

# Artigo de Revisão

## Gripe aviária: a ameaça do século XXI\*

Avian influenza: the threat of the 21st century

Cláudia Ribeiro de Andrade, Cássio da Cunha Ibiapina, Natália Silva Champs,  
Antonio Carlos Castro de Toledo Junior, Isabela Furtado de Mendonça Picinin

### Resumo

Este estudo teve como objetivo fazer uma revisão da literatura a respeito da infecção pelo vírus influenza A subtipo H5N1, levando em conta a possibilidade de as crianças serem um dos grupos etários mais acometidos caso ocorra uma pandemia. A revisão bibliográfica foi realizada nos seguintes bancos de dados, restrita aos últimos 10 anos: Medline, MD Consult, HighWire e Medscape. As crianças e os adultos jovens representam uma fração importante da população susceptível. Mais da metade dos indivíduos infectados apresentavam menos de 20 anos de idade, e um quarto era menor do que 10 anos. O período de incubação variou de 2 a 5 dias. As manifestações clínicas iniciais são não específicas, o que dificulta o diagnóstico. A maioria dos casos apresentou um quadro de pneumonia grave, que evoluiu para insuficiência respiratória em 4 dias em média. A radiografia de tórax pode mostrar infiltrado intersticial difuso ou multifocal ou consolidação lobar ou segmentar com broncograma aéreo. A infecção tem alta patogenicidade, com 63% de letalidade, o que indica que o vírus pandêmico também pode apresentar alta patogenicidade com mortalidade elevada. O conhecimento sobre os riscos da pandemia e sobre as medidas que podem ser tomadas em casos suspeitos é um importante passo para o controle de uma possível pandemia.

**Descritores:** Vírus da influenza A; Vetores de doenças; Surtos de doenças; Vírus da influenza A subtipo H5N1.

### Abstract

This study aimed to review the literature on infection with the H5N1 subtype of avian influenza A virus, taking into consideration the fact that, in the event of a pandemic, children might become a major risk group. Searches were limited to the past ten years and were carried out using the following electronic databases: Medline, MD Consult, HighWire and Medscape. Children and young adults account for a significant proportion of the susceptible population. We found that more than half of the individuals infected were under 20 years of age and that one quarter was under the age of 10. The incubation period ranged from 2 to 5 days. Initial clinical manifestations are nonspecific, which hinders the diagnosis. Most of the infected individuals presented severe pneumonia, which evolved to respiratory insufficiency within an average of 4 days. Chest X-rays can reveal diffuse multifocal/interstitial infiltrates or segmental/lobar consolidation with air bronchogram. The pathogenic potential is high, with mortality rates up to 63%, indicating that the pandemic virus might present high pathogenicity and high mortality. Knowledge of the risk of a pandemic and of the measures to be taken in suspect cases constitutes an important step toward controlling a potential pandemic.

**Keywords:** Influenza A virus; Disease vectors; Disease outbreaks; Influenza A virus, H5N1 subtype.

### Introdução

A primeira epidemia de gripe aviária, conhecida popularmente como gripe do frango, que acometeu seres humanos foi registrada em Hong Kong em 1997. Na época, 18 pessoas foram hospitalizadas, com 6 óbitos. Em fevereiro de 2003, mais 2 casos de gripe aviária em humanos, com 1 óbito, foram registrados em

Hong Kong, em uma família que havia viajado recentemente para a China continental. Entre 2003 e 2007, mais de 20 países da Ásia, África e Europa registraram casos de gripe aviária em animais e aproximadamente 1,5 milhões de aves foram sacrificadas para a prevenção da disseminação do vírus.<sup>(1-4)</sup>

\* Trabalho realizado no Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Cássio da Cunha Ibiapina. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, sala 4061, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel 55 31 34099773. Fax 55 31 34099772. E-mail: cassioibiapina@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 3/12/2008. Aprovado, após revisão, 26/2/2009.

No entanto, a partir de 2003, as infecções em humanos começaram a ocorrer com maior frequência em vários países, sendo responsável por uma elevada taxa de mortalidade. Até 10 de setembro de 2008, a Organização Mundial de Saúde (OMS) registrou 387 casos confirmados em humanos, com 245 óbitos.<sup>(5)</sup> Diferentemente da influenza humana sazonal, que acomete principalmente idosos e lactentes, a influenza aviária acomete crianças e adultos jovens. A média de idade dos casos registrados até o momento foi de 18 anos, com 90% dos pacientes com até 40 anos de idade. A letalidade é 63,0%, mas pessoas entre 10 e 18 anos apresentam taxas mais elevadas e os maiores de 50 anos, taxas mais baixas.<sup>(6)</sup> O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão sobre a gripe aviária, considerando que as crianças poderão se tornar um grupo de grande risco no caso de uma pandemia.

## Vírus influenza

O vírus influenza é um vírus RNA da família *Orthomyxoviridae* e possui três diferentes tipos: A, B e C. Ele possui duas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina, que é o principal antígeno e determina a capacidade do vírus de invadir as células, e a neuraminidase, cuja atividade está relacionada com a liberação de novos vírions das células infectadas. Foram descritas até o momento 16 hemaglutininas (H1-H16) e 9 neuraminidasas (N1-N9).<sup>(6,7)</sup>

O vírus influenza A pode infectar seres humanos, cavalos, suínos, aves e mamíferos marinhos; possui alta morbidade e mortalidade e é o responsável pelas pandemias registradas na história da humanidade. O vírus B infecta exclusivamente seres humanos, causa um quadro clínico menos grave que o vírus A e pode causar epidemias localizadas. O vírus C infecta humanos e suínos, causa um quadro leve de infecção de vias aéreas superiores e não está relacionado com epidemias ou pandemias.<sup>(7)</sup>

Os vírus influenza possuem características genéticas singulares. Além da possibilidade de troca de material genético entre eles, as mutações genéticas são frequentes. Pequenas variações genéticas dos antígenos de superfície, conhecidas como *drift*, podem ocorrer nos três tipos de vírus. O vírus influenza A também pode sofrer grandes mutações pontuais em seus antígenos de superfície, conhecidas como *shift*.<sup>(7)</sup>

## Pandemias na história

O primeiro relato de uma epidemia de gripe foi feito por Hipócrates, em 412 a.C., como uma doença respiratória que matou muitas pessoas em poucas semanas e depois desapareceu. Apesar de não ter características físicas marcantes, como as lesões da varíola, do sarampo e da peste, algumas epidemias de gripe foram identificadas na história da humanidade pelo acometimento rápido da população, pelo grande número de doentes e pela frequência da tosse. Existem relatos de duas grandes epidemias, que acometeram a Rússia e a Ásia, em 1781 e 1830, respectivamente. O primeiro registro de uma pandemia de gripe ocorreu em 1889-90, com cerca de 300 mil óbitos, principalmente entre idosos, em decorrência de complicações respiratórias, como pneumonia bacteriana.<sup>(7)</sup>

Em 1918 e 1919, ocorreu uma das mais devastadoras pandemias da história da humanidade, que ficou conhecida como “Gripe Espanhola” e foi causada pelo vírus influenza A H1N1, sendo responsável por 40-100 milhões de óbitos em todo o mundo. No século XX, ocorreram outras pandemias de gripe: a “Gripe Asiática” (1957-58), causada pelo vírus H2N2, e a “Gripe de Hong Kong” (1968-69), pelo vírus H3N2. No entanto, as últimas pandemias foram responsáveis por uma mortalidade menor, com 2 milhões de óbitos em 1957 e 1 milhão em 1968. Essa menor mortalidade deve estar relacionada à menor virulência dos vírus e à maior disponibilidade de recursos médico-hospitalares, incluindo vacinas, terapia intensiva e agentes antimicrobianos.<sup>(7)</sup> Apenas em 2005 foi possível caracterizar o genoma do H1N1. A análise filogenética indicou se tratar de um vírus de origem aviária e não suína, como se pensava anteriormente. Apesar de não existirem espécimes do vírus aviário circulantes na época, a hipótese mais provável é que o vírus aviário tenha sofrido uma grande mutação (*shift*) e se adaptado ao ser humano sem outros intermediários animais, como os suínos, o que explicaria sua alta patogenicidade e letalidade.<sup>(8-10)</sup> Os vírus H2N2 e H3N2, responsáveis pelas outras pandemias, eram formados por uma combinação de segmentos de vírus humanos e aviários, o que pode explicar a menor virulência.<sup>(10)</sup>

As pandemias de influenza ocorrem de três a quatro vezes a cada século.<sup>(11)</sup> O tempo mais longo entre elas foi de 42 anos, e a última pandemia, a de Hong Kong, ocorreu há 40 anos.<sup>(12)</sup> Segundo a

OMS, para que ocorra uma pandemia são necessários três pré-requisitos: 1) o aparecimento de um novo vírus para o qual a população humana tenha baixa ou nenhuma imunidade; 2) o vírus ter a capacidade de se replicar em humanos e causar doença grave; e 3) o vírus deve ser transmitido facilmente entre humanos.<sup>(13)</sup> O vírus H5N1 preenche os dois primeiros pré-requisitos. A análise dos casos ocorridos até 2008 indicou a transmissão em *cluster* em pelo menos 10 países, correspondendo a 25% dos casos. A maioria desses grupos tinha duas ou três pessoas atingidas de uma mesma família (mais de 90% dos casos), o que sugere a possibilidade de susceptibilidade genética. Os dados demonstram que os pacientes devem ter adquirido a infecção de uma fonte comum, mas, em algumas situações, há indícios de uma possível transmissão inter-humana após contato próximo com pacientes muito graves. No entanto, mesmo que a transmissão inter-humanos tenha ocorrido, o vírus não foi transmitido para pessoas de fora do *cluster*.<sup>(4,14-16)</sup>

## Epidemiologia

O vírus H5N1 de alta patogenicidade foi isolado pela primeira vez em 1996, em gansos na província de Guangdong, no sul da China. Após o surto registrado em Hong Kong em 1997, não houve registro de casos em humanos até fevereiro de 2003, quando foram identificados 2 novos casos em Hong Kong.<sup>(1)</sup>

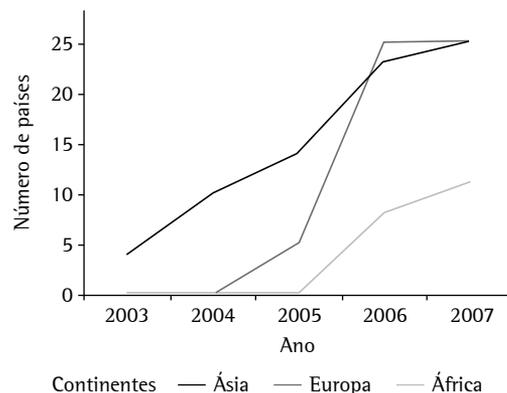
No final de 2003, foi identificado um surto de gripe aviária em frangos na Coreia do Sul, que durou até setembro de 2004. A partir do início de 2004, a pandemia atingiu outros países: Tailândia, Vietnã, Japão, Camboja, Laos, Indonésia e Malásia. No ano seguinte, novos casos foram identificados na Rússia, Cazaquistão, Mongólia, Turquia e Kuwait. Pela primeira vez foram registrados também casos em animais fora da Ásia, tendo sido descritos na Europa (Inglaterra, Romênia, Croácia e Ucrânia). Em 2006, a pandemia atingiu outros países da Ásia e do Oriente Médio (Irã, Índia, Paquistão, Israel, Jordânia e Afeganistão), outros países da Europa (Bulgária, Grécia, Eslovênia, Itália, Alemanha, França, Albânia, Áustria, Bósnia, Eslováquia, Hungria, Azerbaijão, Geórgia, Sérvia-Montenegro, Suíça, Polônia, Dinamarca, Suécia, República Tcheca e Espanha) e da África (Nigéria, Egito, Camarões, Sudão, Djibuti). Além

disso, entre agosto e setembro de 2006, foram detectados antígenos virais em cisnes e patos nos Estados Unidos. Em 2007, Bangladesh, Arábia Saudita, Gana, Mianmar e Benin também registraram novos casos em aves domésticas. A infecção pelo H5N1 em frangos já é considerada endêmica na China, Camboja, Tailândia e Laos. Estima-se que serão necessários vários anos para que se possa fazer o controle da doença nessas regiões.<sup>(1,2)</sup> A Figura 1 demonstra a distribuição da infecção pelo H5N1 em animais.

Os casos de gripe aviária em humanos seguiram a mesma rota da pandemia em aves. Em 2004, foram registrados 46 casos no Vietnã e Tailândia, com 32 óbitos (69,6%). Em 2005, foram 98 casos (43 fatais; 43,9%), atingindo a China, Indonésia, Tailândia, Vietnã, Camboja e Indonésia. Em 2006, ocorreram 115 casos, com 79 óbitos (68,7%), sendo registrados os primeiros casos fora da Ásia (Azerbaijão, no leste da Europa, e Djibuti e Egito, na África). Em 2007, Nigéria, Mianmar, Paquistão e Laos confirmaram os primeiros casos em humanos, o mesmo ocorrendo em Bangladesh em 2008. Até 10 de setembro de 2008, foram confirmados pela OMS 387 casos em humanos, com 245 óbitos, representando uma letalidade de 63,3%.<sup>(1,3,17)</sup> A Figura 2 apresenta o número de casos humanos de infecção por H5N1 de acordo com o ano e a localização.

## População susceptível

Vários estudos têm mostrado que as crianças e os adultos jovens representam uma parcela importante da população acometida pela gripe



Fonte: Organização Mundial de Saúde, 2008

**Figura 1** – Número de países que registraram infecções pelo H5N1 em animais.

aviária. A média de idade entre os pacientes infectados pelo H5N1 no Vietnã, entre dezembro de 2003 e janeiro de 2005, foi de 15 anos.<sup>(11)</sup> Na Indonésia e na Turquia, a mediana de idade foi de 9 anos. Mais da metade dos casos registrados no mundo tinha idade menor que 20 anos, sendo que um quarto era menor de 10 anos. A mediana geral foi de 18,5 anos.<sup>(18)</sup> A letalidade também parece ser maior entre as crianças e adultos jovens. A idade média de mortalidade foi de 20 anos.<sup>(10)</sup>

As três últimas pandemias apresentam padrões de mortalidade por faixa etária diferentes, apesar de todas apresentarem alta mortalidade nos primeiros 10 anos de vida.<sup>(10)</sup> A grande diferença está na Gripe Espanhola, que teve um pico de mortalidade por volta dos 30 anos, abaixo da média das outras duas pandemias. Considerando a história das últimas pandemias e os dados preliminares das primeiras infecções por H5N1, pode-se inferir que provavelmente as crianças serão uma das faixas etárias com maior morbidade e mortalidade no caso de uma pandemia humana pelo H5N1.<sup>(6,10,18)</sup>

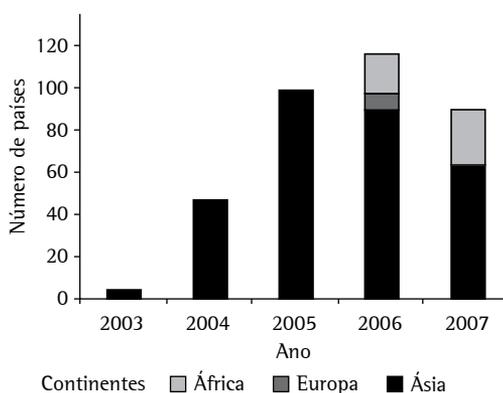
Um autor sugere que esse maior acometimento de crianças pode refletir uma diferença de susceptibilidade entre os indivíduos de acordo com a idade.<sup>(18)</sup> A infecção humana é mediada por um receptor que se expressa principalmente nos bronquíolos terminais e alvéolos em adultos, mas que é distribuído homoganeamente em todo o trato respiratório no pulmão fetal. Além disso, existem evidências de que sua expressão decresce com a idade. Assim, o autor sugere que, em crianças, este receptor deve se

expressar nas vias aéreas altas, aumentando o risco de infecção.<sup>(18)</sup> Outros autores acreditam que a grande incidência da doença em crianças na Turquia deveu-se às práticas comuns na região, com maior exposição das crianças às aves domésticas.<sup>(19)</sup> O mecanismo de infecção dos seres humanos não está estabelecido e não existe consenso sobre o motivo da maior susceptibilidade de crianças, sendo necessários novos estudos sobre o tema.<sup>(6)</sup>

## Formas de transmissão

A gripe aviária é transmitida facilmente entre aves de diferentes espécies, podendo acometer aves domésticas e selvagens, o que facilita a sua disseminação entre diferentes continentes e dificulta o seu controle. A transmissão do vírus aviário para o homem é rara e geralmente ocorre em casos de contato próximo e frequente com o animal doente, principalmente na semana anterior a sua morte. A maioria dos pacientes adquiriu o vírus através da exposição a aves domésticas em casa ou no peridomicílio.<sup>(4,20)</sup> Em cerca de 25% dos casos, a forma de transmissão não foi totalmente esclarecida e pode ter ocorrido transmissão por fômites ou pelo meio ambiente, como através de fertilizantes contendo fezes de aves ou da inalação de fezes aerolizadas de animais contaminados.<sup>(6,7,13,20)</sup>

O H5N1 também pode infectar mamíferos, incluindo animais domésticos, como cães e gatos. Até o momento, não há registro de casos de infecção humana através de mamíferos.<sup>(6)</sup> A infecção de mamíferos pode ser uma das vias de adaptação do H5N1 a seres humanos. Classicamente, acredita-se que adaptação do vírus de influenza sazonal ao homem ocorre através da adaptação do vírus aviário a uma espécie intermediária, geralmente os suínos.<sup>(7)</sup> A segunda possibilidade de adaptação do H5N1 ao homem seria através da troca de material genético entre o vírus influenza humano e o aviário em uma pessoa coinfectada por ambos. O último mecanismo de adaptação é a ocorrência de uma mutação genética isolada (*shift*) no vírus aviário, teoria mais aceita para o aparecimento do H1N1 atualmente.<sup>(7,8,13)</sup> É importante destacar que todas essas possíveis formas de adaptação dependem de mutações genéticas, que são fenômenos aleatórios. Dessa forma, não é possível prever se alguma delas ocorrerá ou quando ocorrerá. No entanto, para que uma delas ocorra, é neces-



Fonte: Organização Mundial de Saúde, 2008

**Figura 2** – Número de casos de infecção humana pelo H5N1 divididos por continente e ano de registro.

sário o contato constante do vírus aviário com o homem, condição que vem acontecendo desde dezembro de 2003.<sup>(7,8,13,20)</sup>

Os dados atuais indicam a possibilidade de transmissão inter-humana esporádica, em casos isolados de contato próximo com pacientes graves. Caso realmente isso tenha ocorrido, o vírus transmitido entre humanos não se estabeleceu, não sendo observado casos fora dos possíveis *clusters* observados.<sup>(6,14-16)</sup> Para fins de prevenção, as secreções respiratórias e os fluidos corporais, incluindo as fezes, de todos os pacientes com gripe aviária devem ser considerados potencialmente infectantes.<sup>(6)</sup>

## Manifestações clínicas

O H5N1 apresenta um período de incubação que pode variar de 2 a 5 dias.<sup>(6)</sup> As manifestações iniciais são inespecíficas, o que dificulta o diagnóstico.<sup>(21)</sup> Podem ocorrer febre, rinorreia, mialgia, cefaleia, dor de garganta, tosse, diarreia, vômitos e dor abdominal.<sup>(6,11)</sup> A maior parte dos casos apresenta pneumonia grave que evolui rapidamente para insuficiência respiratória em 4 dias em média.<sup>(6,11)</sup> O aspecto radiológico pode ser de infiltrados difusos, multifocais ou intersticiais, e consolidações segmentares e lobares com broncograma aéreo. Pode ocorrer falência de múltiplos órgãos, com insuficiência cardíaca e renal. O óbito ocorre em média entre 9 e 10 dias após o início dos sintomas. Esse padrão mantém-se inalterado desde 2003.<sup>(6,11)</sup>

A partir de 2005, tem-se observado com maior frequência um quadro de infecção respiratória alta, sem pneumonia, em crianças, o qual pode estar relacionado ao aumento do uso precoce de antivirais.<sup>(6)</sup> Os sintomas gastrintestinais também diminuíram de frequência.<sup>(6)</sup> As alterações laboratoriais mais frequentes são leucopenia, linfopenia, trombocitopenia e elevação de transaminases. A linfopenia e a elevação de desidrogenase láctica estão associadas a um pior prognóstico.<sup>(6)</sup> Devido à falta de especificidade dos sintomas iniciais e às diferentes apresentações clínicas possíveis, a infecção pelo vírus influenza A (H5N1) deve ser considerada em todos os pacientes com epidemiologia sugestiva e quadro clínico de evolução atípica, principalmente na presença de infecções respiratórias de rápida progressão.<sup>(6)</sup> O Quadro 1 apresenta as principais manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais da infecção pelo H5N1.

## Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial dos vírus influenza habitualmente é realizado por meio de imunofluorescência indireta em amostras de secreção nasofaríngea, coletadas através de aspirado nasofaríngeo e/ou *swab* combinado (dois *swabs* nasais e um de orofaringe).<sup>(22)</sup> No entanto, esse método não diferencia os subtipos do vírus influenza A e tem baixa sensibilidade para o diagnóstico do H5N1.<sup>(23)</sup> O padrão ouro é a cultura, que permite a caracterização viral. No entanto,

**Quadro 1** – Manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais da infecção pelo H5N1 em humanos.

Manifestações clínicas	Anormalidades radiológicas	Achados laboratoriais
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado intersticial difuso, frequentemente bilateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinorreia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consolidação lobar ou segmentar com broncograma aéreo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfopenia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mialgia</li> <li>• Cefaleia</li> <li>• Dor de garganta</li> <li>• Tosse</li> <li>• Diarreia</li> <li>• Vômito</li> <li>• Dor abdominal</li> <li>• Pneumonia grave</li> <li>• Insuficiência respiratória</li> <li>• Falência de múltiplos órgãos</li> <li>• Insuficiência cardíaca</li> <li>• Insuficiência renal</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Elevação de transaminases</li> <li>• Elevação de desidrogenase láctica</li> </ul>

esse método requer 2-10 dias para o crescimento viral e só pode ser realizado em laboratórios com nível de segurança 3.<sup>(23)</sup> O exame de PCR tem uma boa sensibilidade, mas apresenta um custo elevado e requer equipamentos especializados e treinamento adequado. O diagnóstico sorológico da influenza pode ser empregado na avaliação da resposta imune pós-vacinal e em estudos soro-epidemiológicos retrospectivos. Não há indicação desse teste sorológico para o diagnóstico de casos agudos.<sup>(24)</sup> No Brasil, um plano para a vigilância epidemiológica e o diagnóstico laboratorial dos casos suspeitos foi elaborado em 2005 e prevê medidas a serem tomadas dependendo do estágio da pandemia. O Sistema de Vigilância para Influenza no país teve, entre seus objetivos, a ampliação da rede de laboratórios e a capacitação técnica periódica dos profissionais.<sup>(24)</sup>

## Medidas de controle

Muitos especialistas acreditam que a pandemia de influenza A é inevitável. Estima-se que ocorrerá pelo menos uma pandemia neste século, mas o mais provável é que ocorra mais de uma, a exemplo do século passado.<sup>(25)</sup> Dessa forma, o preparo é crucial para minimizar os seus efeitos devastadores. A OMS desenvolveu um protocolo de operações a serem realizadas em caso de deflagração da pandemia e recomenda que todos os países desenvolvam seus planos de controle.<sup>(26)</sup>

As principais medidas sugeridas pela OMS são: vigilância ativa para a identificação de casos humanos de gripe aviária; profilaxia antiviral para os contatos; aplicação de vacina anti-influenza A assim que disponível (para H5N1 ou para o novo vírus que surgir após mutações); restrição de movimentação nas áreas acometidas; e intervenções não-farmacológicas (isolamento das pessoas doentes, quarentena voluntária das pessoas expostas e medidas de distância social, como o fechamento de escolas e locais públicos). A OMS sugere que essas medidas se iniciem no máximo três semanas após a identificação do caso índice e que permaneçam por um período mínimo de 4-5 semanas, de acordo com o controle do surto.<sup>(26)</sup>

Uma vez que seja detectado o caso índice, devem-se determinar áreas de contenção e de proteção. A área de contenção deve reter todas as pessoas sabidamente infectadas e a maioria

de seus contatos habituais. As seguintes medidas devem ser efetivadas: todas as pessoas com infecção improvável deverão receber profilaxia antiviral; aplicação de vacina, se disponível; restrição de movimentação para dentro e para fora da zona de contenção; e medidas não farmacológicas.<sup>(26)</sup>

A zona de proteção será a área circunjacente à área de contenção, na qual é mais provável que novos casos possam aparecer. As medidas a serem tomadas nessa área incluem a investigação, o isolamento e o tratamento dos casos suspeitos (mesmo antes do resultado dos testes laboratoriais); a quarentena voluntária dos contatos; e a profilaxia antiviral dos contatos (após confirmação laboratorial). As pessoas da zona de proteção não poderão entrar na zona de contenção, mas poderão sair da zona de proteção. Estima-se que serão necessárias, pelo menos, 4-5 semanas de contenção até que essas medidas possam ser interrompidas. Mesmo após a interrupção, a área deve ser rigorosamente monitorada nos meses seguintes.<sup>(26)</sup>

O Ministério da Saúde do Brasil instituiu formalmente um comitê para a preparação de um plano de contingência em dezembro de 2003. Esse plano implementou algumas medidas, como o fortalecimento da vigilância epidemiológica de influenza, a constituição de um estoque estratégico do antiviral oseltamivir e a preparação do Instituto Butantan para a produção da vacina contra a cepa pandêmica.<sup>(27)</sup>

## *Profilaxia antiviral*

A OMS recomenda que, em caso de uma pandemia de influenza, sejam administrados antivirais para os contatos e todos os residentes da zona de contenção.<sup>(26)</sup> A profilaxia deve ser iniciada nas primeiras 24-48 h após a exposição, preferencialmente nas primeiras 12 h. Os inibidores de neuraminidase (oseltamivir, zanamivir ou peramivir, sendo que os dois últimos não estão disponíveis no Brasil) são os agentes de escolha atualmente, devido ao aumento da resistência à amantadina e à rimantadina. O oseltamivir é disponível em cápsulas e em formulação líquida.<sup>(28)</sup> O zanamivir está disponível apenas em aerossol, e o peramivir é intramuscular. A OMS recomenda que a profilaxia seja feita com oseltamivir por 20 dias ao invés de 10 dias, como utilizado normalmente.<sup>(26)</sup> A recomendação de extensão da profilaxia pode ser

devido ao desconhecimento da cepa de H5N1 causadora da possível pandemia, que pode apresentar um período de incubação mais longo que as cepas sazonais, e por questões logísticas.<sup>(26,28)</sup>

### **Tratamento**

O tratamento com oseltamivir está recomendado para todos os casos suspeitos de gripe aviária humana até 3 dias após o início dos sintomas. As observações iniciais sugerem que o tratamento reduz a mortalidade e que o atraso em seu início é um dos principais fatores de risco para óbito. A dose e duração do tratamento ainda não foram bem estabelecidas. Estudos demonstraram a persistência do vírus na faringe após o tratamento, o que pode indicar maior replicação viral e menor eliminação do agente nas vias aéreas inferiores. Baseado nesses achados, talvez seja necessário o uso de doses mais elevadas e a extensão do tempo do tratamento. Em pacientes adultos, a dose de 150 mg duas vezes ao dia por 10 dias pode ser utilizada, principalmente em pacientes com acometimento pulmonar grave ou doença progressiva. Apesar das doses elevadas serem seguras em adultos, não há estudos que avaliem sua segurança em crianças.<sup>(6)</sup>

Outras drogas também estão em fase de pesquisa, com resultados promissores até o momento. Uma delas é o T-705, um inibidor da RNA polimerase viral. Nos estudos pré-clínicos, a droga parece ser efetiva, mesmo quando aplicada em dose única. Além disso, ela tem a vantagem de poder ser iniciada até 96 h após a exposição.<sup>(29)</sup> Infelizmente, mesmo que esses resultados favoráveis se confirmem nos estudos clínicos, ela provavelmente não estará disponível para uso em larga escala no caso de uma pandemia.

### **Vacinas**

Uma vacina contra o H5N1 pode minimizar os efeitos da pandemia, retardando a sua progressão e diminuindo a mortalidade.<sup>(30)</sup> Várias vacinas contra o H5N1 estão em diferentes fases de desenvolvimento. No entanto, como o vírus pandêmico possivelmente terá características genéticas e antigênicas diferentes das cepas circulantes, não se sabe se as vacinas em desenvolvimento serão eficazes no controle da pandemia. Estima-se que a produção de uma

nova vacina demore de 3 a 6 meses após o isolamento da cepa viral.<sup>(30)</sup>

Existem várias dificuldades técnicas para o desenvolvimento de uma vacina contra a gripe aviária. Classicamente, a vacina anti-influenza normalmente é produzida através de ovo embrionado, mas o H5N1 é tão patogênico que muitas vezes é letal para o embrião ou cresce em quantidades muito pequenas, dificultando a confecção de vacinas por esse método. Devido à patogenicidade do H5N1, a produção da vacina deve ocorrer em laboratório de nível de segurança 4, ao invés de nível de segurança 2, como ocorre para o influenza sazonal. Isso limita o número de fabricantes potenciais da vacina.<sup>(31)</sup> Outro problema a ser enfrentado é a baixa imunogenicidade do H5N1, que torna necessária a utilização de duas doses ou de maior quantidade de antígeno em uma dose para se obter uma proteção efetiva, o que pode diminuir a disponibilidade de vacinas e retardar o controle da pandemia.<sup>(6,32)</sup> O uso de adjuvantes pode minorar este problema, mas são necessários estudos clínicos para determinar a formulação, a concentração do adjuvante e do antígeno e a dose de cada uma das possíveis vacinas, o que pode retardar sua liberação para uso em larga escala.<sup>(6)</sup>

Outras tecnologias de produção de vacinas estão sendo pesquisadas para o vírus influenza. Uma delas é a produção por cultivo celular, que permite que o vírus cresça em meios de cultura de células vivas ao invés de em ovos fertilizados. Essa técnica permitiria a produção de uma maior quantidade de vacinas em menor espaço de tempo, o que pode ser importante em caso de pandemia. Outras pesquisas têm sido realizadas com vacinas recombinantes, por engenharia genética. O gene de determinada proteína do vírus é isolado, clonado e colocado para crescimento em fungos ou outras células, de forma a se obter grande quantidade dessa proteína. A proteína é purificada e utilizada para se fabricar vacinas. Também existem estudos para se desenvolver uma vacina universal, que protegeria as pessoas, por muitos anos, contra todos os tipos de influenza conhecidos.<sup>(33)</sup> No entanto, esses estão em fase inicial, sem perspectiva de serem concretizados nos próximos anos.

O acesso da vacina é outro tema importante em discussão. Considerando a capacidade limitada de produção atual das vacinas, quais segmentos populacionais devem ser priori-

zados? Em uma situação de epidemia, é preciso não só tentar o bloqueio de um surto, através da vacinação dos contatos dos casos e dos pacientes com maior risco de complicações, mas também garantir o funcionamento das estruturas de suporte da sociedade, como a assistência a saúde, a cadeia produtiva, a cadeia de transporte de alimentos e insumos e a força policial. Outra questão importante é o acesso dos países em desenvolvimento a essas vacinas. Considerando a pequena estrutura de saúde e a baixa cobertura assistencial nesses países, deverá ocorrer um grande impacto populacional devido à falta de estrutura para o combate à pandemia de gripe aviária. Uma vacina eficaz permitiria minimizar esse impacto nos países em desenvolvimento.<sup>(34)</sup> Essa preocupação levou a várias discussões éticas no campo internacional, culminando numa resolução da Assembléia da OMS, em maio de 2007, que determinou um acordo de divisão internacional das amostras virais e a colaboração para a fabricação e a distribuição de vacinas.<sup>(35,36)</sup> No entanto, a preocupação quanto a pouca disponibilidade de vacinas para países em desenvolvimento continua a existir. Em 2005, o Ministério da Saúde do Brasil investiu no Instituto Butantan para acelerar a preparação de uma instalação emergencial para a fabricação de vacinas em caso de pandemia.<sup>(27)</sup>

### ***Anticorpos monoclonais***

Os anticorpos monoclonais têm sido investigados como uma possível estratégia profilática e terapêutica para a infecção pelo H5N1. Alguns estudos observaram que os anticorpos monoclonais conferiram proteção contra a infecção por H5N1 em modelos animais.<sup>(37,38)</sup> No entanto, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados em humanos.

### **Possíveis repercussões da pandemia**

A atual distribuição da população mundial favorece a rápida disseminação de um vírus de transmissão respiratória, haja vista a epidemia da síndrome respiratória aguda grave. A população mundial praticamente triplicou desde 1918; houve um grande aumento da população urbana, com a formação de grandes cidades, que facilitam a disseminação do vírus; e as viagens aéreas internacionais também podem ser responsáveis pela rápida transmissão. Apesar de

todo o desenvolvimento dos recursos médico-hospitalares ocorrido nesse período, atualmente existem menos leitos hospitalares per capita do que em 1968.<sup>(12)</sup> As pandemias anteriores atingiram todo o globo entre 6 e 9 meses, numa época na qual as viagens internacionais eram realizadas através de navios. Atualmente, com as viagens aéreas em larga escala, estima-se que todo o mundo possa ser atingido em cerca de 3 meses.<sup>(21)</sup> Estima-se que metade da população mundial estaria infectada em um curso de um ano ou mais. Nas pandemias anteriores, entre 25% e 35% da população foi acometida. No Brasil, o Ministério da Saúde prevê a ocorrência de 37 a 61 milhões de casos, com 18 milhões de pessoas requerendo atendimento devido a complicações em todo o Brasil.<sup>(24)</sup>

### **Conclusões**

Existe um risco potencial elevado de ocorrência de uma nova pandemia de gripe, apesar de não ser possível prever o momento em que ela irá ocorrer. O atual vírus da gripe aviária apresenta grande potencial patogênico, com letalidade de 63,3%, indicando que o vírus pandêmico pode também apresentar alta patogenicidade com excesso de mortes, estimadas entre 2,4 e 7,0 milhões em todo o mundo. As medidas de controle da possível pandemia baseiam-se na vigilância ativa dos casos, no isolamento de casos e de contatos, no tratamento dos doentes, na profilaxia dos contatos e na imunização da população susceptível. Considerando as atuais limitações de produção e de fornecimento de antivirais e vacinas, a vigilância ativa e o isolamento são as principais estratégias disponíveis. A conscientização do risco de pandemia e das medidas a serem adotadas diante de casos suspeitos é uma medida importante para o controle da epidemia. Os profissionais de saúde devem estar atentos à possibilidade dessa nova ameaça mundial.

### **Referências**

1. World Health Organization. H5N1 avian influenza: Timeline of major events. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Public Health Mapping and GIS Map Library [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2008 Aug 5]. Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003; [about 2 screens]. Available from: <http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/>

- Global\_SubNat\_H5N1inAnimalConfirmedCUMULATIVE\_20080118.png
3. Ibiapina CC, Costa GA, Faria AC. Avian influenza A (H5N1): the bird flu. *J Bras Pneumol.* 2005;31(5):436-44.
  4. Berton DC, Teixeira PJ. The avian flu pandemic. *J Bras Pneumol.* 2005;31(6):570
  5. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2008 Oct 25]. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO; [about 1 screen]. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2008\\_02\\_01/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_02_01/en/index.html)
  6. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus; Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med.* 2008;358(3):261-73.
  7. Cunha BA. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(1):141-55.
  8. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature.* 2005;437(7060):889-93.
  9. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science.* 2005;310(5745):77-80.
  10. Monto AS, Comanor L, Shay DK, Thompson WW. Epidemiology of pandemic influenza: use of surveillance and modeling for pandemic preparedness. *J Infect Dis.* 2006;194 Suppl 2:S92-7.
  11. Black M, Armstrong P. An introduction to avian and pandemic influenza. *N S W Public Health Bull.* 2006;17(7-8):99-103.
  12. Durrheim D, Ferson M. Preparing for the inevitable--an influenza pandemic. *N S W Public Health Bull.* 2006;17(7-8):97-8.
  13. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2008 Aug 5]. WHO consultation on priority public health interventions. Executive Summary. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/executivesummary/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/executivesummary/en/)
  14. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352(4):333-40.
  15. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, Yusharmen, Hadisoedarsuno W, Purba W, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2186-94.
  16. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2008 Aug 5]. Avian influenza - Situation in Indonesia - update 16; [about 2 screens]. Available from: [http://www.who.int/csr/don/2006\\_05\\_31/en/print.html](http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/en/print.html)
  17. Public Health Mapping and GIS Map Library [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2008 Aug 5]. Areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 2003; [about 2 screens]. Available from: [http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global\\_H5N1inHumanCUMULATIVE\\_FIMS\\_20080121.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_H5N1inHumanCUMULATIVE_FIMS_20080121.png)
  18. Goicoechea M. Human H5N1 influenza. *N Engl J Med.* 2007(13):1375; author reply 1376-7.
  19. Oner AF, Bay A, Arslan S, Akdeniz H, Sahin HA, Cesur Y, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2179-85.
  20. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(4):257-65.
  21. Parry J. Ten years of fighting bird flu. *Bull World Health Organ.* 2007;85(1):3-4.
  22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Texto Educativo que Acompanha os Aplicativos na Internet e em CD-ROM sobre a Influenza Humana e a Influenza Aviária - Produzido como Parte das Ações de Prevenção contra a Propagação da Influenza Pandêmica no Brasil [monograph on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [cited 2009 Jan 28]. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/svs/site/INFLUENZA>.
  23. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2009 Jan 28]. Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A (H5N1) virus in specimens from suspected human cases. Available from: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/labtests/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/labtests/en/)
  24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de Preparação Brasileiro para o Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
  25. Pandemic influenza: studying the lessons of history. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(18):7313-4.
  26. World Health Organization. WHO interim protocol: Rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza. Geneva: World Health Organization; 2007.
  27. Brasil. Ministério da Saúde. A Situação Epidemiológica Mundial da Influenza e a Preparação do Brasil para uma Pandemia [monograph on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2009 Jan 28]. Available from: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/notaflu\\_181005.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/notaflu_181005.pdf)
  28. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics.* 2007;119(4):852-60.
  29. Hampton T. Drug, vaccine research target avian flu. *JAMA.* 2007;297(11):1179-80.
  30. Booy R, Brown LE, Grohmann GS, Macintyre CR. Pandemic vaccines: promises and pitfalls. *Med J Aust.* 2006;185(10 Suppl):S62-5.
  31. Benchimol JL, Cardoso R, Martins C, Martins RB. Danger is in the air: is the Spanish Flu back? [article in Portuguese]. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 2005;12(1):159-68.
  32. Subbarao K, Luke C. H5N1 viruses and vaccines. *PLoS Pathog.* 2007;3(3):e40.
  33. Bren L. Influenza: vaccination still the best protection. *FDA Consum.* 2006;40(5):12-9.
  34. World Health Organization. Pandemic Influenza Preparedness: Sharing of Influenza Viruses and Access to Vaccines and Other Benefits. Geneva: World Health Organization; 2009.
  35. Global solidarity needed in preparing for pandemic influenza. *Lancet.* 2007;369(9561):532.
  36. Jakubowski E, Pelaseyed S. Eleventh futures forum on the ethical governance of pandemic influenza

- preparedness. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2008.
37. Simmons CP, Bernasconi NL, Suguitan AL, Mills K, Ward JM, Chau NV, et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza. *PLoS Med.* 2007;4(5):e178.
38. Hanson BJ, Boon AC, Lim AP, Webb A, Ooi EE, Webby RJ. Passive immunoprophylaxis and therapy with humanized monoclonal antibody specific for influenza A H5 hemagglutinin in mice. *Respir Res.* 2006;7:126.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Cláudia Ribeiro de Andrade***

Professor. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Alfenas – UNIFENAS – Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Cássio da Cunha Ibiapina***

Professor Adjunto. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Natália Silva Champs***

Pneumologista Pediátrica. Grupo de Pneumologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Antonio Carlos Castro de Toledo Junior***

Professor. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Alfenas – UNIFENAS – Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Isabela Furtado de Mendonça Picinin***

Professor. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Alfenas – UNIFENAS – Belo Horizonte (MG) Brasil.