

Influenza, uma nova tsunami

Influenza, one new tsunami

Hisbello S. Campos

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 104-8

Haverá uma nova pandemia de influenza. Não há como prever onde ou quando ela começará, mas a probabilidade aumenta com o tempo. Durante o século passado, tivemos três pandemias: 1918-19, 1957-58 e 1968-69. Como uma tsunami, mataram milhões de pessoas abruptamente, mas deixaram lições. Atualmente, temos visto sinais de que ela pode surgir de um surto de influenza aviária causada por um vírus altamente patogênico, o H5N1, causador de altas taxas de letalidade em humanos. É mandatório que governos e organizações de saúde preparem um plano de ação que torne possível abortar a pandemia, controlar o surto em humanos e prevenir futuros casos, além de possibilitar o desenvolvimento de vacinas.

Descritores: influenza, epidemiologia.

ABSTRACT

There will be another human influenza pandemic. There is no way to predict where it will start or when the pandemic will occur but the likelihood increases proportionally with time. During the last century we had three pandemics: 1918-19, 1957-58 and 1968-69. They killed millions like a flash flood, like a tsunami, but they left lessons. At the moment, we have some signs showing it may arise from an outbreak of highly pathogenic H5N1 avian influenza. For the first time, we are being confronted by an avian influenza virus causing extremely high fatality rates in human. It is mandatory that governments and health organizations activate a pandemic preparedness plan making possible to avert a pandemic, to control the outbreak in humans and prevent further cases, and the immediate development of a pandemic vaccine.

Keywords: influenza, epidemiology.

Introdução

Epidemias explosivas e letais de influenza têm ocorrido ao longo da história. Verdadeiras pandemias, caracterizadas por aumentos vertiginosos na morbidade e na mortalidade, espalharam-se pelo mundo rapidamente e vêm sendo documentadas desde o século XVI. Desde então, com intervalos variáveis de 10 a 50 anos, três pandemias têm ocorrido a cada século, em média. A primeira de que se tem notícia teve início na África, em 1580, disseminando-se por todos os continentes em pouco mais de um ano. As três que ocorreram no século XX tiveram sua origem

bem documentada. A primeira delas, chamada de “Gripe Espanhola”, causada pela cepa H1N1 do vírus influenza A¹, iniciou em 1918, num mundo em guerra, tendo os primeiros casos sido notificados simultaneamente na Europa e nos Estados Unidos. Considerada como a doença mais letal da história humana, em menos de um ano matou mais de 40 milhões de pessoas. Viajando com as tropas entre Estados Unidos, Europa, Ásia e África, comprometeu todas as partes do mundo, estimando-se que de 25 a 30% da população mundial tenha adoecido. A segunda, causada pela cepa H2N2, um vírus menos

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Endereço para correspondência: Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro - RJ. E-mail: hisbello@globo.com
Artigo recebido para publicação no dia 23/03/2005 e aceito no dia 30/05/2005, após revisão.

agressivo que o da primeira, foi chamada de “Gripe Asiática”. Iniciou-se em 1957 e encontrou o mundo melhor preparado para enfrentá-la. Surgida numa pequena província chinesa no final de fevereiro, em outubro já acometia pessoas em todo o mundo, causando mais de 2 milhões de mortes. A terceira pandemia, chamada de “Gripe de Hong Kong” e surgida em 1968, foi causada pela cepa H3N2, ainda mais branda que a segunda. Novamente iniciada na China, com os primeiros casos notificados no sudeste desse país, em duas semanas atingiu Hong Kong, matando meio milhão de pessoas. Sua disseminação pelo mundo foi responsável pela morte de um total próximo a um milhão de pessoas. A cepa H1N1 ressurgiu em 1977, conhecida como “Gripe Russa”, não tendo sido caracterizada como pandemia².

Atualmente, com base em relatos médicos, estudos sorológicos e epidemiologia molecular, não há dúvidas de que nova pandemia de influenza ocorrerá no futuro próximo. Não é possível dizer quando e onde ela começará, mas a possibilidade de surgir aumenta com o tempo. As estimativas são de que ela cause cerca de 130 milhões de consultas, 2 milhões de hospitalizações e 650.000 mortes apenas nos países industrializados³. Organismos internacionais uniram-se na vigilância dessa doença, sendo fundamental que governos e profissionais de saúde comecem a planejar ações de combate e a acumular munição (vacinas e medicamentos) para enfrentar a próxima pandemia de influenza⁴⁻⁶.

O vírus influenza

O vírus influenza (VI), assim como outros vírus RNA, é muito variável e passa por rápidas mutações genéticas. Essa variabilidade se deve à alta frequência de mutações de suas polimerases, o que resulta em populações virais geneticamente heterogêneas conhecidas como “*quasispécies*”⁷. Essa enorme variedade genética pode propiciar mudanças em todos os produtos genéticos do vírus, incluindo as glicoproteínas da superfície viral, além de alterações em sua patogenicidade⁸.

Os VI são agrupados em três tipos: A, B e C. Os do tipo C são freqüentes, mas raramente geram sintomas, podendo causar apenas doença respiratória muito branda, não sendo considerados ameaças à Saúde Pública. Os do tipo B são responsáveis por surtos esporádicos de doença respiratória mais grave, particularmente entre crianças mais jovens em ambiente escolar. Tanto o tipo B como o C são vírus essencialmente humanos. Os do tipo C são estáveis, mas os do tipo A e B são sujeitos a mutações. Os VI A

e B são dois dos três tipos de vírus influenza associados a surtos anuais e epidêmicos de influenza. Essas epidemias são o resultado de pequenas mudanças na estrutura desses vírus que fazem com que eles escapem das respostas imunes induzidas por infecções anteriores ou por imunização⁷. Apenas o vírus influenza A (VIA) pode causar pandemias⁹. Quando ocorre mudança espontânea em uma ou em ambas proteínas da sua superfície viral, ninguém tem imunidade a esse novo vírus. Se ele tiver a capacidade de ser transmitido de pessoa a pessoa, pode haver uma pandemia. O aumento nos meios de transportes e o processo crescente de urbanização são elementos que auxiliam na disseminação da influenza¹⁰.

O VIA recebe seu nome a partir de dois grupos de “pontas protéicas” que ressaltam da sua superfície externa. As pontas de hemoaglutinina (HA) gerenciam a ligação e a entrada do vírus nas células onde as cópias dos vírus serão produzidas. Há 15 subtipos de HA, rotulados de H1 a H15. A imunidade para um subtipo de HA, conferida por vacinação ou por infecção prévia, protege apenas contra infecção por esse subtipo. As pontas de neuraminidase (NA) regulam a liberação dos vírus neoformados a partir das células infectadas para o organismo do hospedeiro. Há 9 subtipos, designados de N1 a N9. A imunidade a um subtipo NA reduz a quantidade de vírus liberada pela célula, resultando em doença menos grave. Uma determinada cepa de VIA é identificada pelos subtipos de HA e de NA. Dessa forma, ele é denominado pelas letras H e N, cada uma delas seguida pelo número do subtipo. Como todos os subtipos de HA e de NA foram detectados em aves selvagens, há um grande e móvel reservatório de diversidade genética do VIA⁷.

O VIA sofre mutação em velocidade muito grande. Além de infectar humanos, infecta porcos, cavalos, mamíferos aquáticos e aves. Há grande variedade de subtipos, todos mantidos em aves aquáticas, assegurando uma fonte perpétua do vírus e um grande reservatório de diversidade genética. Descrito como caprichoso e promíscuo, o VIA tem características que possibilitam diversidade durante o processo de cópia. Essas alterações, mesmo que pequenas, são suficientes para inutilizar as defesas do sistema imune do organismo infectado, mantendo a população susceptível à infecção e assegurando a sobrevivência do vírus. O conteúdo genético do VIA, oito genes claramente segmentados, possibilita um fato temido durante a replicação viral: a troca de segmentos genéticos durante a co-infecção com VI humano e aviário. Isso leva à criação de um novo subtipo viral que pode ser totalmente desconhecido pelo sistema

imune do homem. Se esse novo vírus “híbrido” contiver a mistura certa de genes, que codifica doença grave e permite transmissão entre humanos fácil e sustentável, está aceso o estopim para uma pandemia. O subtipo HA é decisivo para estabelecer uma pandemia, já que ele determina a susceptibilidade da população. Até o momento, apenas os subtipos H1, H2 e H3 foram identificados em humanos no último século⁹.

Conseqüências da pandemia

Pandemias são eventos marcantes e globais. Causadas por agentes infecciosos altamente contagiosos contra os quais as pessoas têm pouca ou nenhuma imunidade, começam abruptamente e sem aviso, atingem as populações como se fossem tsunamis. As três pandemias ocorridas no século passado causaram milhões de mortes, caos social e enorme prejuízo financeiro em todo o mundo. As conseqüências sociais incluem quarentena voluntária ou forçada; fechamento de escolas e fronteiras; discriminação e cancelamento de viagens. Podemos usar como exemplo o surto recente da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARG). Durante o período 2002-2003, ela provocou despesas da ordem de US\$ 50 bilhões, além de todas as conseqüências listadas acima, que ocorreram mesmo em locais onde não houve notificação de qualquer caso da síndrome¹¹.

A pandemia de 1918-1919 é vista como o evento nosológico mais letal da raça humana; em menos de 1 ano comprometeu 25 a 30% da população mundial e matou cerca de quarenta milhões de pessoas. Causada pelo VIA H1N1, ocorreu durante a I Guerra Mundial, que matou cerca de 8,3 milhões de pessoas em quatro anos. Como a mesma cepa foi identificada em porcos na mesma época, não se sabe se esses animais tiveram participação na emergência da doença ou se foram vítimas acidentais de um vírus que já estava se espalhando rapidamente entre os homens. Os primeiros surtos ocorreram simultaneamente na Europa e em diferentes estados norte-americanos, em março de 1918. O movimento das tropas entre Estados Unidos, Europa, África e Ásia ajudou a disseminação da doença. A primeira onda da doença, ocorrida na primavera e no verão, foi muito contagiosa, mas pouco letal, e sua significância não foi valorizada. A segunda tsunami começou no final de agosto, quase simultaneamente na França, Serra Leoa e nos EUA; a mortalidade multiplicou por 10 e nenhum país estava preparado para enfrentá-la. A maior parte das mortes ocorreu entre aqueles com idade entre 15 a 35 anos, sendo causadas por pneumonia viral ou por infecções bacterianas secundárias. Em muitos locais, a expectativa de vida reduziu-se em 10 ou mais anos¹.

A segunda pandemia iniciou-se em 1957 e foi causada pelo subtipo H2N2, menos patogênico que o H1N1. Além desse fato, o mundo estava mais bem preparado que anteriormente, provido de vacinas e antibióticos efetivos. Os primeiros casos surgiram numa província chinesa. No início de maio, havia casos na China, em Singapura e no Japão. Em outubro, todos os países notificavam casos e até 1958, mais de 2 milhões de mortes foram notificadas; em sua maior parte, provocadas por pneumonia viral. As medidas de quarentena imposta em muitos países foram inefetivas, apenas adiando o início da epidemia por, no máximo, dois meses. Apesar de haver vacinas disponíveis já no segundo semestre, a quantidade era insuficiente para uso em larga escala. Um outro problema foi que, como aquela pandemia era menos letal que a de 1918, as autoridades sanitárias não decidiram pela expansão da produção de vacinas que possibilitassem cobertura mundial¹.

A terceira pandemia do século XX começou em 1968 e foi ainda mais branda que a anterior. A primeira pista surgiu numa publicação inglesa em meados de julho, que descreveu um surto de doença respiratória aguda no sudeste da China. No mesmo mês, ela chegou a Hong Kong, causando meio milhão de adoecimentos. Nos Estados Unidos, ela começou em setembro, na Califórnia, trazida pelas tropas que retornavam do Vietnã. Em dezembro, estava disseminada por todo o país. Estima-se que tenha causado um milhão de mortes. Como o vírus responsável era semelhante ao da pandemia anterior, provavelmente parte da população mundial tinha imunidade parcial contra a infecção ou contra as formas graves. Novamente, a quantidade de vacinas foi insuficiente e sua aplicação começou tarde¹.

As três pandemias deixaram algumas lições que devem ser lembradas, agora que estamos prestes a enfrentar mais uma¹². A primeira delas é que são tão imprevisíveis quanto os vírus que as causam. No século passado, houve grandes variações na sua mortalidade, gravidade da forma clínica e no padrão de disseminação. Outro ensinamento importante para o planejamento das ações necessárias diz respeito ao rápido surgimento e ao aumento exponencial do número de casos. É importante considerar que, além da letalidade inerente ao vírus, sua capacidade de causar doença grave em grupos etários não-tradicionais, principalmente em adultos jovens, é um determinante importante do impacto global da pandemia. As epidemias mais brandas são caracterizadas por doença grave e maior mortalidade nos extremos etários. A pandemia tende a se desdobrar em ondas; grupos

etários e áreas geográficas não afetadas inicialmente podem ser vulneráveis na segunda onda. A vigilância virológica é fundamental para identificar o início da pandemia e dar início às ações necessárias. Ao longo do tempo, a maior parte das pandemias surgiu na Ásia onde grandes densidades populacionais vivem próximas a patos e porcos. Nessa parte do mundo, a vigilância da influenza animal e humana é um importante instrumento de alerta. Algumas intervenções sanitárias foram capazes de retardar a disseminação das duas pandemias anteriores, mas não conseguiram abortá-la¹³; quarentena e restrição de viagens tiveram pouco efeito. No entanto, prevenir aglomeramentos de pessoas e fechar escolas são medidas potencialmente efetivas¹⁴. O impacto da vacina sobre a pandemia, embora potencialmente grande, ainda está por ser demonstrado. No passado, a produção limitada resultou em quantidade insuficiente e fornecimento atrasado, tornando a vacina um instrumento ineficiente. Certamente, os países com capacidade de produzir vacinas serão os primeiros a usá-las¹⁵. A tendência das pandemias de serem mais graves nas ondas posteriores pode dar mais tempo para que grandes suprimentos de vacinas sejam necessários para prevenir doença grave em populações de risco. No entanto, o intervalo entre as ondas sucessivas, pode ser até inferior a um mês.

Preparação para enfrentar uma pandemia de influenza

A vigilância da influenza é o programa de controle de doença mais antigo da Organização Mundial da Saúde (OMS). Foi iniciado em 1947 a partir da certeza de que sua recorrência era inevitável e de que o impacto financeiro e sobre a saúde das epidemias sazonais, quase anuais era grande. Para poder acompanhar as mudanças do VI em todo o mundo e a repercussão dessas mudanças para a saúde humana, um número crescente de laboratórios e “centros de influenza” (CI) foram implantados em muitos países. Atualmente, a rede mundial de vigilância da influenza, coordenada pela OMS dispõe de 113 CI nacionais localizados em 84 países, além de 4 centros colaboradores (CC) da OMS para referência e pesquisa (Londres, Atlanta, Melbourne e Tóquio). Há, ainda, um quinto centro colaborador, localizado em Memphis, EUA, especializado em VI em animais. Os CI nacionais coletam os VI circulando em diversas áreas do mundo e enviam amostras para os quatro centros colaboradores para pesquisas aprofundadas. A cada ano, cerca de 200.000 amostras são coletadas pelos CI e 6.500 são enviadas para os CC. Com base nesse trabalho, a OMS

informa duas vezes ao ano sobre a composição ideal da vacina contra a influenza.

A próxima pandemia de influenza

Sua origem ou data de início ainda são imprevisíveis, mas uma nova pandemia certamente ocorrerá¹⁶. Desde a pandemia do final do século XIX, 3 subtipos humanos têm aparecido e reaparecido ciclicamente: H2 em 1889, H3 em 1900, H1 em 1918, H2 em 1957, H3 em 1968 e H1 em 1977¹⁷. Se essa tendência continuar, o subtipo H2 poderia ser o agente causal da próxima pandemia. Se não for um H2, que subtipo poderia ser o responsável?

Atualmente, a suspeita sobre qual VI será responsável dessa vez cai sobre o VI H5N1¹⁸. Ele começou a ser detectado entre frangos em partes da Ásia em 1997. Inicialmente, ele causava doença leve com sintomas como penas arrepiadas e redução na produção de ovos. Depois de alguns meses circulando entre as galinhas, o vírus mudou para uma forma muito patogênica que podia matar as aves em até 48 horas, com uma mortalidade de 100%. Após 1997, esse vírus desapareceu. No entanto, ao final de 2003 ele ressurgiu de forma avassaladora na Coreia¹⁹. Dentre o grande número de VI aviário, o H5N1 é motivo de especial preocupação, já que está documentada sua habilidade passar das aves para humanos²⁰. Mais ainda, no homem ele causa doença grave com alta mortalidade²¹.

Os primeiros casos relatados de influenza causada pelo H5N1 em humanos ocorreram na China, em 1997, em paralelo com um surto entre frangos. Dos 18 casos, 6 foram fatais. Com a destruição, em 3 dias, de toda a população de aves (1,5 milhão) de Hong Kong, acreditou-se que a pandemia teria sido abortada. Em fevereiro de 2003, 3 casos foram notificados numa família de Hong Kong com história de viagem recente ao interior da China. O pai e a filha morreram e o filho de 9 anos sobreviveu. Em janeiro desse ano, foram notificados 11 casos de doença respiratória grave em crianças previamente saudáveis em Hanói, Vietnam. Delas, 7 morreram e 2 estavam em estado crítico. Em três das que morreram, o H5N1 foi identificado. Na mesma semana, o Vietnam notificou elevada mortalidade de frangos causada pelo H5N1. Ainda em janeiro, foram anunciados dois casos de infecção pelo H5N1 em dois garotos na Tailândia. No mesmo dia, foi notificado um surto numa granja, pelo mesmo vírus, afetando 70.000 galinhas. Ao mesmo tempo, o Japão notificou um grande surto de influenza aviária causada pelo H5N1. Na última semana de janeiro, a Tailândia havia notificado 156 surtos em granjas de 32 províncias, afetando 11 milhões de aves. No final de janeiro, 3

semanas após os casos iniciais, o Vietnã notifica mais de 400 surtos por todo o país, afetando pelo menos 3 milhões de aves.

Um vírus do subtipo H5, desconhecido para o sistema imune de todos, pode ser o responsável pela próxima pandemia. A confirmação de casos entre humanos, em paralelo com os surtos entre as aves, dá uma nova dimensão ao fato. Todos os requisitos para caracterizar o início de uma pandemia, exceto a demonstração de transmissão homem a homem estão preenchidos. Conscientes desse risco é fundamental que organizações e governos se unam e desenvolvam as estratégias necessárias para detectar e abortar essa possível e nova pandemia que se aproxima²²⁻²⁴.

Agradecimentos

Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical desse texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:909-14.
2. Cunha BA. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:141-55.
3. World Health Organization. World is ill-prepared for "inevitable" flu pandemic. *Bull World Health Organ* 2004;82:317-8.
4. Oxford JS. Preparing for the first influenza pandemic of the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2005;5:129-31.
5. Stafford N. Profile: Klaus Stohr: preparing for the next influenza pandemic. *Lancet* 2005;365:379
6. Benjamin GC. Pandemic influenza preparedness. *Physician Exec* 2004;30:76-8.
7. Eigen M, Biebricher CK. Sequence space and quasispecies distribution. In: Domingo E, Holland JJ, Ahlquist P, eds. *RNA genetics*. Boca Raton, FL.: CRC Press 1988;211-45.
8. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4620-4.
9. Novel strategies for prevention and treatment of influenza. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:1-22.
10. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med* 2004;10:S82-7.
11. Krilov LR. Emerging infectious disease issues in international adoptions: severe acute respiratory syndrome (SARS), avian influenza and measles. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:391-5.
12. Benjamin GC. Pandemic influenza preparedness. *Physician Exec* 2004;30:76-8.
13. Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S262-9.
14. Novel strategies for prevention and treatment of influenza. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:1-22.
15. Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms. *J Theor Biol* 2005;234:201-12.
16. Kilbourne ED. Influenza pandemics: can we prepare for the unpredictable? *Viral Immunol* 2004;17:350-7.
17. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
18. Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD. Newer respiratory virus infections: human metapneumovirus, avian influenza virus, and human coronaviruses. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:141-6
19. Lee CW, Suarez DL, Tumpey TM, Sung HW, Kwon YK, Lee YJ, Choi JG, Joh SJ, Kim MC, Lee EK, Park JM, Lu X, Katz JM, Spackman E, Swayne DE, Kim JH. Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea. *J Virol* 2005;79:3692-702.
20. Monto AS. The threat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* 2005;352:323-5. Erratum in: *N Engl J Med* 2005;352:1056.
21. Guan Y, Poon LL, Cheung CY, Ellis TM, Lim W, Lipatov AS, Chan KH, Sturm-Ramirez KM, Cheung CL, Leung YH, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS. H5N1 influenza: a protean pandemic threat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8156-61.
22. Enserink M. Influenza: girding for disaster. Looking the pandemic in the eye. *Science* 2004;306:392-4.
23. Hampton T. Government drafts flu preparedness plan: concerns about serious pandemic spur effort. *JAMA* 2004;292:1671-2.
24. Kaiser J. Influenza: girding for disaster. Facing down pandemic flu, the world's defenses are weak. *Science* 2004;306:394-7. ■