

## A gripe H5N1: o que saber e o que esperar

### *The H5N1 influenza: what you need to know and what to expect*

Ângela Bento\*, Tiago Tribolet de Abreu\*\*

#### Resumo

O vírus influenza A (H5N1), após os primeiros casos de infecção humana confirmada em 1997, tem vindo a ser responsável por um número crescente de casos de doença em seres humanos, desde 2003. Com este aumento do número de casos e com uma mortalidade actual de 51%, receia-se que a aquisição da capacidade de transmissão inter-humana seja o último passo necessário para a ocorrência de uma nova pandemia mundial.

As medidas actuais de combate a este cenário têm incidido na vigilância e controlo dos casos nos países em que ocorrem (essencialmente na Ásia). No entanto, como é possível que tais medidas sejam insuficientes, e para além de investigação no sentido de se obter, em tempo útil, uma vacina imunogénica e segura, são necessárias medidas a adoptar em caso de se declarar uma pandemia de gripe H5N1. Uma dessas medidas poderá passar pela utilização de fármacos antivirais, como o oseltamivir, com o objectivo de diminuir a gravidade e contagiosidade da doença.

Palavras chave: Influenza, vírus influenza A, aviário.

#### Abstract

*The influenza A (H5N1) virus, after the first documented human infection in 1997, has been responsible for a growing number of cases in humans, especially since 2003. The increasing number of cases and a mortality rate of 51%, has lead to fears that should the virus acquire the ability to transmit from human to human, a serious world pandemic of H5N1 influenza will occur.*

*In order to combat such an eventuality efforts have targeted research and disease control in Asian countries where H5N1 influenza cases have been reported. It is possible that these efforts are insufficient, and research for a H5N1 specific vaccine is being pursued as well as other control measures. One of these measures could be the use of antiviral therapy, such as oseltamivir, aiming to reduce the severity and transmissibility of the disease.*

*Key words: Influenza, influenza A virus, avian.*

#### Introdução

A importância da infecção pelos vírus influenza (gripe) prende-se, não só com a factura anual das epidemias de gripe (cerca de 750.000 a 1.250.000 mortes a nível mundial<sup>1</sup>), mas também com o receio de uma nova *pandemia*. Este receio baseia-se, em parte, na nossa experiência prévia: a elevada mortalidade das pandemias de 1918 (50-100 milhões<sup>1</sup>), 1957 (1 milhão<sup>2,3</sup>) e 1968 (1 milhão<sup>2,3</sup>).

Desde a identificação, em 1997, de um novo vírus influenza com capacidade para infectar e causar doença em seres humanos, o vírus H5N1,<sup>4</sup> a preocupação com a possibilidade de uma pandemia, causada por este vírus, tem sido crescente.

É nossa opinião que se torna essencial que os médicos de especialidades abrangentes, como a Medicina Interna, sejam conhecedores da informação científica actualizada e idónea neste campo, de maneira a poderem, de forma correcta, interpretar as notícias veiculadas na comunicação social, esclarecerem os seus doentes e agirem da maneira mais conveniente no caso da pandemia se concretizar.

É, assim, objectivo deste trabalho rever e apresentar os dados actuais sobre a gripe H5N1.

#### Os vírus influenza

Os vírus influenza pertencem à família dos *Orthomixoviridae* e podem ser agrupados em três tipos, designados por A, B e C.<sup>5</sup> Os dois últimos são essencialmente vírus humanos e, enquanto os do tipo C são comuns e causam doença respiratória ligeira, os vírus do tipo B provocam surtos esporádicos de doença respiratória mais grave. Os vírus C são estáveis mas os A e B têm capacidade de modificar o seu genoma.<sup>3</sup>

\*Interna do Internato Complementar de Cardiologia, Serviço de Cardiologia

\*\*Assistente Eventual de Medicina Interna, Serviço de Medicina 2

Trabalho realizado no Serviço de Medicina 2 do Hospital do Espírito Santo-Évora.

Recebido para publicação a 11.07.05

Aceite para publicação a 26.10.05

O vírus influenza A divide-se em vários subtipos de acordo com as proteínas presentes no seu envólucro: hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Os subtipos que são actualmente responsáveis pelas epidemias anuais humanas são os H1N1, H1N2 e H3N2.<sup>6</sup>

Os vírus influenza A são aqueles que mais nos preocupam, já que, para além de sofrerem mutações genéticas mais frequentemente do que os vírus do grupo B, o que lhes confere uma maior flexibilidade, infectam também outros animais, tais como porcos, cavalos, mamíferos marinhos e aves, facilitando a sua disseminação. As aves aquáticas, principalmente as selvagens, são um reservatório dos vários subtipos de vírus influenza A, constituindo uma fonte inesgotável de vírus com uma grande diversidade genética.<sup>3</sup>

Estes microrganismos são extremamente lábeis, sofrendo alterações genéticas constantes que são geralmente ligeiras — *antigenic drift* — mas suficientes para iludir as defesas do sistema imunitário, sendo responsáveis pelas epidemias anuais de gripe.<sup>3</sup>

O genoma destes vírus é constituído por oito segmentos bem definidos, o que facilita um dos fenómenos mais temidos: a troca de genes durante a co-infecção de dois subtipos de vírus influenza diferentes (um humano e um de aves), criando um novo subtipo viral total ou predominantemente desconhecido do sistema imunitário humano. Este vírus híbrido pode, com a combinação correcta de genes, causar doença grave e, se capaz de uma transmissão eficaz humano-humano, iniciar uma pandemia. Este mecanismo de alteração genética é designado por *antigenic shift*.<sup>3,7</sup>

## Pandemias do Séc. XX

Uma pandemia é um surto global de doença que ocorre quando um novo vírus influenza A surge ou emerge na população humana, causa doença grave e se dissemina facilmente entre a população humana, por todo o mundo.<sup>8</sup>

O vírus influenza A causa pandemias de forma recorrente, mas a intervalos ainda imprevisíveis.<sup>3</sup>

Desde a primeira pandemia conhecida, em 1580, ocorreram mais de 30 pandemias, três das quais no século passado — 1918, 1957 e 1968.<sup>1</sup>

A pandemia de 1918, também designada por Gripe Espanhola, é considerada por alguns como a doença mais devastadora da história da humanidade.<sup>2,9</sup> Foi causada pelo vírus H1N1 e o número de mortos ultrapassou os 50 milhões, atingindo, de acordo com

algumas fontes, os 100 milhões<sup>1</sup>. De facto, morreram mais indivíduos num só ano de gripe do que nos quatro anos de Peste Negra na Idade Média.<sup>9</sup>

Em 1957, uma nova pandemia de gripe surgiu sendo chamada Gripe Asiática. O subtipo patogénico identificado foi o H2N2, que foi responsável por 1 milhão de mortes. Foi também, aproximadamente, esse o número de mortes que ocorreu em 1968 durante a última pandemia de gripe descrita até aos nossos dias. Esta pandemia resultou da infecção do subtipo H3N2 e foi designada por Gripe de Hong-Kong.<sup>2,3,9</sup>

Os vírus que causam estas pandemias emergem através de dois mecanismos principais: *recombinação* e *mutação adaptativa*.<sup>7</sup>

A análise bioquímica e genética dos vírus das pandemias de 1957 e 1968 mostrou que estes resultaram da *recombinação* de um vírus humano e de um de aves. Para que a recombinação ocorra é necessário que os dois subtipos virais interajam e os especialistas pensam que isso poderá acontecer no porco, já que este animal possui receptores para ambos os tipos de vírus possibilitando a infecção simultânea.<sup>4</sup>

A pandemia de 1918 ocorreu antes do advento da virologia moderna, de modo que o conhecimento acerca do vírus que a causou tem surgido lentamente e permanece incompleto. A caracterização deste microrganismo tem-se baseado em amostras de tecido de indivíduos que morreram com gripe e foram sepultados em ambientes de congelação permanente (como o Alasca), permanecendo criopreservados até aos nossos dias. Há evidências que fazem crer que o vírus surgiu através de um processo de *mutação adaptativa* a partir de um vírus das aves, apesar de se manter a controvérsia acerca da rapidez com que isso ocorreu (rapidamente ou durante vários anos).<sup>1,4</sup>

## História da gripe H5N1

Apesar de conhecido desde 1961, quando foi isolado em estorninhos, na África do Sul, só em 1997 foram documentados os primeiros casos de infecção em seres humanos pelo vírus influenza H5N1<sup>4</sup>: 18 casos confirmados e 6 mortes. Até 2003, não houve registo de mais casos, mas nesse ano surgiram mais dois casos (um fatal) de gripe H5N1 em Hong-Kong, e em 2004 o vírus provocou doença em 23 indivíduos no Vietnã e em 12 na Tailândia. Desde então, o número de casos e mortes foram aumentando, e os números patentes nos *Quadros 1 e 2* são demonstrativos disso mesmo.<sup>10</sup>

De facto, da análise das tabelas verifica-se uma progressão significativa do número de casos desde Setembro de 2004 até Outubro de 2005, notando-se mesmo extensão territorial da infecção, uma vez que o Camboja e a Indonésia, na segunda tabela, registam também alguns casos.

### Transmissão

A gripe das aves é uma infecção causada por subtipos de influenza A que, normalmente, infectam esses animais. Os pássaros selvagens, principalmente patos aquáticos, constituem o reservatório natural destes vírus, que se acumulam nos seus intestinos sem lhes provocar doença. Por outro lado, as aves domésticas como patos, galinhas e perús são mais susceptíveis a estes agentes patogénicos que lhes podem provocar doença grave e mesmo a morte.<sup>6</sup>

Normalmente estes vírus não infectam seres humanos, mas desde 1997 têm vindo a aumentar os casos de infecção humana pelo vírus H5N1, provavelmente através do contacto com as aves doentes, já que parece haver um paralelismo entre os locais onde há epidemia de gripe H5N1 em aves e os focos de gripe H5N1 em humanos.<sup>2</sup>

Os pássaros infectados libertam vírus na sua saliva, secreções nasais e fezes, e pensa-se que os seres humanos ficam infectados através do contacto directo com aves infectadas ou pelo contacto com superfícies contaminadas.<sup>6</sup>

Há também que considerar a hipótese de que estes vírus possam ser transmitidos através de um hospedeiro intermediário, nomeadamente o porco.<sup>7</sup>

Havendo a possibilidade de transmissão ave-humano, a questão que se coloca quando se equaciona o surgimento de uma pandemia humana de gripe das aves é se o vírus tem a capacidade de se transmitir humano-humano. Dados recentes parecem mostrar que a transmissão entre seres humanos é possível, apesar de ainda pouco eficaz.<sup>2</sup> De facto, há registo de pelo menos dois casos de provável transmissão humano-humano na Tailândia.<sup>11</sup>

O tempo médio entre a exposição e o início da doença é de 2-4 dias.<sup>12</sup>

### Quadro clínico

A maioria dos casos descritos de gripe H5N1 ocorreram em crianças e adultos jovens.<sup>12</sup>

Nos seres humanos, a gripe H5N1 manifesta-se, quer sob a forma duma síndrome gripal típica (febre,

### QUADRO I

Números oficiais da Organização Mundial de Saúde até 10 de Setembro de 2004<sup>10</sup>

País	Nº Total de casos	Mortes
Tailândia	15	10
Vietnam	27	20
Total	42	30

### QUADRO II

Números oficiais da Organização Mundial de Saúde até 10 de Outubro de 2005<sup>10</sup>

País	Nº Total de casos	Mortes
Tailândia	17	12
Vietnam	91	41
Camboja	4	4
Indonésia	5	3
Total	117	60

tosse, odinofagia e mialgias), quer através de infecções oculares, pneumonias e síndromes respiratórias graves, como a Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto.<sup>6</sup>

Para além disso, há evidência de que possam ocorrer quadros atípicos com sintomas neurológicos e gastroenterológicos (diarreia).<sup>13</sup>

### Exames complementares

A avaliação analítica dos doentes apresenta geralmente linfopenia com inversão da relação CD4/CD8, trombocitopenia, hiperglicemia e elevação da transaminases.<sup>12</sup>

A telerradiografia do tórax não tem padrões patognomónicos e as alterações possíveis variam entre a consolidação lobar com broncograma aéreo, até atelectasia e extensa infiltração bilateral.<sup>12</sup>

Quando há suspeita de que se possa estar na presença de um caso de gripe H5N1 (pelo quadro clínico em indivíduo proveniente de áreas com a doença), dever-se-á tentar isolar o vírus responsável. Assim, existem diversas técnicas mais ou menos disseminadas que poderão ser utilizadas para esse fim, desde métodos serológicos, métodos culturais, técnicas de imunofluorescência e técnicas de reacção de cadeia da

polimerase (PCR).<sup>12,14</sup> As recomendações actuais do *Centers for Disease Control (CDC)* sugerem a colheita de 2 amostras de soro, com 2 semanas de intervalo, e seu armazenamento para estudo futuro. Sugerem também a execução de zaragatoa da nasofaringe.<sup>15</sup> A Direcção-Geral de Saúde ainda não emitiu recomendações nesta área.

### Terapêutica e prognóstico

Os antivirais amantadina e rimantadina (inibidores do canal iónico M2<sup>3</sup>) são frequentemente utilizados no tratamento das infecções provocadas pelo vírus influenza A, mas a estirpe H5N1 é resistente a esses fármacos. Neste caso, deverão ser usados o oseltamivir e o zanamivir (inibidores da neuraminidase<sup>5</sup>), sendo o primeiro aquele que se tem mostrado mais eficaz.<sup>6</sup>

Actualmente, perante a eventualidade de uma pandemia de gripe H5N1, muitos países, incluindo Portugal, têm procurado obter reservas estratégicas de oseltamivir.<sup>4,16</sup>

Em termos de prognóstico, a gripe das aves H5N1 apresenta uma mortalidade de 51% (60 mortes em 117 casos, até 10 de Outubro de 2005).<sup>17</sup>

Existem recomendações sobre os cuidados a adoptar por viajantes para zonas com a doença,<sup>18</sup> bem como atitudes dos profissionais de saúde perante casos suspeitos.<sup>15,19</sup>

### Perspectivas futuras

Os especialistas em vírus influenza consideram que a pandemia H5N1 é inevitável e apenas se interrogam quando ocorrerá.<sup>1,2,4,20</sup>

A maior população humana actual do planeta, a maior mobilidade das pessoas, associada à mortalidade actual de 51% da gripe H5N1 (especialmente quando comparada com a mortalidade de 2,5% da gripe de 1918), permitem antever um cenário potencialmente catastrófico.

A investigação actual distribui-se em 5 áreas principais:<sup>16</sup>

- Terapêutica de cada caso e estratégias de controlo de infecção intra-hospitalar;
- Imunogenicidade de vacinas contra vírus pandémicos;
- Intervenções para diminuir a extensão territorial dos vírus pandémicos;
- O papel das espécies animais na epidemiologia dos vírus pandémicos;
- Avaliação de risco.

Perante este cenário, e para que uma pandemia tenha consequências o menos nefastas possível, é necessário prevenir.<sup>2,4,16</sup> A prevenção passa não só pela vigilância de novos casos e da evolução genética do vírus, mas também pela instituição de medidas de controlo da infecção. Assim, é importante não só limitar a gripe aviária H5N1 na Ásia, através do abate de aves infectadas, bem como evitar a transmissão aos humanos, pela evicção do contacto com aves infectadas e superfícies contaminadas. Não obstante não haver evidência de transmissão humano-humano sustentada, esta deve ser prevenida pelo isolamento dos casos detectados e adopção de medidas, como o uso de máscaras e luvas no contacto com estes doentes. Neste contexto, é imprescindível detectar e tratar rapidamente todos os casos humanos, bem como proceder à profilaxia dos contactos com oseltamivir. Para além disso, é necessário vacinar a população humana, principalmente os residentes nas regiões de risco, contra os vírus influenza habituais, para diminuir a probabilidade de recombinação destes com o vírus H5N1. Uma medida fulcral é também o desenvolvimento de uma vacina específica para o vírus H5N1, muito embora existam dúvidas sobre a capacidade de produção e distribuição mundial em quantidades adequadas.<sup>2,4,14</sup>

### Conclusões

O vírus H5N1 causou, de forma confirmada, doença em seres humanos pela primeira vez em 1997.<sup>4</sup> Em 2004, houve uma escalada no número de casos, com a publicação da primeira transmissão inter-humana do vírus.<sup>11</sup> Neste contexto, especialistas em vírus influenza consideram que a pandemia H5N1 é inevitável e apenas se interrogam quando ocorrerá.<sup>1,2,4,20</sup>

A mortalidade actual pela gripe H5N1 é de 72% (a gripe de 1918 teve uma mortalidade de 2,5%),<sup>16</sup> o que permite uma previsão catastrófica de um cenário de pandemia H5N1.

Os esforços actuais envolvem:

- Evitar que o vírus adquira capacidade de transmissão inter-humana com eficácia (através de medidas que visam diminuir os casos em aves, o contacto de seres humanos com essas aves, e a possibilidade de infecção simultânea com vírus influenza habituais e H5N1 em seres humanos);
- Obtenção de uma vacina imunogénica e segura, em quantidades suficientes para prevenir uma pandemia;<sup>1</sup>

- Preparação de planos de actuação em caso de pandemia (incluindo planos de tratamento e isolamento dos casos, bem como tratamento dos contactos).

O papel dos médicos em geral, e dos internistas em particular, poderá revelar-se essencial no esclarecimento das populações (e das autoridades), diferenciando entre notícias sensacionalistas e verdadeira pandemia. Neste último caso, e numa catástrofe desta magnitude, caberá provavelmente a nós a maior responsabilidade no tratamento dos doentes com gripe H5N1. ■

## Bibliografia

1. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-1842.
2. Hien TT, Jong M, Farrar J. Avian influenza – A challenge to global health care structures. *N Engl J Med* 2005; 351: 2363-2365.
3. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
4. Monto AS. The threat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 323-325.
5. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases; 6ª edição; Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 2060-2085.
6. <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/facts.htm> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
7. <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/transmission.htm> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
8. <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/pandemics.htm> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
9. <http://www.stanford.edu/group/virus/uda> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
10. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2005\\_10\\_10/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_10_10/en/index.html) (acedido a 21 de Outubro de 2005).
11. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell S et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-340.
12. Hien TT, Liem NT, Dung NT et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-1188.
13. de Jong MD, Cam BV, Qui PT et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686-691.
14. <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/han020405.htm> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
15. <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/pdf/possible-exposure-avianflu.pdf> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
16. Carmo P. 2,5 milhões de doses para tratar pandemia de gripe. *Diário de Notícias*; 1 de Julho 2005.
17. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2005\\_10\\_10/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_10_10/en/index.html) (acedido a 21 de Outubro de 2005).
18. [http://www.cdc.gov/travel/other/avian\\_influenza\\_se\\_asia\\_2005.htm](http://www.cdc.gov/travel/other/avian_influenza_se_asia_2005.htm) (acedido a 21 de Outubro de 2005).
19. <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/infect-control.htm> (acedido a 21 de Outubro de 2005).
20. Stöhr K. Avian influenza and pandemics: research needs and opportunities. *N Engl J Med* 2005; 352: 405-407.