influenza A (H5N1) – the bird flu

CÁSSIO DA CUNHA IBIAPINA¹, GABRIELA ARAÚJO COSTA², ALESSANDRA COUTINHO FARIA²

RESUMO

Este estudo tem como objetivo rever a literatura sobre o vírus influenza A aviária (H5N1). O levantamento bibliográfico foi realizado nos bancos de dados eletrônicos *Medline*, *MD Consult*, *HighWire*, *Medscape* e *Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS, Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde)*, e por pesquisa direta, referentes aos últimos dez anos. Foram selecionados 32 artigos originais abordando os surtos recentes de infecção por um subtipo de vírus influenza A aviária, o H5N1, em criações de aves domésticas na Ásia, que resultaram em importantes prejuízos econômicos e repercussões em saúde pública, além de casos de infecção humana de alta letalidade. A maioria dos casos está associada com a exposição direta a aves infectadas ou superfícies contaminadas com excrementos dessas aves, porém foi confirmada a transmissão entre humanos. O período de incubação foi de dois a quatro dias. As manifestações clínicas variaram de infecção assintomática e doença leve do trato respiratório superior a pneumonia grave e falência múltipla de órgãos. A radiografia de tórax pode apresentar infiltrado intersticial bilateral, colapso lobar, consolidação focal e broncograma aéreo sem derrame pleural. A presença de linfopenia indica pior prognóstico. O tratamento de suporte parece ser o único tratamento aceitável. Os fatores de risco para mau prognóstico incluem idade avançada, demora na hospitalização, envolvimento do trato respiratório inferior, baixa contagem de leucócitos totais e linfopenia à admissão. Controlar os surtos em aves domésticas e o contato entre seres humanos e tais aves deve ser a prioridade no manejo da doença em nível de saúde pública, e medidas e conhecimentos acerca da doença devem ser amplamente divulgados.

Descritores: Vírus da influenza A aviária/patogenicidade; Influenza; Surtos de doenças; Vetores de doenças; Ensaios clínicos

ABSTRACT

The objective of this study was to review the literature related to avian influenza A (H5N1). The bibliographic research was conducted using the *Medline*, *MD Consult*, *HighWire*, *Medscape* and *Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature)* databases, as well as through direct research, limiting the scope to articles published within the past 10 years. We selected 31 original articles addressing the recent outbreaks of infection with the H5N1 subtype of avian influenza A in domesticated birds in Asia, which have resulted in significant economic losses and repercussions for public health, as well as some cases of human infection presenting high lethality. In most cases, infection has been associated with direct exposure to infected birds or contact with surfaces infected with bird excrement. However, cases of human-to-human transmission have been confirmed. In those cases, the incubation period varied from 2 to 4 days. The clinical manifestations range from asymptomatic infection to mild upper airway disease, pneumonia and multiple organ failure. Chest X-rays may reveal bilateral interstitial infiltrate, lobar collapse, focal consolidation and air bronchogram without pleural effusion. Lymphopenia is indicative of a poor prognosis. Supportive care appears to be the only acceptable treatment. Risk factors for poor prognosis include advanced age, delayed hospitalization, lower airway involvement, low white blood cell count or lymphopenia upon admission. Controlling outbreaks in domestic fowl and limiting contact between humans and infected birds must be the priorities in the management of this disease at the public health level. In addition, techniques and knowledge regarding the disease should be widely disseminated.

Keywords: Influenza A virus, avian /pathogenicity; Influenza; Disease outbreaks; Disease vectors; Clinical trials

1. Professor do Curso de Medicina da Universidade Alfenas - Unifenas - Belo Horizonte (MG) Brasil.

2. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Cássio da Cunha Ibiapina. Rua Rio de Janeiro 1.758/701 - CEP 30160-042, Lourdes, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Tel.: 55 31 3335-3654, Fax: 55 31 3275-4194. E-mail: cassioibiapina@terra.com.br

Recebido para publicação em 4/8/04. Aprovado, após revisão, em 6/5/05.

INTRODUÇÃO

Surtos recentes de infecção por um subtipo de vírus influenza A aviário, o H5N1, em criações de aves domésticas na Ásia, resultaram em importantes prejuízos econômicos e repercussões em saúde pública. Em janeiro de 2004, como já havia acontecido em 1997 e 2003, casos de infecção humana de alta letalidade por esse vírus foram detectados em várias regiões da Ásia, levando as autoridades em saúde pública a ficarem em alerta sobre a possibilidade de uma nova pandemia pela influenza.⁽¹⁻²⁾ Por outro lado, no Brasil, e em especial na região Sudeste, no período do outono e inverno, surtos de vírus sincicial respiratório levaram a um aumento na veiculação de notícias na imprensa acerca de infecções respiratórias virais, que lançaram conceitos errôneos acerca da infecção pelo vírus influenza A aviária, conhecida no Brasil como gripe do frango, colocando-a até como a causa dos referidos surtos.

Nesse sentido, o presente artigo propõe-se a fazer uma revisão do tema, com o objetivo de apresentar o histórico das pandemias por influenza no século XX, bem como a epidemiologia, patogenia e transmissibilidade, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da gripe da influenza A aviária, com base em artigos publicados nos últimos dez anos.

HISTÓRICO

O século XX testemunhou três pandemias de influenza: a espanhola (subtipo viral H1N1), em 1918, a asiática (H2N2), em 1957, e a de Hong Kong (H3N2), em 1968. Essas epidemias causaram doença grave com altas taxas de mortalidade, em particular a espanhola que, em 1918, dizimou pelo menos 20 milhões de pessoas em todo o mundo. A seqüência de genes do vírus influenza H1N1, responsável por esta epidemia, sugere que ele tenha se originado de um reservatório aviário. Os subtipos virais responsáveis pela pandemia asiática e pela de Hong Kong compartilham duas características importantes: surgiram no sudeste asiático e são antigenicamente distintos dos vírus influenza que circulavam antes em humanos. O sudeste da China é considerado o epicentro do vírus influenza, com base nas duas epidemias prévias que lá ocorreram. A convivência estreita entre porcos, pessoas e patos, nessa região, propicia um

ambiente ideal para a geração de vírus recombinantes, ou seja, uma recombinação genética entre vírus humanos e aviários. Estudos genéticos e análises bioquímicas indicam que as pandemias da Ásia e de Hong Kong foram geradas por vírus recombinantes. É importante salientar que o H5N1 isolado de humanos não é um recombinante como os de 1957 e 1968, e todos os seus genes originaram-se de vírus aviários.⁽¹⁻³⁾

Em 1996, o subtipo H7N7 foi isolado, na Inglaterra, do olho de uma paciente com conjuntivite que lidava com patos. Este subtipo era idêntico ao vírus que infectava aves, com mais de 98% de homologia entre os nucleotídeos.⁽¹⁻²⁾

Considerando-se os aspectos apresentados, percebe-se que os vírus aviários têm um papel chave na emergência de cepas pandêmicas. Embora humanos e outros mamíferos possam experimentalmente ser infectados com vírus influenza aviários, estes vírus não eram, até recentemente, transmitidos diretamente aos humanos. O reservatório dos vírus influenza A, em populações de aves aquáticas, é a origem dos vírus influenza A que infectam humanos, outros mamíferos e aves domésticas.⁽³⁾

A teoria segundo a qual os vírus influenza aviários não se replicam eficientemente em humanos levou à formulação da hipótese de que seria necessário um intermediário para promover a infecção em humanos. Entretanto, as recentes epidemias do H5N1 na Ásia levaram pesquisadores a reexaminar esse conceito.⁽³⁻⁴⁾

O primeiro caso de infecção humana pelo H5N1 ocorreu em maio de 1997. Nenhum outro caso foi detectado durante seis meses, mas, em novembro e dezembro desse mesmo ano, uma epidemia ocorreu e mais dezessete casos foram relatados.⁽³⁾

Durante dezembro de 2003 e até fevereiro de 2004, um total de 23 casos de infecção humana por esse mesmo vírus, confirmados laboratorialmente, foram detectados no Camboja, China, Indonésia, Japão, Laos, Coréia do Sul, Tailândia e Vietnã.⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGIA

Em maio de 1997, o subtipo H5N1 foi isolado do aspirado traqueal de uma criança de três anos, que apresentou odinofagia, febre e tosse. O paciente foi medicado com ácido acetil salicílico e antibióticos. Contudo, continuou sintomático e foi

hospitalizado. A despeito do uso de ventilação mecânica e antibióticos de largo espectro, o paciente faleceu dezesseis dias após o início dos sintomas, com pneumonia extensa relacionada à influenza, complicada por síndrome de Reye. Este foi o primeiro caso documentado de infecção em humanos pelo H5N1. Em dezembro de 1997, o mesmo vírus foi isolado em 18 pacientes, 7 dos quais tinham história positiva de contato com aves domésticas e 6 vieram a falecer.^(1-2,4)

Evidências epidemiológicas e moleculares sugerem que as aves domésticas sejam a fonte do vírus H5N1. Investigações revelaram que epidemias de infecção fatal pela influenza aviária ocorreram em granjas de frangos no nordeste de Hong-Kong, em março e abril de 1997, um pouco antes do primeiro caso de infecção humana ter sido relatado.⁽⁴⁾ Subseqüentemente, epidemias similares foram detectadas em outubro, novembro e dezembro do mesmo ano, quase que ao mesmo tempo da epidemia em humanos. A vigilância epidemiológica de Hong Kong detectou o H5N1 em, aproximadamente, 20% das amostras fecais de frangos e em 2% das de patos e gansos vendidos em mercados públicos. Cada uma das cepas isoladas dessas amostras foi letal para frangos. Esses achados implicaram as aves contaminadas desses mercados como a fonte da infecção pelo H5N1 em Hong-Kong.⁽⁴⁾

A comparação entre todos os oito segmentos de RNA de vírus isolados de humanos e aves mostrou homologia de seqüências maior que 99%. A seqüência de acontecimentos e a relação temporal entre epidemias em aves e humanos sugerem fortemente a transmissão direta entre espécies, sem o envolvimento de um hospedeiro intermediário. Os vírus influenza humanos são, geralmente, transmitidos por inalação de gotículas de aerossol. Entretanto, aves excretam os vírus em suas fezes, mas não se sabe se a infecção pelo H5N1 é transmitida por inalação de vírus em aerossol, contato direto com fezes de aves domésticas ou por alguma outra via. É necessário destacar que a literatura apresenta estudos epidemiológicos que sugerem a transmissão entre humanos, mas com baixa eficiência.⁽³⁻⁷⁾

Foi publicado um artigo oportuno, que apresentou dez casos de infecção em humanos que foram diagnosticados no Vietnã, entre dezembro de 2003 e janeiro de 2004. A média de idade dos pacientes foi de 13,7 anos. Nove deles relataram contato direto com aves domésticas (criação, abate ou

preparo para refeição), com os sintomas surgindo, em média, três dias após o contato. Nenhum paciente apresentava patologias prévias e procediam tanto de zona urbana quanto rural. Não houve contato entre os pacientes antes da hospitalização. O tempo estimado entre a exposição a aves infectadas e o início dos sintomas sugere um período de incubação de dois a quatro dias. Não há relato de doença similar entre os profissionais que cuidaram destes pacientes, apesar da falta de medidas para controle de infecções respiratórias no início do surto. Outros 34 casos foram confirmados posteriormente. Do total de 44 casos diagnosticados entre o início da epidemia e dezembro de 2004, 32 pacientes vieram a falecer. Há, aproximadamente, 100 casos suspeitos sob investigação por autoridades de saúde nacional, na Tailândia e no Vietnã. O *Centers for Diseases Control*, a Organização Mundial de Saúde e autoridades nacionais em saúde de países asiáticos estão trabalhando para monitorar e controlar a situação e providenciar suporte laboratorial e epidemiológico.⁽⁸⁾

É interessante ressaltar que, embora todos os genes sejam de origem aviária, o H5N1, causador da epidemia de 2004, é antigenicamente diferente daquele isolado de humanos em Hong-Kong, nos anos de 1997 e 2003, o que sugere evolução para uma cepa pandêmica por adaptação em humanos através de mutação genética ou recombinação com vírus influenza humanos. Embora isso pareça não ter ocorrido ainda, estudos recentes têm demonstrado uma evolução contínua do vírus desde a epidemia do H5N1 em Hong-Kong, em 1997. A cepa precursora do vírus aviário que causou a epidemia de influenza evoluiu para um genótipo patogênico dominante, agora endêmico entre a população de aves domésticas da Ásia, com um espectro de hospedeiros que inclui aves domésticas e selvagens. Outros estudos demonstraram que o H5N1, isolado entre 1999 e 2002, parece ter adquirido a habilidade de se replicar em mamíferos, possivelmente como resultado da transmissão entre patos e porcos, o que é reforçado por relatos recentes de infecção em gatos e em tigres tailandeses que morreram após ingerir carne de frango contaminada.⁽⁸⁻⁹⁾

Dentro desse contexto, constatou-se que a maioria dos casos recentes de infecção pelo H5N1 está, aparentemente, associada com a exposição direta a aves infectadas ou superfícies contamina-

das com excrementos de aves infectadas. Entretanto, em fevereiro de 2004, foi levantada a hipótese da transmissão entre humanos, pela identificação de um caso de influenza aviária em uma mulher que não havia sido diretamente exposta a aves infectadas, mas que teve contato direto com um paciente que faleceu, provavelmente devido à doença.⁽⁹⁾ Os dados da epidemia de 1997 já sugeriam transmissão entre humanos. Entretanto, esse tipo de transmissão parece resultar em doença mais branda e autolimitada.⁽¹⁰⁾

De forma complementar, um estudo caso-controle avaliou quinze pacientes hospitalizados por infecção pelo H5N1, em relação a atividades ligadas à preparação ou ingestão de frango, contato com aves selvagens, viagem ou exposição a pessoas com doença influenza-símile, e concluiu que estes não consistiram fatores de risco significativos. Embora os resultados deste estudo tenham identificado a exposição a aves domésticas vivas como o maior fator de risco para a infecção pelo H5N1, o modo exato de transmissão permanece incerto.⁽¹¹⁾

Para se estimar o risco de transmissão interpessoal, um estudo de coorte retrospectivo foi conduzido, em 2000, comparando a prevalência do anticorpo anti-H5N1 entre profissionais de saúde expostos a pacientes infectados por este vírus à mesma prevalência entre profissionais não expostos. Foram coletadas informações dos pacientes infectados com relação à exposição a aves domésticas e amostras de sangue foram colhidas para teste do anticorpo anti-H5N1. Oito dos 217 profissionais de saúde expostos (3,7%) e 2 dos 309 não expostos (0,7%) eram soropositivos para o H5N1 ($p = 0,01$). A diferença permaneceu significativa após a estratificação para exposição a aves domésticas ($p = 0,01$). Este estudo apresentou a primeira evidência epidemiológica da transmissão do H5N1 entre humanos.⁽¹²⁾

PATOGENIA E TRANSMISSIBILIDADE

O agente etiológico da influenza aviária é um vírus RNA pertencente à família *Orthomyxoviridae*, gênero *influenza A*, que é encontrado em diversas espécies de aves, em humanos, suínos, cavalos e, ocasionalmente, em outros mamíferos. Os vírus do tipo A são divididos em subtipos, de acordo com a natureza antigênica de sua hemaglutinina (HA)

e da neuraminidase. Existem, pelo menos, quinze subtipos diferentes de antígeno HA e nove de antígenos neuraminidase. Há descrição de isolamento em aves de todos esses subtipos, nas mais diversas combinações. Entretanto, em mamíferos, apenas alguns poucos subtipos do vírus são encontrados.⁽¹³⁾ As novas combinações, resultado de um rearranjo genético do vírus, permitiram uma fácil disseminação da doença em uma população que ainda não havia tido contato prévio com aquele subtipo do vírus.⁽¹²⁻¹⁵⁾ A infecção simultânea de humanos ou suínos por vírus influenza aviários e humanos pode, teoricamente, gerar novos vírus com potencial pandêmico, como resultado da recombinação genética entre esses subtipos virais. Tais vírus híbridos podem ser capazes de expressar antígenos de superfície de vírus aviários para os quais a população humana não apresenta imunidade.⁽¹⁶⁾

O antígeno HA é o mais importante, pois é responsável pela atividade hemaglutinante do vírus e pela aderência nas células susceptíveis. Além disso, os antígenos presentes na HA e na neuraminidase variam constantemente, o que dificulta o controle imunológico da doença. Salienta-se que o vírus influenza é capaz de permutações genéticas, variando, dessa forma, suas características de patogenicidade. Assim, amostras de baixa a média patogenicidade podem se tornar altamente patogênicas e causar a doença em humanos.^(12,16)

Todos os tipos de vírus H5N1 possuem uma série de aminoácidos básicos, no sítio de clivagem da HA, e são altamente letais para frangos, produzindo infecção sistêmica. A HA do vírus influenza é sintetizada como um polipeptídeo e, depois, clivada em HA1 e HA2 por proteínas do hospedeiro. A clivagem da HA é essencial para a infectividade do vírus porque este evento é o mediador da fusão entre o envelope viral e a membrana endossomal. Entretanto, a relevância deste mecanismo para o H5N1 não é clara.⁽⁴⁾

Na literatura nacional direcionada à medicina veterinária, são comentados aspectos clínicos e anatomopatológicos da influenza aviária. O vírus influenza é altamente contagioso e pode ser transmitido de diversas formas entre as aves: diretamente, a partir de secreções do sistema respiratório e digestivo, de animal doente para animal sadio; e, indiretamente, por equipamentos, roupas, calçados, insetos, aves e animais silvestres, alimentos e água.⁽¹⁷⁾

O vírus multiplica-se no epitélio nasal e/ou da faringe e depois se espalha nas membranas mucosas do sistema respiratório. Ele pode se disseminar por todo o organismo do animal e causar a forma sistêmica da doença. Os sinais clínicos da influenza aviária podem variar de acordo com a espécie afetada, a idade, sexo, virulência do vírus, ambiente, presença de infecções associadas e manejo. Todavia, o fator mais importante que determina o quadro sintomático é a patogenicidade do vírus.^(3,17)

Em um esforço para conhecer a base molecular da adaptação viral em humanos, seqüências do vírus isolado de pacientes de Hong-Kong foram comparadas com aquelas dos vírus isolados de frangos, patos e gansos dos mercados públicos. Assim como os vírus humanos, os vírus aviários contêm múltiplos aminoácidos básicos no sítio de clivagem da HA, mas não há nenhum aminoácido diferente que possa sugerir a base viral para a adaptação em humanos.^(3,13)

Uma síndrome hemofagocítica reativa é o achado patológico mais característico e pode ser o principal fator contribuinte para a linfopenia e a disfunção hepática observadas em pacientes com doença grave. Sabe-se que essa síndrome é mediada por citocinas. Em dois pacientes que evoluíram para óbito, amostras séricas, colhidas nos primeiros dez dias da doença, foram analisadas e encontrou-se aumento de receptores para IL-2, IL-6 e INF-gama.⁽¹⁷⁾

Os achados clinicopatológicos levam ao postulado de que, em pacientes com doença grave, a replicação viral inicial no trato respiratório pode desencadear um estado de hipercitoquinemia, que resulta em síndrome hemofagocítica reativa e esta é responsável, pelo menos em parte, pela linfopenia e por vários graus de pancitopenia, disfunção hepática e, eventualmente, falência múltipla de órgãos.^(9,17-19)

O H5N1 é inativado em um dia, quando em locais secos à temperatura ambiente de 25°C, mas é mais estável em fezes úmidas, com infectividade sendo detectada por mais de quatro dias. Isso sugere que a infecção requer contato com fezes contaminadas recém-emitidas. Mesmo em frangos, o vírus é transmitido apenas pela via fecal-oral e a transmissão por aerossol não foi detectada.⁽²⁰⁾ As aves que sobrevivem à infecção excretam o vírus por, no mínimo, dez dias, via oral e fecal, o que facilita a disseminação do patógeno em mercados de aves domésticas e em aves selvagens.⁽¹³⁾

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas associadas à infecção pelo H5N1 variam de infecção assintomática e doença leve do trato respiratório superior a pneumonia grave e falência múltipla de órgãos. Alguns casos de infecção pelo H5N1 são caracterizados pela rápida progressão clínica, com sinais de envolvimento do trato respiratório inferior à admissão hospitalar, com rápida evolução para um estágio em que há necessidade de ventilação mecânica. Pacientes com infecção grave pelo H5N1 desenvolvem pneumonia viral primária, linfopenia precoce e insuficiência renal em uma a duas semanas após o início dos sintomas. Elevação das transaminases foi detectada antes da deterioração respiratória na maioria dos pacientes graves.⁽⁷⁾

Febre é a queixa de apresentação de todos os pacientes. Sintomas iniciais incluem também cefaléia, fadiga, mialgia, odinofagia, tosse e coriza. Dispnéia foi relatada pela maioria dos pacientes, um a cinco dias após o início dos sintomas. No estágio precoce da doença, é difícil prever qual paciente irá evoluir para a sua forma grave. Dor abdominal, vômitos, diarreia, disfunção hepática, síndrome de Reye, pancitopenia, falência renal, hemorragia pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda e choque séptico foram relatados com diferentes freqüências.⁽⁷⁻⁸⁾

A dicotomia de apresentação relacionada à idade é um achado que merece atenção. Exceto por um paciente que teve síndrome de Reye, pacientes menores de cinco anos tiveram quadro leve, quando comparados a adultos hospitalizados. Explicações para este achado incluem diferenças na ocupação ou comportamento, com uma exposição a maior carga viral nos adultos, rapidez na procura por hospitalização quando se trata de crianças e imunopatologia mediada por uma reação cruzada incompleta, ou não protetora, ou prejuízo direto imuno mediado, ou via anticorpo, como proposto para dengue hemorrágica.⁽⁷⁻⁹⁾

Sintomas gastrintestinais como vômitos, diarreia e dor abdominal não foram usuais em crianças infectadas pelo H5N1. Contudo, sua presença em pacientes adultos infectados por este subtipo, com complicações, é surpreendente. Disfunção hepática, quando relatada em epidemias anteriores, foi rara: 0,1% dos casos hospitalizados.⁽²⁰⁻²¹⁾

Nos pacientes submetidos à autópsia, foram

demonstrados edema, hemorragia e exsudato fibrinoso nos pulmões, além de vários macrófagos interalveolares e células T CD3+ no interstício pulmonar, hiperplasia de pneumócito tipo 2 e super expressão de TNF-alfa nestas células, embora sem detecção de antígeno viral. Em linfonodos hilares e peribrônquicos, observou-se histiocitose reativa parafolicular, com hemofagocitose. Na medula óssea, observou-se hiperplasia e hemofagocitose reativa. Alterações clínicas significativas não foram observadas em outros órgãos.⁽¹⁸⁾

Não é conhecida a explicação para o fato de tão poucos indivíduos, entre todos os que aparentemente foram expostos ao vírus, desenvolverem a infecção e também não se sabe porque entre tais indivíduos a mortalidade é tão alta. Uma predisposição genética deve ser considerada, assim como a possibilidade de uma cepa mais virulenta para os humanos se encontrar em um subtipo da população de aves domésticas.

DIAGNÓSTICO

A experiência com casos documentados indica que a radiografia de tórax é essencial na abordagem inicial, e pode apresentar infiltrado intersticial bilateral, colapso lobar, consolidação focal e broncograma aéreo sem derrame pleural. Entretanto, nenhuma dessas alterações, isoladas ou em conjunto, é específica para a infecção pela influenza A (H5N1). A contagem de linfócitos é o parâmetro mais valioso para identificação de pacientes com pior prognóstico.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Radioimensaio, com reação em cadeia da polimerase, de transcrição reversa, específica para o gene H5, foi muito útil para a detecção rápida do vírus, em amostras do trato respiratório (*swab* nasofaríngeo, aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar), enquanto que a imunofluorescência direta, com anticorpo monoclonal anti-H5, foi utilizada para se excluir infecção pelo subtipo H5. O anticorpo neutralizante é, geralmente, detectado catorze ou mais dias após o início dos sintomas. Títulos > 640 do anticorpo neutralizante foram observados tanto em adultos quanto em crianças, vinte ou mais dias após o início dos sintomas. Imunoglobulinas IgG e IgM específicas para o H5 foram detectadas na maioria dos pacientes. O diagnóstico rápido mostrou-se ser custo-efetivo e reduziu o tempo de permanência hospitalar, por

permitir o início precoce da terapia antiviral e das precauções de isolamento, além da investigação dos contatos.^(19,22)

O influenza A (H5N1) pode ser facilmente cultivado em linhagens celulares que são rotineiramente usadas para detecção de vírus influenza. Em contraste com as cepas humanas usuais (H1-H3), a maioria das cepas de H5N1 produz um efeito citopático detectável depois de quatro a cinco dias de incubação.⁽⁹⁾

Pacientes hospitalizados devem ser testados para infecção pelo H5N1 quando existirem as seguintes condições: pneumonia confirmada radiologicamente, síndrome de angústia respiratória aguda ou outra doença respiratória grave, para a qual um diagnóstico alternativo ainda não foi estabelecido; e história de viagem para um país com infecção documentada pelo H5N1 em humanos ou aves, até dez dias antes do início dos sintomas. Casos especiais devem ser rastreados para infecção se o paciente apresentar: temperatura documentada > 38°C; tosse, odinofagia ou dispnéia; e história de contato com aves domésticas ou pacientes sabidamente infectados, ou suspeitos de infecção por H5N1, em até dez dias do início dos sintomas.⁽⁸⁾

TRATAMENTO

O tratamento, instituído com corticóides (metilprednisolona a 5 mg/Kg/d) e antivirais (oseltamivir a 75 mg duas vezes por dia ou ribavirina a 400 a 800 mg três vezes por dia), em alguns pacientes infectados no surto de 1997, pareceu não ser eficaz. Seis dos sete pacientes que usaram corticóide faleceram, assim como 80% dos pacientes que usaram oseltamivir. Alguns pacientes necessitaram de ventilação mecânica, especialmente nos dois primeiros dias da doença. O tratamento de suporte parece ser o único tratamento aceitável. Ensaios clínicos controlados são necessários para avaliar o papel dos antivirais e do corticóide no manejo da infecção.⁽⁸⁾

Antibióticos de largo espectro devem ser usados como tratamento empírico (por exemplo, para *Streptococcus pneumoniae*), incluindo a possibilidade de superinfecção por *Staphylococcus aureus*. A eficácia dos antivirais e o período após o qual seu uso traz pouco ou nenhum benefício permanecem desconhecidos.⁽²¹⁻²²⁾

O seqüenciamento genético do H5N1, isolado de cinco pacientes, em 2004, indica que o vírus tem características genéticas associadas com resistência a antivirais como amantadina e rimantadina. Testes de susceptibilidade do H5N1 ao inibidor de neuraminidase oseltamivir demonstraram sensibilidade do vírus à droga.⁽⁸⁾

PROGNÓSTICO

Os fatores prognósticos de risco para doença grave incluem idade avançada, demora na hospitalização, envolvimento do trato respiratório inferior, contagem de leucócitos totais baixa e linfopenia à admissão.⁽²²⁾

VACINA

Uma das mais importantes características dos vários achados sobre o vírus influenza é a mudança freqüente em sua estrutura (um processo conhecido como *drift*), que resulta no aparecimento de diferentes cepas circulantes a cada ano, razão pela qual a vacina contra a influenza muda anualmente. Em determinados anos, a estrutura desses vírus muda drasticamente (o que é conhecido como *shift*), o que resulta no surgimento de um vírus contra o qual poucas pessoas são imunes. Esse novo vírus é transmitido facilmente de pessoa a pessoa, podendo atravessar fronteiras geográficas rapidamente, o que caracteriza a pandemia.⁽²³⁾

Na ocorrência de uma epidemia, a vigilância epidemiológica, o desenvolvimento de vacinas em tempo hábil e a produção e habilidade em administrar essa vacina a um grande número de pessoas em curto espaço de tempo é fundamental. O período de sobreaviso antes de uma epidemia é curto e, devido ao fato de serem necessários no mínimo seis meses para a produção da vacina, é imperativo que os sistemas de vigilância estejam atentos para a detecção precoce de uma possível pandemia.⁽²³⁾

Um obstáculo no desenvolvimento da vacina é a alta virulência do agente, o que exige que o seu manejo seja feito sob rigorosas condições de biossegurança. Em um estudo randomizado, duplo-cego, foi testada uma vacina recombinante, eliminando, dessa forma, a necessidade do manuseio do agente infeccioso. A vacina foi bem tolerada, mas a resposta imunológica provocada foi subótima.⁽²⁴⁻²⁵⁾

Mais recentemente, foram isolados vírus obtidos a partir de dois casos fatais confirmados de H5N1, no Vietnã, para análise ao nível molecular. Estes estudos vão determinar as características antigênicas e genéticas do vírus necessárias à produção de uma futura vacina. Os resultados iniciais permitiram a obtenção de uma vacina em menos de quatro semanas, após o isolamento do vírus. A remoção de aminoácidos polibásicos, os quais foram associados à alta patogenicidade do vírus, produziu um agente atenuado, que garantiu uma preparação de manipulação mais simples.⁽²⁶⁻²⁷⁾ Na eventualidade do H5N1 tornar-se uma pandemia em humanos, a vacinação, por enquanto, não será uma opção. A técnica do plasmídeo por genética reversa pode ser usada, mas ainda são necessários ensaios clínicos para se produzir uma vacina por este método.⁽²⁸⁾

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A Organização Mundial de Saúde desenvolveu, em 2003, uma Agenda Global de Vigilância e Controle da Influenza, que define atividades prioritárias para redução da morbimortalidade secundária às epidemias anuais desta doença. Essa agenda provê a base para planos nacionais e globais de intervenção, facilitando a integração dos países nas atividades de prevenção e controle destas epidemias.⁽²⁹⁾

As principais metas dessa norma são fornecer orientações imparciais para prioridades em pesquisas e ações nacionais e globais para o controle da influenza, com implementação das ações identificadas como prioritárias, através de suporte técnico, legal e financeiro. Os principais objetivos a serem alcançados através dessas ações são: vigilância epidemiológica rigorosa e constante; melhor conhecimento sobre o impacto da doença; desenvolvimento de vacinas; e preparação para lidar com a próxima epidemia. A Agenda Global de Vigilância e Controle da Influenza encontra-se disponível, na íntegra, na internet.⁽²⁹⁾

O monitoramento da influenza é uma atividade em escala mundial. Idéia surgida em 1947, este trabalho mobiliza hoje uma rede de 110 laboratórios em 80 países, coordenados por vários Centros de Referência vinculados à Organização Mundial de Saúde. Atualmente, estão credenciados na Organização Mundial de Saúde, como laboratórios

de diagnóstico de vírus influenza, as seguintes instituições brasileiras: Instituto Evandro Chagas, Instituto Adolfo Lutz e Instituto Oswaldo Cruz.⁽²⁹⁾

O Ministério da Saúde iniciou, em 2000, a implantação do Sistema de Vigilância da Influenza em âmbito nacional, baseado em unidades-sentinela e no uso de dados indiretos de morbimortalidade associados a essa doença. A partir de informações desse sistema, sabe-se que, no Brasil, em 2003, circularam as cepas H3N2 e H1N2. Chama-se a atenção para o fato de que as cepas identificadas como de maior circulação no país têm feito parte da composição das vacinas aqui utilizadas desde 1999.

A vigilância epidemiológica da influenza no Brasil vem sendo organizada há quatro anos e representa o esforço institucional de todos os níveis do Sistema Único de Saúde envolvidos nessa atividade, que, entretanto, enfrenta dificuldades como abrangência limitada, deficiências na infra-estrutura da rede de laboratórios e a necessidade de aperfeiçoamento das atividades de produção e disseminação de informações sobre a influenza, entre outras. Para superar esses obstáculos, o Sistema Único de Saúde tem desenvolvido um planejamento mais integrado das ações e processo de preparação do plano de contingência para o enfrentamento da próxima pandemia de influenza. Nesse sentido, destaca-se a parceria feita com o Ministério da Agricultura, em busca de uma maior integração das vigilâncias da influenza humana e animal. O Ministério da Agricultura vem desenvolvendo um rígido controle sanitário nas grandes unidades de produção voltadas à exportação de frango do país, bem como nos pontos de entrada de material genético de aves. Ainda que o Brasil não venha importando matrizes nem material genético de qualquer país da Ásia, o Ministério da Agricultura deu um alerta aos produtores de frango de exportação, visando a identificar as medidas de biossegurança na produção e comercialização dessas aves.⁽³⁰⁾

Como ferramentas efetivas para o controle do risco de uma nova epidemia pelo H5N1, pode-se citar: vacinação de pessoas com alto risco de contaminação por exposição a aves infectadas, com vacinas efetivas contra as cepas de influenza humano mais prevalentes, o que pode reduzir a probabilidade de co-infecção de humanos por cepas aviárias e humanas, reduzindo assim a chance de recombinação genética; uso de roupas e equipa-

mentos de proteção pelos trabalhadores envolvidos com aves possivelmente contaminadas; e administração profilática de antivirais a esses trabalhadores.⁽³⁰⁾

CONCLUSÕES

As recentes epidemias causadas pelo vírus influenza A aviário na Ásia, em especial as causadas pelo subtipo H5N1, demonstraram a capacidade desse agente em causar doença grave em humanos, sem qualquer recombinação entre vírus humanos e aviários e sem qualquer hospedeiro mamífero intermediário, como o porco. Isto nos alerta para o fato de que qualquer subtipo de influenza A pode cruzar a barreira entre espécies e ser uma cepa pandêmica latente. O próprio ser humano pode funcionar como um hospedeiro intermediário, no qual vírus aviários recombina-se com vírus humanos. Isto pode resultar em um vírus com nova glicoproteína de superfície e uma constelação de genes que possibilitem a transmissão rápida do vírus a populações susceptíveis.

Não há como descartar a possibilidade de infecção leve ou assintomática em pessoas expostas tanto a aves quanto a humanos infectados, ou como avaliar a importância dessa condição de "portador" para o risco de transmissibilidade e surgimento de novas pandemias.

Dentro desse contexto, esforços para controlar surtos em aves domésticas e o contato entre seres humanos e tais aves devem ser a prioridade no manejo da doença em nível de saúde pública. As medidas a serem tomadas e os conhecimentos acerca da doença devem ser divulgados, pois, apesar de, felizmente, não terem ocorrido casos no Brasil, essas medidas poderão evitar um cenário grave, que seria conviver, no futuro, num país que destina recursos para o setor saúde, com uma doença da gravidade da influenza A aviária em humanos.

REFERÊNCIAS

1. Capua L, Alexander DJ. Avian influenza and human health. *Acta Trop.* 2002;83(1):1-6.
2. Hoey J. Avian influenza. *CMAJ.* 1998;158(3):369.
3. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(1):129-49.
4. Hatta M, Kawaoka Y. The continued pandemic threat posed by avian influenza viruses in Hong Kong. *Trends Microbiol.* 2002;10(7):340-4.

5. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza Lancet. 2003;362(9397):1733-45.
6. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim. Recommendations for evaluation and reporting of suspected cases - United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(5):97-100.
7. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. Clin Infect Dis. 2002;34(Suppl 2):S58-64.
8. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Loung TS, Pham PM, Nguyen VC, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med. 2004;350(12):1179-88.
9. Hien TT, Jong M, Farrar J. Avian influenza - a challenge to global health care structures. N Engl J Med. 2004;351(23):2363-5.
10. Brown H. WHO confirms human to human avian flu transmission. Lancet. 2004;363(9407):462.
11. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, Ho Y, Au T, Lee M, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. J Infect Dis. 1999;180(2):505-8.
12. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, et al. Risk of influenza A (H5N1) Infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. J Infect Dis. 2000;181(1):344-8.
13. Avian influenza - current evaluation of risks to human from H5N1 following recent reports. Weekly Epidemiol Rec. 2005;79(29):265-9.
14. Kaye D, Pringle CR. Avian influenza viruses and their implication for human health. Clin Infect Dis. 2005;40(1):108-12.
15. Capua I, Alexander DJ. Human health implications of avian influenza viruses and paramyxoviruses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(1):1-6.
16. OMS Avian influenza A(H5N1). Wkly Epidemiol Rec. 2004;79(1):41-2.
17. Santos BM. Gripe do frango aspectos clínicos e anatopatológicos da influenza aviária. Vet Zootec Minas. 2004;81(1):18-9.
18. Subbarao K, Katz J. Avian influenza viruses infecting humans. Cell Mol Life Sci. 200;57(12):1770-84.
19. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nichols JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. Lancet. 2004;363(9409):617-9.
20. Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, Gao P, Ito T, Kawaoka Y, et al. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. Virology. 1998;252(2):331-42.
21. Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, Tsang DNC, Que TL, Shortridge KF, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet. 1998;351(9101):467-71.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cases of influenza A (H5N1) - Thailand, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(5):100-3.
23. US Department of Health of Human Services. National Vaccine Program Office: Influenza. Washington, D.C. ; [cited 2005 Jan 12]. Available from: <http://www.dhhs.gov/nvpo/pandemics/fluprint.htm>
24. Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F, Hu-Primmer J, Battaglia R, O'Brien D, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. Vaccine. 2001;19(13-14):1732-7.
25. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, Stephenson I, Wood J, Ypma E, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/ Duck/Singapore/97(H5N3) vaccine: a randomized trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. Lancet. 2001;357(9272):1937-43.
26. Development of a vaccine effective against avian influenza H5N1 infection in humans. Wkly Epidemiol Rec. 2004;79(4):25-6.
27. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. Lancet. 2004;363(9415):1099-103.
28. Avian influenza: the threat looms. Lancet. 2004;363(9405):257.
29. Stohr K. The global agenda on influenza surveillance and control. Vaccine 2003;21(16):1744-48.
30. Brasil. Ministério da Saúde. O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. Bol Eletrônico Epidemiol. [periódico na Internet] 2004 Fev 02;4(1) [citado 2005 Jan 12]. Brasília, DF. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>