



Publicação

Outubro, 2005 Ano 2 Número 22

retorna

Expediente

Download

**Influenza: Cenário Atual
Pandemia Iminente & Plano de Contingência**

**Influenza: Current Scenario
Imminent Pandemics and Contingency Plan**

Telma Regina M. P. Carvalhanas¹, Helena Aparecida Barbosa¹, Sônia Regina T. Silva Ramos², Terezinha Maria de Paiva³.

¹*Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE/CCD/SES-SP)*
²*Centro de Controle de Doenças, da Coordenação de Vigilância em Saúde, da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (CCD/Covisa/SMS-SP),* ³*Instituto Adolfo Lutz (IAL/CCD/SES-SP)*

Edições Anteriores

Normas

Instruções aos Autores

Resumo

Os eventos recentes relacionados à expansão geográfica do vírus aviário Influenza A(H5N1) de alta patogenicidade, com relato de acometimento em humanos, cujo epicentro situa-se no Sudoeste Asiático, deixam claro a possibilidade da iminência de uma pandemia de influenza, com impacto significativo na economia global.

O presente artigo descreve o cenário atual da influenza humana e aviária, as características da infecção humana com vírus influenza A(H5N1) e traz revisões sobre as principais recomendações da OMS, quanto ao manejo clínico e medidas de prevenção e controle destes agravos. Assim como, a orientação referente a elaboração do plano de contingência, frente a uma possível pandemia de influenza, com destaque para o delineamento das principais proposições.

Abstract

Recent events related to the geographic expansion of the highly pathogenic avian influenza virus type A (H5N1), with reports of human occurrences – centered in Southeast Asia – clearly define the possible emergence of a pandemic of influenza, with significant impact on global economics. This paper describes the current scenario of human and avian influenza, characteristics of human infection with type A (H5N1) influenza virus and revises the major recommendations issued by the World Health Organization – WHO – regarding clinical handling of these hazards as well as prevention and control measures. The paper also issues information regarding development of contingency planning to face a possible influenza pandemic, emphasizing the most important propositions.

Introdução

A influenza humana (gripe) é uma doença viral aguda do trato respiratório, contagiosa, transmitida por meio de inalação de pequenas partículas de aerossol, contato direto, infecção por grandes gotículas ou contato com materiais recentemente contaminados por secreções nasofaríngeas e, possivelmente, por contato indireto (fômites), por auto-inoculação no trato respiratório superior e na mucosa conjuntival.

O agente etiológico é o *Myxovirus influenzae*, que pertence à família *Orthomyxoviridae* e possui três tipos antigênicos distintos: A, B e C. A doença epidêmica é causada pelos vírus influenza do tipo A e B, que podem estar associados com a elevação das taxas de hospitalização e óbito. O vírus influenza do tipo C

não tem impacto significativo em saúde pública.

Caracteriza-se pelo início súbito de febre, associada a calafrios, dor de garganta, cefaléia, mal-estar, dores musculares e tosse não produtiva. Sintomas gastrointestinais, tais como, náuseas, vômitos e diarreia, são comuns em crianças. Indivíduos saudáveis podem ser capazes de infectar outras pessoas, um dia antes dos sintomas desenvolverem-se, e até cinco dias após tornarem-se doentes. Trata-se de doença de significativa relevância em saúde pública, tendo em vista sua expressiva morbi-mortalidade e potencial pandêmico, com impacto socioeconômico global.

Objetivos da vigilância da Influenza

Os objetivos da Vigilância da Influenza são:

- determinar quando, onde e quais vírus Influenza estão circulando;
- identificar as populações de risco;
- determinar a intensidade e o impacto da atividade da Influenza; e
- detectar a ocorrência de eventos atípicos (por exemplo, infecção por vírus Influenza não usuais, síndromes incomuns causadas por vírus Influenza e aumentos de incidência e/ou gravidade dos casos de Influenza).

A vigilância sindrômica e a vigilância laboratorial são necessárias para identificar cepas variantes e determinar a capacidade viral de se disseminar e de causar doença.

A vigilância laboratorial envolve o isolamento do vírus da influenza para análise de suas características genéticas e antigênicas. Esta atividade é essencial para determinar os shifts (variações maiores) e drifts (variações menores) dos vírus influenza que circulam na população. Uma vez que os sinais e sintomas da influenza são similares aos causados por outros vírus respiratórios, exames laboratoriais devem ser realizados para a confirmação do diagnóstico de influenza. A identificação rápida de uma nova cepa deste vírus e o seguimento da atividade viral são atividades críticas para o sucesso da resposta a eventos inusitados. A identificação precoce de uma nova cepa aumenta o tempo para o desenvolvimento de uma vacina e para a implementação de medidas de prevenção e controle.

A coleta de dados epidemiológicos sobre síndrome gripal, dados sobre hospitalizações e mortalidade relacionados à influenza são essenciais para determinar a extensão, a gravidade da epidemia e, particularmente importante, durante uma epidemia ou pandemia associada a uma variante viral recém-reconhecida. Os dados epidemiológicos também auxiliam na escolha das estratégias de prevenção e controle, como, por exemplo, priorização do uso de estoques limitados de vacina e antivirais.

Vigilância da influenza no Brasil

Em virtude do caráter epidêmico do vírus da influenza, podendo levar à ocorrência de surtos, epidemias e, até mesmo, pandemias devastadoras, a Organização Mundial de Saúde (OMS), desde o seu estabelecimento em 1947, tem entre os seus objetivos o programa de controle para esta doença.

De acordo com a Portaria 33 de 14/7/2005, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS), publicada no Diário Oficial da União, Seção 1 de 15/7/2005, que dispõe sobre a inclusão de agravos à lista de doenças de notificação compulsória, a influenza humana foi incluída nos Anexos II e III, no que se refere à notificação de surto ou agregação de casos ou agregação de óbitos.

A partir de 2000, a SVS vem implantando um sistema de vigilância no País, baseado no modelo sentinela, cujos objetivos principais são:

- identificar e monitorar a propagação de variantes antigênicas do vírus da Influenza;
- colaborar na produção de vacina contra Influenza pelo isolamento, identificação de cepas emergentes;
- monitorar a doença associada ao vírus da Influenza em seus vários aspectos epidemiológicos por meio de vigilância contínua;
- detectar de maneira adequada e oportuna os surtos / epidemias;

- avaliar intervenções e auxiliar os serviços de saúde na adoção de medidas preventivas e terapêuticas no controle da doença e
- promover a capacitação de recursos humanos para vigilância epidemiológica e laboratorial da influenza.

Este sistema encontra-se em atividade, atualmente, nas cinco macrorregiões do Brasil (Norte: PA, AM, TO, RR; Nordeste: AL, BA, CE, PE, RN, SE; Centro-Oeste: DF, GO, MS; Sudeste: RJ, ES, SP, MG; Sul: PR, SC e RS), baseado em unidades sentinelas, onde são identificados pacientes na fase aguda da doença para a coleta de amostras e, também, computados os atendimentos por síndrome gripal. O fluxo de informação é via internet, em sistema próprio, gerenciado pela Secretaria de Vigilância em Saúde.

Um sistema de vigilância laboratorial da influenza é parte fundamental no processo que visa o monitoramento da atividade e da circulação destes vírus na comunidade. Para tanto, há necessidade de formalizar uma rede de diagnóstico laboratorial. Atualmente, no Brasil, são credenciados pela OMS como Centro de Referência Nacional para Influenza (CRN): o Instituto Evandro Chagas (IEC/PA), a Fundação Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ) e o Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP). Estes três centros fazem parte da rede mundial de laboratórios da vigilância da influenza, coordenada pela OMS, e subsidiam o conhecimento dos principais vírus da influenza que podem compor vacinas, visando proteger a população mundial.

Sistema Sentinela da Influenza no Estado de São Paulo

No Estado de São Paulo, o Sistema Sentinela de Vigilância da Influenza segue o modelo de vigilância epidemiológica determinado pelo Ministério da Saúde e adotado nos demais Estados da federação. Semanalmente, o sistema promove a coleta de amostras de pacientes com sintomas de síndrome gripal em duas unidades da Capital: o Hospital Municipal Infantil Menino Jesus e o Hospital José Storopolli (Vila Maria). As amostras biológicas são submetidas a exame laboratorial no Instituto Adolfo Lutz, para identificação e posterior caracterização viral.

Nas amostras positivas, o vírus é classificado por tipo, e, a seguir, são liofilizadas e remetidas ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças de Atlanta (EUA), responsável por nova análise e complementação das características do vírus. A OMS compara os dados de Atlanta com as informações obtidas em outros centros de referência de pesquisa mundial. Com base nessas análises, a OMS determina a composição da vacina contra a gripe para os laboratórios farmacêuticos, cuja recomendação é enviada anualmente aos países membros da rede de vigilância.

Este sistema também está estruturado para detectar as cepas pandêmicas, como a H5N1.

Influenza humana: situação epidemiológica atual

Entre fevereiro e setembro de 2005, a circulação do vírus da influenza foi relatada na África, Américas, Ásia, Europa e Oceania. No Hemisfério Norte, os vírus influenza A (H3N2) predominaram e foram responsáveis por muitos surtos. Os vírus da influenza B circularam amplamente e causaram surtos em vários países da África, Ásia e Europa Oriental. No entanto, os vírus da influenza A (H1N1) circularam em menor escala e causaram surtos em poucos países na Europa Oriental e Ásia Central, entre fevereiro e abril de 2005.

No Hemisfério Sul, a atividade da influenza começou em abril e aumentou durante maio na Oceania e durante junho, na América do Sul. Na Oceania e América do Sul, os vírus da influenza A (H3N2) e B circularam concomitantemente, causando vários surtos, inclusive um epidêmico de influenza B na Nova Zelândia. Os vírus influenza A (H1N1) circularam pouco em alguns países e um surto isolado foi relatado na África do Sul.

Cumpra assinalar que a prevalência dos vírus influenza A (H1N2) tem declinado. Apenas um vírus influenza H1N2 foi reportado na Suíça, em 2005. Na região das Américas, os vírus influenza A (H1N1) foram isolados no México, Paraguai, Peru e Estados Unidos; os vírus influenza A (H3N2) foram identificados no Brasil, El Salvador, Guiana, Martinica, México, Peru e Venezuela, com relato de surtos na Argentina, Canadá, Chile, Panamá e Estados Unidos; os vírus influenza B foram isolados no Canadá, Chile, Colômbia, Guiana, México, Paraguai, Peru, Estados Unidos e Uruguai.

No Brasil, de janeiro a setembro de 2005, do total de atendimentos nas unidades sentinelas, 12,88% apresentaram síndrome gripal. Foram analisadas 1.779 amostras de secreção nasofaríngea com identificação para vírus respiratórios em 286 (16,07%). Destas, 107 (37,42%) foram positivas para influenza, sendo 94 (32,87%) influenza A e 13 (4,55%) influenza B. Outros vírus identificados no período foram o VRS (vírus sincicial respiratório), 30,07%, o adenovírus (10,84%) e o parainfluenza 1, 2, 3 (21,68%) (figura 1).

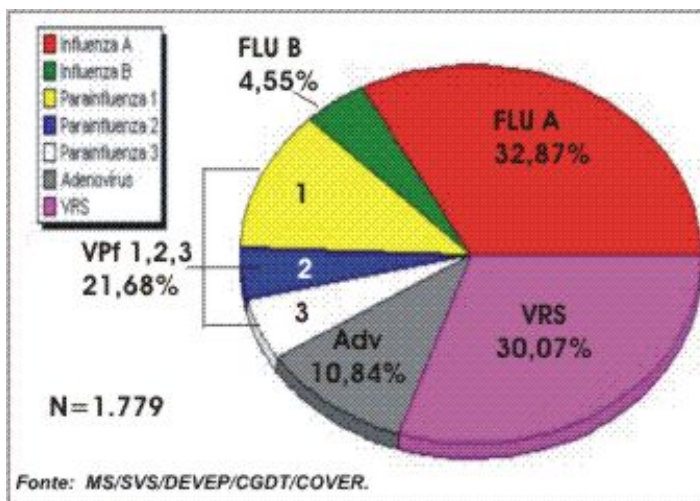


Figura 1 — Vírus respiratórios identificados, IF (imunofluorescência), Brasil, 2005

Em São Paulo, no mesmo período, em relação ao total de atendimentos nos sentinelas, 20,93% apresentaram síndrome gripal. No que se refere às amostras biológicas analisadas (n=319), 15% foram positivas, sendo 26% influenza A (FLU A), 13% influenza B (FLU B), 31% VRS, 28% parainfluenza (VPf) e 2% adenovírus (Adv). (figura 2). A caracterização antigênica e genômica está descrita no quadro 1.

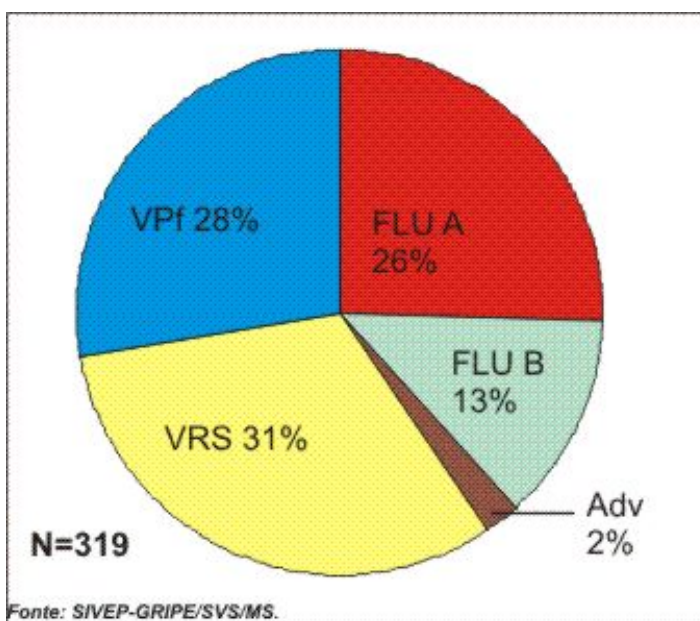


Figura 2 — Vírus respiratórios identificados, IF, Estado de São Paulo, 2005.

Quadro 1 — Caracterização antigênica e genômica, Estado de São Paulo, 2005.

FLU A	H3N2	A/California/7/2004-like
FLU B	FLU B	B/Shanghai/361/2002-like
FLU B	FLU B	B/Jiangsu/10/2003-like

Fonte: IAL/SP.

Análise das características antigênicas:

- Influenza A (H1N1), nos testes de inibição da hemaglutinação (HI), a maioria dos vírus estava relacionada ao A/New Caledonia/20/99.
- Influenza A (H3N2), a análise antigênica demonstrou pelos testes que a maioria dos vírus relacionava-se ao A/California/7/2004.
- Influenza B, os testes de HI evidenciaram a linhagem B/Yamagata/16/88, fortemente relacionada ao protótipo da cepa B/Shanghai/361/2002; e a linhagem B/Victoria/2/87 antígenicamente similar ao B/Malaysia/2506/2004.

As recomendações da composição das vacinas (trivalente) para o Hemisfério Norte (quadro 2) e Sul (quadro 3), correspondente à temporada da influenza 2006, estão descritas abaixo.

Quadro 2 — Composição da vacina anual contra influenza, Hemisfério Norte, 2005/2006.

Composição da vacina para o Hemisfério Norte, 2005 -2006:

*A/New Caledonia/20/99(H1N1)
A/California/7/2004(H3N2)
B/Shanghai/361/2002*

Fonte: OMS.

Quadro 3 — Composição da vacina anual contra influenza, Hemisfério Sul, 2006.

Composição da vacina para o Hemisfério Sul, 2006:

*A/New Caledonia/20/99(H1N1)
A/California/7/2004(H3N2)*
B/Malaysia/2506/2004*

**A/New York/55/2004*

Fonte: OMS.

Influenza aviária

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 OIE (Organização Mundial de Saúde Animal) 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. Entretanto, a contaminação superficial dos ovos de lotes

infectados e embalagens poderia representar risco. Como a infecção pelo vírus da IA ocorre, primordialmente, em células de rápida multiplicação, como as do trato respiratório e digestivo, as secreções respiratórias e as fezes podem conter elevada carga viral.

Por este motivo, a transmissão mecânica é importante. Os proprietários, trabalhadores, técnicos e visitantes eventuais das granjas podem transferir fezes de lotes contaminados, através dos calçados ou de outro material (veículos de transporte, ração, cama, comedouros, bebedouros, gaiolas), para lotes suscetíveis. Os vírus da IA (VIA) são RNA vírus, sensíveis aos solventes orgânicos e detergentes. Os VIAs 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. Não há evidência de transmissão pela ingestão de ovos e carne de aves, desde que adequadamente cozidos.

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. No entanto, o vírus possui alta capacidade de transmissibilidade e as aves migratórias contribuem para sua disseminação intercontinental.

O período de incubação é de 1 a 3 dias, mas dentro de um plantel pode chegar a até 14 dias. As aves aquáticas, principalmente patos silvestres, são os principais reservatórios naturais dos vírus da influenza aviária.

Influenza aviária em humanos

Epidemiologia

O primeiro surto de influenza aviária A (H5N1) em humanos ocorreu em Hong Kong (1997). Na ocasião, 18 casos foram confirmados e houve registro de 6 óbitos. No caso da influenza A (H5N1), as evidências apontam para a transmissão aves-homem, possivelmente meio ambiente para o homem e transmissão muito limitada, não mantida, inter-humana.

A seguir, o quadro 4 resume os casos humanos de influenza aviária, desde 1997.

Quadro 4 — 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, se houve.
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	Surtos em fazendas de aves, seguidos por infecções em porcos e no homem. Oitenta e nove pessoas com infecção confirmada 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 em uma criança que se recuperou.
2003	Nova Iorque (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 óbitos.
2004	Canadá	H7N3	Infeções em tratadores de aves. Constatada infecção ocular.
2004/2005	Tailândia e Vietnã	H5N1	Surtos – 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.

Fonte: Ligon BL¹.

Em suma, surtos de influenza aviária de alta patogenicidade A (H5N1), com evidência de transmissão a humanos, vêm sendo observados em vários países do continente asiático, com letalidade significativa (tabela 1). Milhões de aves já morreram da doença ou foram sacrificadas.

Tabela 1

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

País	Nº casos	Nº óbitos	Letalidade
Tailândia	19	13	68,42%
Vietnã	91	41	45,05%
Camboja	4	4	100%
Indonésia	7	4	57,14%
Total	121	62	51,23%

Fonte: OMS (24/10/2005)

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 e a doença humana foi rara (figura 3).



Fonte: OMS

Figura 3 — Áreas atingidas: influenza aviária A (H5N1) e influenza aviária em humanos.

Até o momento, estes 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.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da influenza aviária H5N1 no homem têm como base os pacientes hospitalizados. A frequência de doença leve, infecções subclínicas e das 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.

Período de incubação

O período de incubação pode ser mais longo do que para os outros vírus da influenza. A maioria dos casos manifesta-se de 2 a 4 dias após a exposição, mas já foram descritos intervalos de até 8 dias.

Quadro clínico

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 houve casos raros de conjuntivite. Em alguns pacientes, diarreia, vômitos, dor abdominal, dor pleural e sangramento pelo nariz e gengivas ocorreram no início da doença. A diarreia aquosa parece ser mais frequente do que com os vírus da influenza humana e pode preceder 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.

De modo geral, ocorreu progressão do quadro para insuficiência respiratória grave após seis dias, caracterizando uma 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, 9 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 um risco mais elevado de óbitos entre os pacientes com diminuição dos leucócitos e plaquetas, principalmente dos linfócitos à admissão.

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, 4 a 8 dias após o início do quadro, foi dez 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 em 4 de 11 pacientes com cultura viral positiva (36%) para H5N1, 4 a 18 dias após o início da doença.

Diagnóstico de casos e manejo dos pacientes

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. Entretanto, alguns surtos em aves 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 (quadro 5).

Quadro 5 — Exposições que podem colocar uma pessoa em risco de contrair a infecção pelo vírus da influenza aviária (H5N1).

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 7 a 14 dias antes do início da doença 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 ou foram confinadas nas seis semanas anteriores;
 - contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena \leq um metro) com uma pessoa com o diagnóstico de influenza A (H5N1) confirmado ou suspeito;
 - contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena \leq um metro) com uma pessoa com doença respiratória aguda não explicada que depois resultou em pneumonia grave ou em óbito e
 - exposição ocupacional*.

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 7 a 14 dias antes do início dos sintomas, contato próximo com um 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 foram confinadas nas seis semanas anteriores;
 - contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena \leq um metro) com uma pessoa com o diagnóstico de influenza A (H5N1) confirmado;
 - contato não protegido (tocar no paciente ou distância pequena \leq um metro) com uma pessoa com doença respiratória aguda não explicada, que depois resultou em pneumonia grave ou em óbito e
 - exposição ocupacional*.

* Ocupações de risco incluem: trabalhador que cuida de aves domésticas, trabalhador de locais de manipulação de aves domésticas, pessoa que seleciona aves domésticas (captura, empacota, transporta ou acondiciona aves mortas), 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 alteradas a qualquer momento, quando houver mais evidências sobre a epidemiologia da doença.

Fonte: WHO, 2005³.

Os espécimes clínicos de garganta são melhores do que os nasais para o isolamento viral. Os testes rápidos para a detecção de antígenos da influenza A, disponíveis comercialmente, podem dar algum suporte no diagnóstico, mas têm baixo valor preditivo negativo para a influenza H5N1 e são pouco específicos.

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 e
- § 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, os pacientes com suspeita de influenza H5N1 ou já com o diagnóstico confirmado devem ser hospitalizados em quartos para isolamento (quadro 6).

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

Quadro 6 — Estratégias para prevenir a influenza aviária no homem em situação *não* pandêmica.

Precauções para os que habitam o mesmo domicílio ou contatos íntimos

- Os contatos domiciliares devem ter uma 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 7 a 10 dias.
- Os contatos domiciliares ou íntimos devem receber tratamento empírico e realizar testes diagnósticos se apresentarem febre (T axilar > 37,5°C), tosse, falta de ar, diarreia ou se outros sintomas sistêmicos aparecerem.

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 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 limitar o acesso ao

Precauções para os viajantes

- Os viajantes para áreas com atividade de influenza aviária deveriam 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, o toque de superfícies contaminadas com fezes ou secreções destas aves.
- Os viajantes devem reduzir uma exposição possível por meio da boa higiene das mãos, com a 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 dez dias após o retorno de uma área afetada.

ambiente dos pacientes. Se possível, os funcionários que cuidam destes pacientes não devem cuidar de outros.

- Restringir as visitas ao mínimo e 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, não devem ministrar cuidados diretos aos pacientes. Os funcionários com febre ($T_{\text{axilar}} > 37,5^{\circ}\text{C}$) e que tiveram contato com os pacientes devem ser submetidos a testes diagnósticos adequados. Se não for identificada uma outra causa, eles devem ser tratados imediatamente com oseltamivir, uma vez que o diagnóstico presuntivo é de infecção pelo vírus da influenza.
- Àqueles 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 7 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.

* 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: WHO, 2005³.

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, e, deste modo, estes fármacos não têm utilidade na terapêutica.

Entre os inibidores da neuraminidase – o oseltamivir, o zanamivir e o peramivir – as cepas são totalmente

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, 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 epidérmica tóxica e edema de face e língua, são raros. O oseltamivir não está aprovado para uso em menores de 1 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 e uso de antivirais

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 7 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 os antivirais, não substitui a utilização dos equipamentos de proteção individual, e pode levar à idéia falsa de segurança.

Profilaxia e vacinas

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. Deste modo, é pouco provável que se tenha uma vacina em quantidade adequada para vacinar a população, em particular, na primeira onda pandêmica.

Pandemia iminente e plano de contingência

Uma pandemia de influenza é definida como uma epidemia global de doença que ocorre quando uma nova cepa do vírus da influenza A emerge na população humana, causando doença grave e disseminando-se rapidamente de pessoa a pessoa.

A pandemia deve ser diferenciada das epidemias que são descritas todos os anos durante o inverno, limitadas a algumas regiões e atingindo com maior gravidade pessoas de grupos de risco, como pneumopatas, cardiopatas e diabéticos, entre outros.

No caso da influenza A, os vírus pandêmicos resultam de mutações aleatórias e maiores (antigenic shift) causadas por novas combinações das proteínas da superfície do vírus, hemaglutinina e/ou da neuraminidase. Esse reagrupamento pode ocorrer quando duas cepas diferentes do vírus infectam a mesma célula e trocam entre si segmentos do genoma.

No século XX, a humanidade vivenciou três pandemias de influenza, com disseminação global, a saber:

- gripe espanhola (H1N1), que ocorreu entre 1918 e 1919, causando o maior impacto descrito sobre a mortalidade e a organização da sociedade. Cerca de 50 milhões de pessoas morreram em todo o mundo. A maioria dos óbitos ocorreu poucos dias após a pessoa ter sido infectada, quase a metade deles em adultos jovens e saudáveis;
- gripe asiática (H2N2), de 1957 e 1958 e
 - gripe de Hong Kong (H3N2), de 1968 e 1969.

Nestas duas últimas pandemias, os óbitos ocorreram principalmente em pessoas com mais de 60 anos e naquelas pertencentes aos grupos de risco.

A OMS coordena a rede sentinela mundial da gripe para que sejam detectadas precocemente novas cepas de vírus da influenza, tanto com alterações menores em seu genoma como aquelas com potencial para desencadear uma pandemia. Classifica em seis fases os estágios de uma pandemia (quadro 7).

Quadro 7 — Estágios de desenvolvimento de uma pandemia, segundo a OMS (2005).

-
- **Período inter-pandêmico**
 - **Fase 1: não há subtipos novos do vírus da influenza identificado no homem. Um subtipo de vírus da influenza que causou doença no homem pode estar presente em animais, mas o risco de ocorrer infecções humanas é muito baixo.**
 - **Fase 2: nenhum subtipo novo do vírus da influenza foi descrito no homem, mas um subtipo animal que está circulando possui um risco substancial de causar doença no homem.**
 - **Período de alerta pandêmico**
 - **Fase 3: infecções humanas com um novo subtipo estão em evidência, mas não há disseminação inter-humana ou ela é muito rara.**
 - **Fase 4: surtos pequenos com transmissão inter-humana estão ocorrendo, mas são muito localizados, sugerindo que o vírus não está bem adaptado ao homem.**
 - **Fase 5: surtos maiores com transmissão inter-humana ocorreram, mas a disseminação continua localizada, sugerindo que o vírus está ficando mais bem adaptado ao homem, mas ainda não é totalmente transmissível.**
 - **Período pandêmico**
 - **Fase 6: pandemia com aumento e transmissão mantida na população geral.**
-

Fonte: OMS, 2005.

Esta classificação, em estágios, tem como finalidade alertar os países sobre a situação dos vírus com potencial pandêmico, para que eles preparem seu plano de contingência e minimizem os danos sociais decorrentes de um possível cenário pandêmico, que traz em seu bojo implicações socioeconômicas significativas. Segundo a classificação da OMS, a influenza aviária encontra-se na **Fase 3** e, até o momento, permanece nela.

A ameaça de uma possível pandemia iminente norteia os países a se manterem alertas para minimizar riscos potenciais e desenvolverem planos de contingência que orientem como atuar em situação emergencial, frente à ocorrência de uma epidemia global de influenza.

Com o objetivo de definir e delinear os principais eixos temáticos para a elaboração do Plano de Contingência do Estado de São Paulo, um grupo multinstitucional e multisetorial, composto por representantes de diferentes áreas, foi convidado para participar das oficinas de trabalho, em que foram elencadas as seguintes proposições, já encaminhadas aos diferentes níveis de competência:

- § Estabelecer e oficializar o Comitê Técnico responsável pela elaboração do Plano de Contingência para a Pandemia de Influenza no Estado de São Paulo, junto aos órgãos competentes da Secretaria de Estado da Saúde.
- § Definir mecanismos de gestão e gerenciamento das ações previstas no plano, a fim de compor rede de decisões, garantir sustentabilidade das ações e respaldo legal.
- § Definir estratégias de intervenção para morbidade e mortalidade, a fim de determinar os possíveis efeitos de uma pandemia de influenza e minimizar seu impacto.
- § Aprimorar a vigilância epidemiológica da influenza, implantando novas unidades sentinelas estratégicas no Estado de São Paulo.
- § Integrar a vigilância epidemiológica e virológica de influenza animal (aves, suínos e eqüinos) com a vigilância humana.
- § Estabelecer medidas de prevenção e controle para minimizar a repercussão social e econômica, originada da disseminação de uma cepa pandêmica.
- § Estabelecer e viabilizar um plano operativo de vigilância e contingência em nível de portos, aeroportos e rodoviárias.
- § Planejar e implementar estratégias de comunicação para a difusão rápida de informação entre os profissionais de saúde e a população, com formulação antecipada de material informativo e instrutivo.
- § Planejar a atenção médico-assistencial, considerando os diferentes níveis, a resposta em situações de emergência e a manutenção dos serviços essenciais à comunidade, principalmente no que diz respeito à organização dos serviços de saúde e diretrizes para atendimento aos casos, de forma exequível.
- § Planejar as medidas de prevenção e controle nos serviços de saúde, a fim de definir a necessidade de vacinas e drogas antivirais para os grupos prioritários de risco, com estabelecimento de diretrizes de uso, distribuição, monitorização de efetividade, reações adversas e resistência.
- § Viabilizar a produção de vacina contra a influenza (mono e trivalente), assim como estimular a produção de antivirais genéricos.
- § Garantir reserva estratégica de drogas antivirais e outros produtos (antibióticos, equipamentos de proteção individual para profissionais de saúde, insumos laboratoriais e outros), criando logística para sua distribuição, incluindo a definição de prazos para disponibilização dessa reserva.
- § Garantir financiamento que permita o desenvolvimento e sustentação do Plano de Contingência da Influenza, em tempo hábil, para sua atualização e efetivação.
- § Estabelecer instrução normativa do Plano com base nas diretrizes nacionais, consoante com os níveis de alerta recomendados pela OMS.
- § Sensibilizar e promover capacitação de recursos humanos da rede de assistência e das vigilâncias epidemiológica e laboratorial.
- § Avaliar de forma sistemática as ações empreendidas (por exemplo, profiláticas e terapêuticas).
- § Articular parcerias (comunidades/sociedades científicas, conselhos, defesa civil, ONGs, comunidades étnicas, sociedade civil etc.).
- § Desenvolver pesquisas.

De acordo com o Decreto nº 50.126, de 25 de outubro de 2005, publicado no Diário Oficial do Estado (DOE), volume 115, número 203, de 26/10/2005, o Governo do Estado de São Paulo instituiu o Comitê de Elaboração do Plano Estadual de Contingência para a Pandemia de Influenza, junto ao Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, considerando a necessidade da adoção das medidas de prevenção e controle da influenza animal e humana, frente a um possível cenário pandêmico, a fim de permitir a adequada abordagem destes agravos.

O referido comitê será composto por representantes das Secretarias de Estado da Saúde; de Agricultura e Abastecimento e da Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico, além da comunidade científica.

Referências bibliográficas

1. Ligon BL. Avian influenza virus H5N1: A review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 326-335.
2. Moscovia A. Neuraminidase inhibitors for influenza. **N Engl J Med** 2005; 353: 1363-1373.
3. WHO – The Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) infections in humans. **N Engl J Med** 2005; 353: 1374-1385.
4. WHO – World Health Organization, 2005. Avian influenza – new areas with infection in birds – update 34. Disponível em: http://www.who.int/crs/don/2005_10_13/en/print.html. [Acesso em 14/10/2005].
5. WHO – World Health Organization, 2004. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). WHO guidelines 20 Feb 2004.
6. WHO – World Health Organization, 2005. Cumulative number of confirmed human cases of Avian Influenza A(H5N1) reported to WHO. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_10_24/en/index.html [Acesso em 24/10/2005].
7. WHO – World Health Organization, 2005. WHO global influenza preparedness plan. Disponível em: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/index.html. [Acesso em 14/10/2005].
8. WHO – World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006 southern hemisphere influenza season. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2006south/en/index.html> [Acesso em 14/10/2005].
9. MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Nota Técnica - PNSA nº 01/2004. Influenza Aviária. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/>. [Acesso em 23/10/2005].
10. MS. Ministério da Saúde. Influenza – Vigilância Epidemiológica no Brasil – Situação Epidemiológica. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21728 [Acesso em 14/10/2005].
11. Gani, R., Hughes, H., Fleming, D. et al. Potential Impact of Antiviral Drug Use during Influenza Pandemic. **Emerg Infect Dis** 2005; vol 11, Nº 9.
12. Health Canada. Canadian Pandemic Influenza Plan, Health Canada; 2004. [cited 2005 Mar 1]. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/>

Endereços eletrônicos recomendados:

<http://www.who.int/influenza>

<http://www.oie.int>

<http://www.fao.org>

<http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm>

<http://www.cdc.gov/flu/avian/outbreaks/asia.htm>

<http://www.saude.gov.br/svs>

<http://www.anvisa.gov.br>

<http://www.agricultura.gov.br>

<http://www.agroportal.sp.gov.br>

<http://www.ial.sp.gov.br>

<http://www.butantan.gov.br>

[http://www.saude.pb.gov.br/web_data/portaria 33.doc](http://www.saude.pb.gov.br/web_data/portaria_33.doc)

<http://www.grog.saude.sp.gov.br>

<http://www.cve.saude.sp.gov.br>

Coordenadoria de Controle de Doenças

*Bepa - Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135
Tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825
e-mail: bepa-agencia@saude.sp.gov.br*