

## Informes Técnicos Institucionais

## Technical Institutional Reports

# Influenza aviária e casos em humanos

## Avian influenza and human cases

*Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD)*

A influenza aviária (IA) constitui enfermidade epizootica de aves, causada pelo vírus influenza A e seus diferentes subtipos, com distribuição mundial. É uma das enfermidades avícolas da Lista A da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) de notificação obrigatória ao Serviço Veterinário Oficial do Brasil.

A principal via de transmissão do vírus da IA é, sem dúvida, a horizontal, representada, principalmente, por excreções e secreções de aves migratórias. A contaminação superficial dos ovos de lotes infectados e embalagens, porém, poderia representar risco. Como a infecção pelo vírus da IA ocorre, primordialmente, em células de rápida multiplicação, como as do trato respiratório e digestivo, secreções respiratórias e fezes podem conter elevada carga viral.

Por isso, a transmissão mecânica é importante. Proprietários, trabalhadores, técnicos e visitantes eventuais das granjas podem transferir fezes de lotes contaminados, por meio de calçados ou de outro material (veículos de transporte, ração, cama, comedouros, bebe-

douros, gaiolas), para lotes suscetíveis. Os vírus da IA (VIA) são vírus de RNA, sensíveis aos solventes orgânicos e detergentes. Os VIA são sensíveis aos desinfetantes normalmente utilizados na avicultura industrial: iodados, quaternários de amônia, hipoclorito de sódio, formol. São inativados pelo calor, luz ultravioleta, radiações gama, pH extremos, condições não isotônicas e ambientes extremamente secos.

A exposição às aves infectadas, suas excreções e secreções (saliva, secreção nasal e fezes) ou solo contaminado pode resultar em infecção humana. Todas as aves são suscetíveis à infecção pelo vírus da influenza A, porém algumas espécies são mais resistentes do que outras. O vírus tem, contudo, alta capacidade de transmissibilidade e as aves migratórias contribuem para sua disseminação intercontinental.

O período de incubação é de um a três dias, mas dentro de um plantel pode chegar a até 14 dias. As aves aquáticas, principalmente patos, são os principais reservatórios naturais dos vírus da influenza aviária.

**Tabela 1** - Influenza aviária no homem: casos descritos desde 1997.

Ano	Local	Cepa	Casos
1997	Hong Kong	H5N1	Infecção em aves e no homem. Vírus aviário descrito pela primeira vez no homem. Dezoito pessoas hospitalizadas e seis óbitos. Disseminação de aves para o homem. Rara a transmissão pessoa a pessoa.
1999	China e Hong Kong	H9N2	Doença em duas crianças; ambas evoluíram para a cura. Vários outros casos em 1998 e 1999 na China Continental.
2002	Virgínia (EUA)	H7N2	Surto em aves. Uma pessoa com evidências sorológicas de infecção.
2003	China e Hong Kong	H5N1	Dois casos em uma família de Hong Kong que havia viajado para a China. A fonte de infecção não foi determinada.
2003	Holanda	H7N7	Surto em fazendas de aves, seguidos por infecções em porcos e no homem. Infecção confirmada em 89 pessoas e somente um óbito. Transmissão de aves para o homem, possivelmente três casos com transmissão pessoa a pessoa.
2003	Hong Kong	H9N2	Um caso humano: uma criança que se recuperou.
2003	Nova York (EUA)	H7N2	Um paciente hospitalizado que se recuperou.
2004	Tailândia e Vietnã	H5N1	Doze casos humanos confirmados na Tailândia e 23 no Vietnã, com um total de 23 mortes.
2004	Canadá	H7N3	Infecções em tratadores de aves. Constatada infecção ocular.
2004-2005	Tailândia e Vietnã	H5N1	Surto - aves em vários países da Ásia, seguidos por infecções esporádicas no homem, desde junho de 2004 e continua em 2005. Um caso possível de transmissão inter-humana.
2004-2005	Vietnã e Camboja	H5N1	Entre dezembro de 2004 e junho de 2005, 60 casos com 18 óbitos no Vietnã e 4 casos fatais no Camboja.
2005	Romênia e Turquia	H5N1	Circulando em aves. Não há ainda casos humanos.

**Correspondência/ Correspondence:**  
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo, 351 1º andar sala 135  
01246-901 São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: agencia@saude.sp.gov.br

Texto de difusão técnico-científica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

## INFLUENZA AVIÁRIA EM HUMANOS

O primeiro surto de influenza aviária A (H5N1) em humanos ocorreu em Hong Kong (1997). Na ocasião, 18 casos foram confirmados, com registro de seis óbitos. No caso da influenza H5N1, evidências apontam para a transmissão aves para homem, possivelmente meio ambiente para o homem e transmissão muito limitada, não mantida, inter-humana.

O Tabela 1 resume os casos humanos de influenza aviária, desde 1997.

Em suma, surtos de influenza aviária altamente patogênica A (H5N1), com evidência de transmissão a humanos, vêm sendo observados em vários países do continente asiático, com letalidade significativa (Tabela 2). Milhões de aves já morreram da doença ou foram sacrificadas.

No presente, o vírus aviário influenza A (H5N1) tem sido detectado e investigado em aves na China, Rússia, Cazaquistão, Mongólia, Turquia, Romênia, Grécia, Reino Unido e Croácia. A implicação direta reside na possibilidade de aumento do risco da ocorrência de novos casos em humanos. Todos os casos de influenza A humana H5N1, no Sudeste da Ásia, ocorreram concomitantemente a grandes epidemias de H5N1 em aves, sendo que a doença humana foi rara.

Até o momento, esses eventos não evidenciaram transmissão sustentada entre humanos. Não há estudos de soroprevalência no homem nas regiões atingidas e, portanto, a frequência da infecção é desconhecida.

As manifestações clínicas da influenza aviária H5N1 no homem têm como base os pacientes hospitalizados. A frequência de doença leve, infecções subclínicas e apresentações atípicas (encefalopatia e gastroenterocolite) não é conhecida, mas relatos de casos mostram que elas podem ocorrer. A maioria dos pacientes era crianças de baixa idade e adultos previamente saudáveis.

O período de incubação pode ser mais longo do que para os outros vírus da influenza. A maioria dos casos manifesta-se de dois a quatro dias após a exposição, mas já foram descritos intervalos de até oito dias.

Em geral, os pacientes apresentaram como sintomas iniciais febre elevada e manifestações de infecção em trato respiratório inferior. Uma parte apresentou rinorréia, dor de garganta e casos raros de conjuntivite. Diarréia, vômitos, dor abdominal, dor pleural e sangramento pelo nariz e gengivas ocorreram no início da doença, em alguns pacientes. A diarréia aquosa parece ser mais frequente do que com os vírus da influenza humana e pode preceder

**Tabela 2** - Casos e óbitos confirmados (humanos) de influenza aviária A (H5N1), a partir de dezembro de 2003.

País	Nº casos	Nº óbitos	Letalidade (%)
Tailândia	21	13	61,9
Vietnã	93	42	45,2
Camboja	4	4	100,0
Indonésia	11	7	63,6
China	3	2	66,7
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>68</b>	<b>51,5</b>

Fonte: OMS.

as manifestações respiratórias em até uma semana.

As manifestações de infecção do trato respiratório inferior aparecem no início da doença com dispnéia (mediana de cinco dias após o início), taquipnéia, insuficiência respiratória e estertores. A produção de escarro é variável e algumas vezes com sangue. Quase todos os pacientes tinham pneumonia com achados radiológicos de infiltrados difusos, multifocais ou intersticial e consolidações segmentares e lobares com broncograma aéreo. O derrame pleural foi raro. Os dados microbiológicos indicam uma pneumonia viral primária, sem infecção bacteriana inicial.

Em geral, ocorreu progressão do quadro para insuficiência respiratória grave após seis dias (mediana), caracterizando síndrome de desconforto respiratório agudo, com infiltrados difusos em ambos os campos pulmonares. A falência de múltiplos órgãos, em especial renal e cardíaca, foi comum. A letalidade foi elevada entre os pacientes hospitalizados e o óbito ocorreu, em média, nove a 10 dias após o início da doença, em decorrência de insuficiência respiratória progressiva.

Os achados laboratoriais mais comuns foram: leucopenia, em particular linfopenia, trombocitopenia leve a moderada e alterações das aminotransferases. Na Tailândia, foi verificado risco mais elevado de óbitos entre pacientes com diminuição dos leucócitos e plaquetas, principalmente dos linfócitos à admissão.

## DIAGNÓSTICO DE CASOS E MANEJO DOS PACIENTES

O diagnóstico pode ser confirmado pelo isolamento viral ou detecção do RNA específico para H5. Esta detecção é maior na faringe do que nas secreções nasais, ao contrário do que ocorre com outros subtipos do vírus da influenza. No Vietnã, a carga viral em *swabs* de faringe, quatro a oito dias após o início do quadro, foi 10 vezes maior nos pacientes com H5N1 do que naqueles com influenza A/H3N2 ou A/H1N1.

Os testes rápidos disponíveis comercialmente são muito menos sensíveis do que os ensaios de PCR-RNA. Na Tailândia, os testes rápidos foram positivos em somente quatro de 11 pacientes com cultura viral positiva (36%)

para H5N1, quatro a 18 dias após o início da doença.

A possibilidade de influenza aviária H5N1 deve ser considerada em todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda grave em países ou territórios com influenza animal (H5N1), em particular naqueles expostos às aves. Alguns surtos em aves, porém, foram reconhecidos após a ocorrência de casos em humanos. Além disso, deve ser levantada a possibilidade de ocorrência de influenza A (H5N1) em pacientes com doença grave sem explicação, como diarreia e encefalopatia, em áreas com doença animal (Tabela 3).

Os espécimes clínicos de garganta são melhores do que os nasais para o isolamento viral. A confirmação laboratorial da influenza H5N1 requer um ou mais dos seguintes exames:

- Cultura positiva para o vírus;
- PCR positivo para o RNA do vírus H5N1;
- Teste de imunofluorescência (IF) positivo para o antígeno H5, com o uso de anticorpos monoclonais;
- Um aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos de anticorpos contra o antígeno H5 em amostras pareadas de soro.

## HOSPITALIZAÇÃO

Sempre que possível, enquanto o número de casos for pequeno, pacientes com suspeita de influenza H5N1 ou com diagnóstico confirmado devem ser hospitalizados em quartos para isolamento (Tabela 4).

Máscaras com fluxo elevado de oxigênio e nebulizadores foram implicados na transmissão da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e devem ser usadas somente em condições de precauções com aerossóis.

## TRATAMENTO E USO DE ANTIVIRAIS

As cepas do vírus H5N1, isoladas em surtos mais recentes, são altamente resistentes aos inibidores de M2, amantadina e rimantadina, portanto estes fármacos não têm efetividade na terapêutica.

Entre os inibidores da neuranimidase – o oseltamivir, o zanamivir e o peramivir – as cepas são total ou parcialmente sensíveis. Em modelo animal, as cepas H5N1 isoladas em 2004 necessitaram de doses mais elevadas de oseltamivir e de uma administração mais prolongada quando comparadas àquelas de 1997, para induzir efeitos antivirais semelhantes e as mesmas taxas de sobrevivência. Várias cepas resistentes da influenza H5N1 ao oseltamivir foram isoladas de pacientes tratados com este fármaco e tinham suscetibilidade parcial ao peramivir (ainda em investigação). O zanamivir não foi estudado em influenza H5N1 no homem.

O fármaco de escolha, atualmente, é o oseltamivir, embora a experiência com o tratamento do H5N1 no homem seja muito limitada. O medicamento deve ser administrado por via oral, na dose de 75 mg, duas vezes ao dia, durante 5 a 10 dias. Nos casos graves, esta posologia deve ser dobrada (150 mg, duas vezes ao dia). A eficácia do tratamento depende diretamente do início precoce, de 12 a 24 horas após o aparecimento da febre. Quando o tratamento é iniciado 48 horas ou mais após o aparecimento dos sintomas, exerce pouca influência na gravidade e na evolução do doente.

Os efeitos adversos relacionados ao oseltamivir, habitualmente, são leves e incluem insônia, vertigens, náuseas e vômitos. Eventos graves, como agravamento do Diabetes Mellitus, arritmias, hepatite, necrose

**Tabela 3** - Exposições de risco de contrair a infecção pelo vírus da influenza aviária (H5N1).

Em países e regiões onde o vírus da influenza A (H5) foi identificado, causando doença no homem ou em animais, desde 1º de outubro de 2003. Durante sete a 14 dias antes do início da doença um ou mais dos seguintes:

- Contato (dentro do último mês) com aves domésticas ou pássaros selvagens ou patos domésticos vivos ou mortos;
- Exposições a locais onde as aves domésticas estão confinadas ou o foram nas seis semanas anteriores;
- Contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena = um metro) com pessoa com o diagnóstico de influenza A (H5N1) confirmado ou suspeito;
- Contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena = um metro) com pessoa com doença respiratória aguda não explicada que depois resultou em pneumonia grave ou em óbito; e
- Exposição ocupacional.\*

Em países e regiões onde o vírus da influenza A (H5) não foi identificado causando doença no homem ou em animais, desde 1º de outubro de 2003. Durante sete a 14 dias antes do início dos sintomas, contato próximo com viajante doente de uma das áreas com atividade conhecida de influenza (H5), história de viagem a países ou regiões com atividade de influenza aviária (H5N1) em animais ou vivendo em áreas com relatos de óbitos de aves domésticas e um ou mais dos seguintes:

- Contato (dentro do último mês) com aves domésticas ou pássaros silvestres ou patos domésticos vivos ou mortos;
- Exposições a locais onde as aves domésticas estão confinadas ou o foram nas seis semanas anteriores;
- Contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena = um metro) com pessoa com o diagnóstico de influenza A (H5N1) confirmado;
- Contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena = um metro) com pessoa com doença respiratória aguda não explicada que depois resultou em pneumonia grave ou em óbito; e
- Exposição ocupacional.\*

\*Ocupações de risco incluem: cuidador de aves domésticas; trabalhador de locais de manipulação de aves domésticas; pessoa que seleciona aves domésticas (captura, empacota, transporta ou acondiciona pássaros mortos); trabalhador de mercado com animais vivos; cozinheiro que trabalha com aves domésticas vivas ou abatidas recentemente; cuidador ou negociante de pássaros de estimação; profissionais de saúde e pessoal que trabalha em laboratórios que processam amostras contendo o vírus (H5N1).

Observação: estas recomendações podem ser mudadas a qualquer momento, quando houver mais evidências sobre a epidemiologia da doença.

epidêmica tóxica e edema de face e língua, são raros. O oseltamivir não está aprovado para uso em menores de um ano de idade, pois sua segurança não está estabelecida. Estudos em animais mostram uma concentração do fármaco no sistema nervoso central. Preocupação semelhante refere-se ao uso em gestantes e nutrízes.

## PROFILAXIA, VACINAS E USO DE ANTIVIRAIS

Não há vacinas contra a influenza aviária disponíveis comercialmente. Estudos mostram que as vacinas iniciais contra o H5 eram muito pouco imunogênicas e havia a necessidade da aplicação de duas doses com conteúdo elevado da hemaglutinina. Outros protótipos da vacina estão em desenvolvimento, assim, é pouco provável que se tenha uma vacina em quantidade adequada para vacinar a população, em particular na primeira onda pandêmica.

O oseltamivir é o único fármaco aprovado para a

profilaxia. A profilaxia pós-exposição para os comunicantes domiciliares não vacinados é sugerida e deve ser feita nas primeiras 48 horas após o contato. Mesmo assim, os dados para a influenza não aviária mostram que a eficácia está ao redor de 80%. Outro dado importante é que a eficácia depende de se administrar o medicamento nas primeiras horas após a exposição antes que comece a ocorrer a replicação viral. O esquema de oseltamivir indicado é de 75 mg uma vez ao dia, por via oral, durante sete a 10 dias.

Nos serviços de saúde, recomenda-se a profilaxia pós-exposição quando ocorrerem falhas nas precauções. Deve ser discutida também a profilaxia pré-exposição para os funcionários que realizam procedimentos que geram aerossóis, como a aspiração do paciente. Lembrar que a profilaxia com antivirais não substitui a utilização dos equipamentos de proteção individual, e pode levar à idéia falsa de segurança.

**Tabela 4** - Estratégias para prevenir a influenza aviária no homem em situação não pandêmica.

### Precauções em serviços de saúde

- Os pacientes devem ser tratados com uma associação de precauções padrão, contato, gotículas respiratórias e aerossol.
- Os pacientes devem ser colocados em quarto com pressão negativa, se for disponível, ou em quarto individual com a porta fechada.
- Se não houver quartos individuais disponíveis, os pacientes podem ser colocados em enfermarias. As camas devem estar a pelo menos um metro de distância umas das outras e, de preferência, separadas com barreira física entre elas.
- Máscaras de alta eficiência (N95) ou máscara cirúrgica, se a primeira não estiver disponível, aventais com mangas compridas, óculos ou protetor facial e luvas são recomendados para a equipe de saúde.
- Quando possível, limitar o número de funcionários em contato direto com os pacientes e o acesso ao ambiente dos pacientes. Se possível, os funcionários que cuidam destes pacientes não devem cuidar de outros.
- Restringir as visitas ao mínimo, fornecer a elas o equipamento de proteção individual adequado e instruí-las sobre o seu uso.

### Exposição dos funcionários da equipe de saúde

- Os funcionários que estão cuidando de pacientes devem monitorar sua temperatura duas vezes ao dia e relatar qualquer episódio febril. Se não estiverem saudáveis, por qualquer razão, os funcionários não devem ministrar cuidados diretos aos pacientes. Os funcionários com febre (temperatura axilar >37,5°C) e que tiveram contato com os pacientes devem ser submetidos a testes diagnósticos adequados. Se não for identificada uma outra causa, devem ser tratados imediatamente com oseltamivir, uma vez que o diagnóstico presuntivo é de infecção pelo vírus da influenza.
- Aqueles funcionários que tenham tido uma exposição possível a aerossóis, secreções ou outros fluidos corpóreos ou excreções, devido a uma falha de técnica, recomenda-se a quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir na dose de 75 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante sete a 10 dias.
- Para os funcionários envolvidos em procedimentos de alto risco (por exemplo, procedimentos que geram aerossóis) deve ser discutida a necessidade de profilaxia pré-exposição.

### Precauções para os que habitam o mesmo domicílio ou contatos íntimos

- Os contatos domiciliares devem ter higiene apropriada das mãos, não devem compartilhar utensílios, devem evitar contato face a face com pacientes com suspeita ou com doença comprovada, e deve ser discutido o uso de máscaras N95 e proteção ocular.\*
- Os contatos que compartilharam um local bem definido (domicílio, extensão da família, hospital ou outras instituições residenciais ou agrupamentos militares) com um caso suspeito ou comprovado de influenza aviária (H5N1) devem monitorar sua temperatura duas vezes ao dia e verificar outros sintomas durante sete dias após a exposição.
- Nestas pessoas, é recomendada a profilaxia pós-exposição com oseltamivir, na dose de 75 mg por via oral, uma vez ao dia, durante sete a 10 dias.
- Os contatos domiciliares ou íntimos devem receber tratamento empírico e realizar testes diagnósticos se apresentarem febre (temperatura axilar >37,5°C), tosse, falta de ar, diarreia ou se outros sintomas sistêmicos aparecerem.

### Precauções para os viajantes

- Os viajantes para áreas com atividade de influenza aviária devem ser imunizados com a vacina trivalente humana disponível, de preferência duas semanas antes da viagem.
- Os viajantes devem evitar qualquer contato direto com aves – incluindo galinhas, patos e gansos que aparentem estar bem – fazendas e mercados com animais vivos, aves domésticas, e também evitar o toque de superfícies contaminadas com fezes ou secreções destas aves.
- Os viajantes devem reduzir a exposição possível por meio da boa higiene das mãos, com lavagem freqüente ou o uso de álcool gel e não ingerir, crus ou mal cozidos, ovos e outros alimentos provenientes de aves.
- A lavagem das mãos é importante quando se manipula aves cruas que vão ser cozidas (por exemplo, durante o preparo culinário).
- Os viajantes devem ser advertidos para procurar auxílio médico se ficarem doentes com febre e sintomas respiratórios no período de 10 dias após o retorno de uma área afetada.

\*A duração da excreção viral em crianças com menos de 12 anos é prolongada na influenza A e, também, deve ser prolongada para a influenza H5N1. Assim, recomenda-se manter as precauções por pelo menos sete dias após o desaparecimento da febre, possivelmente até 21 dias.

Fonte: OMS.