

## BOLETIM DO CRIADOURO CAVIÚNAS

Nº 21 JANEIRO DE 2007

REDATOR: Dr. JOSÉ CARLOS PEREIRA

RUA JOAQUIM DO PRADO, 49, CRUZEIRO, SP. TELEFAX 012 31443590

drjosecarlos2000@uol.com.br

### INFLUENZA

Início súbito com febre, calafrios, mal estar, dor no corpo, dor de cabeça, tosse seca, dor de garganta, entupimento do nariz, algumas vezes acompanhados de dor abdominal, vermelhidão dos olhos, náuseas e vômitos constituem quadro clínico conhecido por todos por gripe. É fatalmente já vem uma receitinha caseira, recomendação de repouso e medicamentos como a vitamina C e analgésicos.

#### *Histórico*

A gripe já era conhecida por Hipócrates, o dito pai da medicina, que a relatou em 412 a.C. Em 1580, oitenta anos depois de Cabral aportar por aqui (será que foi mesmo por falta de ventos?) foi descrita pela primeira vez uma pandemia por esse vírus. Virou festa e, a cada 100 anos, ocorre mais de uma pandemia observando espaçamentos médios de 40 anos.

Enquanto os surtos localizados podem se suceder a intervalos de 1 a 3 anos, as epidemias ou pandemias globais surgem cada 10 a 15 anos desde a pandemia de 1918/1919 (número de mortes estimado em 20 milhões). Essa complexa epidemiologia envolve hospedeiros animais que servem como reservatórios para diversas cepas com potencial para infectar os humanos. Assim, potencialmente qualquer das 13 hemaglutininas e 9 neuraminidasas virais existentes nos hospedeiros animais podem ser introduzidas entre os humanos.

No século XX ocorreram a gripe espanhola, em 1918-1919, determinada pelo vírus H1N1, contaminando mais da metade da população mundial e ocasionando mais de 40 milhões de mortes. O vírus teria passado diretamente das aves para os humanos, contrariando o que se pensava, ou seja, o vírus somente circularia dos suínos para os humanos e desses para os suínos. Portanto, amigos, surgiu em plena Primeira Guerra Mundial e matou muito mais do que ela,

mas não teve e não tem o mesmo IBOPE. Embora tivesse iniciado simultaneamente nos EEUU e na Europa, foi chamada de espanhola graças à maior divulgação dada pela imprensa espanhola, naquele período sofrendo menores restrições determinadas pela guerra.

No período 1957-1958 apareceu a pandemia da gripe chamada asiática, vírus H2N2, com 4 milhões de mortes. No biênio 1968-1969 surgiu a Hong Kong, vírus H3N2.

Durante a asiática e a Hong Kong as mortalidades foram muito menores do que a provocada pela espanhola, talvez pela existência dos antibióticos para o tratamento das temíveis complicações bacterianas secundárias; acho que o desenvolvimento das comunicações e as melhores condições sanitárias também contribuíram.

Chama a atenção o fato de as pandemias da gripe asiática, em 1957, e a Hong Kong, em 1968, terem epicentro comum no Sudeste da Ásia, a mesma região que viu emergir múltiplos focos do H5N1.

A influenza ocorre quase sempre nos meses frios, tanto no hemisfério norte como no sul, de maneira súbita e com pico entre 14 a 21 dias e, depois, entre dois e três meses, desaparece tão rápido como começou. Os surtos podem ser pressentidos pelo aumento dos número de crianças (todos os anos cepas são novidades para as crianças que não têm anticorpos pré-existentes, exceto para os casos de anticorpos transferidos pelas mães).

e idosos com doenças respiratórias febris, aumento do número de hospitalizações determinado pela pneumonia e aumento do número de ausências ao trabalho e às escolas. Por fim, sobram o aumento dos números de óbitos ocasionados por pneumonia secundária e diretamente pela gripe. Esses surtos podem atingir até 20% da população geral, mas em pandemias, como a de 1957, esse índice pode chegar a 50%.

Uma das dúvidas que encantam e grilam os estudiosos da influenza é onde ficam os vírus nos períodos fora dos surtos. Uma das hipóteses sustenta que os vírus ficariam transmitindo-se de pessoa a pessoa, em todo o mundo, de maneira que um grande grupo de pessoas manteria baixo nível de transmissão interepidêmica. Outra hipótese factível é que cepas de vírus humanos se manteriam em reservatórios animais.

### ***O VÍRUS***

O vírus A da Influenza, o vírus A original (PR8-WS), foi descrito pela primeira vez em 1933 (W. Smith, C.H. Andrewes e P. O. Laidlaw, A virus obtained from influenza patients, Lancet); o vírus B em 1940 (T. Francis Jr., A new type of virus from epidemic influenza, Science) e o vírus C em 1949.

Outros vírus da família são o vírus da doença de Newcastle, o vírus da caxumba, o vírus do sarampo, o vírus 5 dos símios (SV5), o vírus da raiva e o vírus da gripe aviária. Portanto, uma família nada recomendável.

Sabe-se que os três tipos antigênicos dos vírus da gripe (A, B e C) são ortomixovírus, família dos Orthomyxoviridae. Os tipos A e B constituem um gênero e o tipo C outro gênero. Somente os tipos A e B são capazes de provocar epidemias.

Antes de continuar seria bom os amigos terem uma idéia do que seria um vírus:

As doenças infecciosas são determinadas por elementos vivos como as bactérias, os fungos, os parasitas, englobando os protozoários e os vermes, e, mais freqüentemente, os vírus.

Embora os vírus da varíola e do herpes fossem conhecidos já na Antigüidade, o campo da virologia data de cem anos.

Os vírus são formados por molécula de ácido nucleico (ADN, ácido desoxirribonucleico, ou ARN, ácido ribonucleico) envolvida por uma ou mais proteínas que formam uma concha conhecida por capsídeo e, alguns deles, ainda possuem uma membrana externa como se fosse um envelope. O capsídeo é formado por capsômeros compostos por uma ou mais proteínas. O capsídeo e o envelope protegem o genoma (número total de cromossomas de cada célula, ou seja, é o patrimônio hereditário recebido do pai e da mãe) da degradação, favorecendo a sua difusão célula a célula e a disseminação entre humanos ou de outros animais, inclusive insetos e pássaros, para os humanos. Cada vírus pode ter de poucos até 200 genes contidos no genoma de dupla fita de ADN ou de fita única de ARN. Portanto, o vírus tem uma complexidade genética muito limitada.

Diferentemente de outros organismos, os vírus não possuem estruturas capazes de metabolizar os açúcares, os lipídios e as proteínas ou a geração de fosfatos de alto teor de energia; assim, necessitam usar as estruturas das células para a sobrevivência e a replicação, o que, explica serem eles parasitas intracelulares obrigatórios.

Existem algumas estruturas capazes de provocar doenças que, apesar de muito semelhantes, não são classificadas como vírus: os *virusóides*, compostos somente de ácido nucleico e dependem dos vírus salvadores para serem envelopados; os *viróides*, formações com pequenas moléculas desnudas de ARN e são restritos às plantas e os *prions*, proteínas celulares anormais capazes de romper o funcionamento normal das células e provocar doenças como a encefalopatia esponjosa bovina, a doença da vaca louca.

Os vírus fixam-se às células através de receptores existentes nas superfícies das mesmas; alguns têm grande especificidade por algumas células como os vírus das hepatites para as células do fígado e outros, como os vírus das gripes, fixam-se a receptores de diversos órgãos. Após penetrarem nas células, os vírus mantêm uma grande interação com elas e usam as suas estruturas para replicar os seus genomas e sintetizar as suas proteínas. Muitos vírus ADN e ARN possuem genes que codificam proteínas não diretamente envolvidas no envelopamento e na replicação, mas que têm muita importância pelas alterações que provocam na biologia celular: proteínas que, direta ou indiretamente, alteram o crescimento celular, proteínas que inibem a síntese do ADN/ARN e das proteínas celulares favorecendo a transcrição das mensagens genéticas para a replicação viral, proteínas que prolongam a vida da célula possibilitando o amadurecimento dos vírus e proteínas que atrapalham as respostas inflamatória e imunológica do organismo facilitando a manutenção da ação dos vírus. A grosso modo, podemos afirmar que os vírus são verdadeiros chupins das células.

Os vírus ARN são replicados no citoplasma das células enquanto os vírus ADN, exceto os vírus da varíola e do molusco contagioso, são replicados nos núcleos celulares. Cada família de vírus tem o seu próprio e único mecanismo de replicação. A velocidade de replicação viral é fantástica: enquanto as células multiplicam-se dobrando e dividindo o seu genoma, cada replicação viral resulta na produção de 10 até 1000 progênies. Estando formados e encapsulados, os vírus deixam as células para continuarem as suas vidas de infectantes.

A síntese dos ácidos nucleicos (ADN ou ARN) virais está mais sujeita a erros do que a síntese dos ácidos nucleicos celulares; por isso as mutações são mais comuns entre os vírus, o que, dificulta a ação dos sistemas de defesa do organismo e dos medicamentos.

Os vírus são responsáveis por um sem número de doenças, tanto nos animais como nas plantas, e distribuem-se por todo o planeta. As famílias mais importantes para o homem são: a- *Vírus ARN*, com as famílias picornaviridae (vírus da paralisia infantil, dos resfriados e da hepatite A), caliciviridae (vírus da hepatite E), togaviridae (vírus da rubéola), flaviviridae (vírus da febre amarela, da dengue e das hepatites C e G), coronaviridae (vírus da coronavirose), rhabdoviridae (vírus da raiva), filoviridae (vírus Ebola), paramyxoviridae (vírus da parainfluenza, da bronquiolite, do sarampo e da caxumba), orthomyxoviridae (vírus da influenza A, B e C), bunyaviridae

(hantavírus), arenaviridae (vírus da coriomeningite linfocítica), reoviridae (rotavírus, causador de diarreias) e retroviridae (como o vírus da AIDS) e b- *Vírus DNA*, com as famílias hepadnaviridae (vírus da hepatite B), parvoviridae (vírus do eritema infeccioso e da papilomatose humana), adenoviridae (vírus das adenovirose humanas), herpesviridae (vírus do herpes simples, Epstein-Barr, da catapora e da citomegalia) e poxviridae (vírus da varíola e do molusco contagioso). Na verdade, os retrovírus, os lentivírus e o vírus da hepatite B não são puros vírus ADN ou ARN.

Alguns vírus, como o da papilomatose, o vírus Epstein-Barr e o vírus da hepatite C podem ser agentes importantes no surgimento de lesões cancerígenas. Acredita-se que 10 a 20 % dos cânceres originam-se de infecções virais.

De prático sobre os vírus temos:

1- São os agentes infecciosos mais comuns, podendo ser responsáveis por mais de 80% das infecções encontradas nos consultórios e hospitais; 2- Não sofrem a ação dos antibióticos como acontece com as bactérias, alguns fungos e alguns protozoários. Por isso, é muito importante distinguir as infecções virais das bacterianas, evitando o uso abusivo de antibióticos, os problemas ocasionados por eles e os gastos desnecessários; 3- Não usar medicamentos contendo aspirina para baixar a febre provocada por vírus, pois, a associação da aspirina com alguns vírus pode desenvolver reações (síndrome de Reye) até mortais; 4- Os medicamentos antivirais somente são usados nos casos mais graves e sob estrita orientação médica; 5- Os melhores resultados contra os vírus são as vacinas já existentes e os métodos de profilaxia indicados para cada um deles. Os cuidados maiores devem ser com as crianças pequenas e os bebês, os idosos e pessoas com a imunidade comprometida por outras doenças ou medicamentos. Mais comumente a transmissão dos vírus acontece através de partículas aerossolizadas, como acontece com as gotículas eliminadas pela boca ou nariz, pela ingestão de água ou alimentos contaminados ou pelo contato direto. Para todas essas condições, a infecção começa pela pele ou mucosa e dissemina-se pelo sangue, pela linfa ou pelos circuitos nervosos. A inoculação parenteral, como acontece com picadas de insetos ou agulhas de injeções, é outra via importante de transmissão de alguns vírus. Há vírus que podem ser transmitidos pelo ato sexual. Os ajuntamentos de pessoas favorecem muito a transmissão dos vírus respiratórios.

A designação vírus da Influenza tipos A, B e C baseia-se nas características

antigênicas (capacidade de gerar anticorpos) da nucleoproteína (NP) e dos antígenos proteicos da matriz (M). O vírus Influenza A é subtipado tendo como base os antígenos de superfície hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). Os vírus Influenza B e C são designados da mesma maneira, mas os antígenos H e N deles não têm designações de subtipos porque as variações antigênicas são menos marcantes. Quase tudo o que se sabe sobre a biologia molecular dos vírus Influenza tem como base o vírus A, pois, pouco é sabido sobre o ciclo replicativo dos vírus B e C.

Modernamente a Organização Mundial de Saúde classifica os vírus da Influenza seguindo um código próprio baseado em alguns parâmetros: a- Tipo antigênico da nucleoproteína central (A, B ou C); b- O hospedeiro de origem (equino, bovino, suíno, aviário, etc). Se não for especificado o hospedeiro, o vírus é de origem humana; c- Localização geográfica do primeiro isolamento (Texas, Taiwan, Beijing, Hong Kong, por exemplo); d- Número da cepa. É atribuído seguindo a ordem cronológica na qual a cepa foi isolada para uma determinada localidade e e- Ano do isolamento. Por convenção, cada uma dessas informações é separada por uma barra. Levar em conta que os vírus A podem ser dividido em subtipos, tendo como base as propriedades antigênicas da hemaglutinina e da neuraminidase de superfície (H1N1, H2N2, H3N2, etc). Um exemplo dá uma noção geral do que foi visto: um vírus determinado como A/Johannesburg/33/94 (H3N2) pode ser compreendido como uma cepa viral do tipo A, origem humana, isolada em Johannesburg em 1994, com antígenos de superfície H3 e N2, sendo a trigésima terceira variante isolada naquela localidade (33). Vejam que parece complicado, mas não é.

Os técnicos da OMS consideram essencial a descrição completa do vírus da Influenza, pois, variantes de grande importância epidemiológica, determinadas pela engenharia genética ou por sorologia, ocorrem dentro de um mesmo sorogrupo. Como exemplo, descreve-se entre os subtipos H3N2 o A/Johannesburg/33/94, o A/Wuhan/359/95, o A/Hong Kong/34/90, etc.

Morfologicamente eles são praticamente iguais. Os vírions possuem forma esférica irregular, variando de 80 a 120 nm (nanômetro, equivalente a 0.00000001 m), tendo a superfície envolvimento lipídico de onde se projetam as glicoproteínas H e N.

### ***Fisiologia viral.***

As hemaglutininas possibilitam aos vírus ligarem-se a receptores celulares; a neuraminidase degrada os receptores e possivelmente tenha papel importante na liberação dos vírus das células infectadas após se replicarem.

Os anticorpos contra o antígeno H são os fatores principais da imunidade

(defesa do organismo contra os parasitas) contra os vírus Influenza, enquanto os anticorpos contra o antígeno N limitam a disseminação do vírus e, logicamente, contribuem para a diminuir a extensão da infecção.

A face interna do revestimento lipídico contém as proteínas M, M1 e M2, as quais provavelmente atuam na estabilidade do mesmo. O antígeno NP encontrado no vírion está ligado ao genoma viral, assim como três proteínas polimerases (P) que são essenciais para a transcrição e a síntese do RNA viral. Nas células infectadas também são encontradas duas proteínas não estruturais (NS) com funções ainda não definidas.

O genoma (capacidade genética total do indivíduo) dos vírus Influenza A possui oito fitas simples segmentares de RNA, os quais, codificam as proteínas estruturais e não estruturais. Essa segmentação do genoma facilita a recomposição dos genes durante as infecções.

Nas epidemias mundiais em humanos foram classificados, como agentes causais, três subtipos de hemaglutinina (H1, H2, H3) e dois de neuraminidase (N1, N2). As cepas que atingem as aves são a H5N1 e a H9N2 e foram capazes de provocar surtos humanos em vários países.

### ***Mutações virais.***

Os vírus da influenza são muito sujeitos a mutações e aí mora o perigo. As alterações mutantes maiores em qualquer dos antígenos de uma cepa predominante, como H1 e H2, são chamadas antigenic shifts (não há tradução adequada. Poderíamos falar em mudança antigênica); as alterações menores são conhecidas por antigenic drifts (não há uma tradução ideal. Poderíamos falar em desvio de rota antigênico). Os shifts e drifts podem envolver modificações da hemaglutinina e da neuraminidase ou somente da H ou da N. A ocorrência dos antigenic shifts até o momento somente foram constatadas nos vírus da influenza A, ocorrendo em surtos irregulares com espaçamentos de 10 anos ou mais. As alterações antigenic drifts correm praticamente anualmente nos vírus influenza A e B. As mudanças sofridas pelos vírus B são mais lentas e não há a sua subdivisão em subtipos, como ocorre com o A.

Há vários subtipos dos vírus da influenza aviária, mas apenas as linhagens H5 e H7 são responsáveis pelas formas mais graves da doença.

Filogeneticamente o genotipo Z tem se tornado dominante e o vírus evoluiu em duas variantes: uma compreendendo isolados do Laos, Camboja, Tailândia, Malásia e Vietnã e outra compreendendo isolados da Indonésia, China, Coreia do Sul e Japão.

### ***SURTOS PANDÊMICOS E INTEREPIDÊMICOS***

Os surtos mais abrangentes e severos são provocados pelo vírus A, graças ao

alto poder de variações antigênicas dos seus antígenos H e N. Nos surtos humanos foram reconhecidos três subtipos principais de antígenos da hemaglutinina (H1, H2 e H3) e dois da neuraminidase (N1 e N2). Em 1957, o subtipo viral catalogado como H1N1 sofreu um antigenic shift transformando-se em H2N2 e provocou pandemia com 70 000 mortes acima do esperado para a influenza somente nos States. Em 1968, outro shift ocorreu, envolvendo somente a hemaglutinina, transformando-se o vírus H2N2 em H3N2, sendo o surto pandêmico de menores conseqüências do que o de 57. Em 1977 emergiu um vírus H1N1 provocando uma pandemia caracterizada por atingir principalmente os jovens nascidos após 1957, portanto, sem anticorpos contra ele; os mais velhinhos tinham maior resistências porque o H1N1 vinha circulando pelo mundo desde 1919 até 1956. Na maioria dos surtos anteriores, um tipo único antigênico do vírus vinha agindo, mas, desde 1977, os vírus H1N1 e H3N2 vêm circulando ao mesmo tempo provocando surtos de gravidade variável. Em alguns surtos os vírus B circulam ao mesmo tempo que o A.

Um dos pontos que intrigam os pesquisadores é o relativo à origem das cepas de vírus capazes de provocar pandemias. Como há marcadas diferenças entre as estruturas básicas das hemaglutininas (H1, H2 e H3) de subtipos do vírus A, é pouco provável que os shifts antigênicos resultem de mutações espontâneas dos genes das hemaglutininas; alguns autores, levando em conta que as formas segmentares do genoma dos vírus da Influenza favorecem altas possibilidades de reagrupamentos (reassortment), sugeriram que as cepas pandêmicas surjam do realinhamento dos genes entre os vírus humanos e os vírus animais. Os vírus B não possuem reservatórios animais e assim não sofrem antigenic shifts, ainda que sofram antigenic drifts.

Embora os surtos pandêmicos sejam os mais chamativos e evidentes, os **surtos inter-epidêmicos**, agindo num período de tempo mais longo, ocasionam maiores mortalidade e morbidade. Os vírus A que circulam nos períodos interpandêmicos mostram drifts antigênicos no antígeno H, os quais, talvez representem mutações pontuais envolvendo o segmento de RNA responsável pela codificação da hemaglutinina.; diferentemente, os vírus com potencial para causar surtos mais disseminados exibem modificações nos amino ácidos de, no mínimo, dois dos maiores locais antigênicos da molécula da hemaglutinina. Sabendo-se que duas mutações pontuais improvavelmente podem ocorrer ao mesmo tempo, acredita-se que os drifts antigênicos são determinados por mutações pontuais ocorrendo sequencialmente durante a disseminação do vírus de pessoa a pessoa. Drifts antigênicos têm ocorrido todos os anos desde 1977 pelo vírus H1N1 e desde 1968 pelo vírus H3N2.

**Em 1997 foi detectado o vírus H5N1 em galinhas de granjas da Ásia,** provocando sinais leves que não foram muito levados em conta. Alguns meses depois reapareceu em Hong Kong com capacidade virulenta muito maior, capaz de matar em 48 horas após o início quase todas as aves afetadas. O nome inicial de gripe do frango mostrou-se equivocado, pois, foram surgindo casos em outras aves, como patos e gansos. Numa medida emergencial foram sacrificados mais de 1 500 000 de aves na Ásia. Logo foram notificados 16 casos de gripe aviária em humanos, dos quais, 8 faleceram. Nessa mesma época ficou comprovada a contaminação de humanos diretamente pelas aves e não de suínos para humanos.

Em 1999, o vírus H9N2 deu as caras em Hong Kong contaminando duas crianças. Nos anos de 2002 e 2003, isso voltou a ocorrer na Ásia com o vírus H7N7 contaminando mais de 80 pessoas. Portanto, a ameaça vinha se fazendo presente até em 2004 quando confirmou-se a presença, na Grécia, contaminando um peru, do H5N1, temível por sua grande capacidade de mutação.

Estudos têm demonstrado que os fatores da alta virulência do H5N1 incluem a hemaglutinina que pode ser ativada por várias proteases celulares; uma substituição específica na proteína polimerase básica 2 (Glu627Lys), que aumenta a replicação viral, e a substituição na proteína não estrutural 1 (Asp92Glu), que confere aumento da resistência à inibição pelos interferons e pelo fator de necrose tumoral.

### ***TRANSMISSÃO E DISSEMINAÇÃO DO VÍRUS***

Outro fator intrigante sobre os vírus da influenza seriam as causas determinantes para o surgimento das epidemias ou das pandemias. Admite-se que a humanidade mantenha um bom nível de anticorpos contra os vírus mais atuantes, o que, dificultaria a sua disseminação em forma de surtos. Mas, no momento em que surge uma forma mutante, ou seja, um vírus antígenicamente novo, para o qual ainda não existe um nível aceitável de anticorpos na população mundial, há o favorecimento para o surgimento de uma pandemia. Essas ondas pandêmicas persistem por vários anos até que a população mundial adquira um nível de anticorpos aceitável contra o vírus causador. Nos anos subseqüentes a uma pandemia, os drifts antigênicos provocam surtos de intensidades variáveis entre as populações com altos níveis de anticorpos contra o vírus da pandemia anterior. Essa situação perdura até que surja outro vírus antígenicamente novo e nova pandemia ocorra.

Nem sempre um vírus antígenicamente diferente ocasionará um surto disseminado. Assim foi com o vírus suíno A/H1N1, similar ao que ocasionou a

severa pandemia de 1918-1919, que, em 1976, ocasionou um surto limitado nos EEUU. Fica claro que há outros fatores, ainda não bem definidos, além da falta de imunidade pré-existente, capazes de levar à disseminação epidemiológica dos vírus Influenza.

Com menor frequência de variações da hemaglutinina e da neuraminidase, os vírus da Influenza B são menos propícios aos grandes surtos, os quais, geralmente se limitam às populações militares, escolares e instituições para idosos. Quanto aos vírus Influenza C, presume-se que possam ocasionar infecções assintomáticas e raramente são ligados a doenças humanas.

Os gastos com os surtos da Influenza são astronômicos. Em cada surto acontecido nos EEUU, em 1960, estimou-se gastos entre 1 e 3.5 bilhões de dólares, os quais, hoje, seriam muito maiores.

**A principal via de disseminação dos vírus da Influenza** são as pequenas partículas de aerossóis (menores que 10 milimicra de diâmetro), os conhecidos perdigotos (que, para ficar no clima, também quer dizer filhote de perdiz), jogadas no ambiente pela fala, tosse e espirros; outras vias disseminatórias são o contato mão a mão, outros contatos pessoais e mesmo os fomites. Os casos que evoluem com diarreia mostram que os vírus podem se replicar no trato gastrintestinal, o qual, pode ser tornar disseminador viral através das fezes.

A ingestão de água contaminada durante a natação, a inoculação intranasal ou conjuntival durante a exposição a água, a contaminação das mãos por fomites contaminados e possibilidade de subsequente auto-inoculação e o uso de fezes de frangos não tratadas como fertilizantes são outros fatores de disseminação viral.

**Entre as aves, e os pássaros, o mecanismo mais eficiente de transmissão do vírus é através da via fecal-oral.** Amigos passarinhos, o controle dos dejetos fecais é um dos manejos mais importantes para evitar a entrada de parasitas (vermes, vírus, bactérias ou fungos) no criadouro. Muito cuidado com as bandejas das gaiolas. Trocar os papéis e lavar as chapas devem obedecer uma rotina seguida rigidamente. Lavar as mãos, com água e sabão, sabão mesmo e não sabonete, esfregando bem as unhas com uma escovinha, algumas vezes quando estiver manuseando as grades ou bandejas. Usar luvas. Jogar os papéis sujos em lixeira apropriada e fechada devidamente forrada com saco plástico.

As aves migratórias geralmente são portadoras sãs (disseminadores assintomáticos) e responsáveis pela disseminação viral a centenas de milhas, dependendo da sua rota migratória.

As transmissão das aves selvagens para aves domésticas aumenta de probabilidade naquelas criações mantidas a céu aberto e naquelas mantidas em

quintais, ou mesmo nas criações mantidas em recintos fechados, mas sem as condições de biosegurança satisfatórias. Há risco de pequeno para médio da transmissão para aves mantidas em regime fechado e com ótimas condições de biosegurança, mas com superpopulação. **Aqui, chamo a atenção para a importância dos criadores de pássaros manterem população adequada para as dimensões dos seus criadouros, evitando as verdadeiras chinês aladas; isso é importante para o controle sanitário de todas as doenças infecto-contagiosas.**

Puxando a sardinha para o nosso lado, quais os riscos da introdução do H1N5 nos países das Américas?

Estudo do European Food Safety Authority conjectura: há grande probabilidade da chegada do vírus aos EEUU através das aves migratórias de espécies de alto risco; por outro lado, há baixo risco da chegada do vírus àquele país trazido por outras espécies de aves migratórias.

Cientes da possibilidade da doença chegar ao Brasil, as autoridades criaram o Sistema de Vigilância da Influenza, de âmbito federal, sendo cada estado dotado de duas a quatro unidades sentinelas, hospitais, policlínicas ou postos de saúde responsáveis pela coleta de amostras de secreção nasal e da faringe de pessoas suspeitas e, assim, terem um mapa dos vírus atuantes na região; além disso, foram liberados recursos para a instalação de uma fábrica de vacinas contra a gripe no Instituto Butantan, em S. Paulo, capaz de produzir vacinas contra a influenza aviária.

Até maio de 2006 haviam sido documentados 218 casos da gripe aviária em humanos, com 124 mortes (57% em todo o mundo). Dos 52 países da Europa, 34, inclusive Inglaterra, Alemanha e França, haviam confirmado a existência do vírus em aves domésticas ou aves selvagens. Chamou a atenção dos estudiosos a grande diversificação geográfica da doença em humanos após o surto em aves selvagens em Qinghai Lake, passando de 2 países para 10. O primeiro caso da transmissão de aves selvagens para humano ocorreu no Azerbaijão e foi determinado pelo arrancamento das penas de gansos mortos. O abate e o preparo dos frangos para o consumo é fonte importante da transmissão para o homem.

Os estudos do H5N1 nas aves selvagens também mostraram dados importantes sobre os genótipos do vírus. Desde 1997 até maio de 2005 o vírus H5N1 estava confinado praticamente ao Sudeste da Ásia.

Em 2005, um surto do H5N1 aconteceu em Qinghai Lake, na milenar China, atingindo seis espécies de aves; estudos posteriores mostraram que esse surto teve origem em gansos da cabeça listrada (*Anser indicus*), habitantes comuns

do lago, e foram isolados quatro genótipos do H5N1. Depois de Qinghai, o vírus se esparramou para o ocidente chegando a Europa, África e Índia. Surtos posteriores ocorridos na Rússia, na Mongólia e na província de Liaoning, na China, foram provocados por um desses genótipos identificados em Qinghai, os quais, também foram encontrados em vários países da África e da Europa.

A transmissão humano a humano, básica para o estabelecimento da possibilidade de uma pandemia, pois, além das novas interrelações vírus-homem é muito mais difícil controlar o movimento do homem do que o de outras espécies animais, é ainda incógnita. Casos encontrados na mesma família foram ligados a fontes comuns de exposição do que à transmissão entre familiares. No surto do Azerbaijão foi constatada uma maior complexidade em relação à transmissão, pois, as famílias atingidas tinham frangos saudáveis e negaram contatos com aves selvagens; admite-se como provável que a negativa sobre o contato com aves selvagens foi pelo medo de punições, já que a caça dos gansos selvagens é ilegal. **Aí está, amigos passarinhos, mais um risco do tráfico criminoso de animais nativos, ou mesmo não nativos: veiculação de parasitas quase impossível de ser controlada pelas autoridades de saúde pública.**

Não poderia deixar de comentar. Entre os grupos de risco para contrair o H5N1, estão os caçadores e os comerciantes de aves selvagens, estes, envolvendo 350 milhões de animais vivos anualmente e movimentando vinte bilhões de dólares, sendo, no mínimo 25%, comercializados ilegalmente e sem qualquer controle sanitário. Eu creio, embora sem dados em mãos, que o comércio ilegal seja bem maior.

Alguns autores mostram que, apesar dos casos familiares até agora observados serem provocados por exposição comum, a possibilidade de transmissão humana para humana não pode ser excluída. Foi afirmado que qualquer subtipo do vírus aviário pode contribuir com genes para novos arranjos em porcos e, assim, tornarem-se candidatos a cepas para futuras pandemias, o que, mostra a enorme importância da vigilância tanto do vírus como da influenza suína.

As infecções virais adquiridas de aves selvagens ou de aves domésticas não são diferentes, mas, há uma diferença importante entre os seus potenciais de transmissão. Como o contato do homem com as aves selvagens geralmente é muito mais raro e menos próximo, os vírus dessas aves têm menos chances de se rearranjarem e, conseqüentemente, se adaptarem aos humanos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem evidências de que a principal fonte de contágio para os humanos sejam as aves doentes ou mortas, tornando-se o abate e outras medidas para o preparo para o consumo condutas de alto

risco.

Melhor conhecida é a patogenicidade dos vírus da influenza de baixa patogenicidade. Sabe-se que patos e as aves litorâneas são os seus reservatórios naturais, sendo encontrados no trato intestinal de limitado número de espécies; que nas Américas, as aves marítimas carregam os vírus para o norte na primavera e os patos levam os vírus para o sul no outono, diferentemente do que ocorre na Europa; as diferenças filogenéticas entre os vírus sugerem que há limitada mistura entre os vírus das Américas e da Eurásia; que os vírus seguem a via feca-oral de infecção nas aves selvagens e, finalmente, que necessitam um hospedeiro intermediário para serem transmitidos aos humanos. Resta saber se esses achados poderão ser transportados para os vírus de maior patogenicidade, como o H5N1.

E mais, a transmissão direta dos vírus de baixa patogenicidade das aves selvagens para os humanos já foi comprovada no Azerbaijão.

### ***DEFESAS CONTRA O VÍRUS***

Em contato com o vírus, o organismo lança mão de todas as defesas possíveis para evitar que a doença se instale: o complexo de anticorpos humorais, sendo os mais importantes os anticorpos dirigidos contra a hemaglutinina viral (esses anticorpos podem ser detectados por várias técnicas como a inibição da hemaglutinação -HAI-, a fixação do complemento-CF-, enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA- e análise do anticorpo antineuraminidase); anticorpos locais, predominantemente imunoglobulinas A -IgA- produzidas pela mucosa respiratória; imunidade mediada por células, tanto antígeno específicas como não antígeno específicas, incluindo células T proliferativas, células T citotóxicas e célula natural killer; outras defesas, como o interferon, que aumenta logo após a disseminação viral e decresce com a queda da disseminação.

As principais células atingidas pelos vírus Influenza são as colunares epiteliais ciliadas, embora outras células do trato respiratório, como as alveolares, os macrófagos e as das glândulas mucosas também possam ser lesadas. Os danos celulares são grandes e geralmente terminam com a necrose e a descamação.

### ***SINAIS DA GRIPE***

Embora a gripe apresente sinais gerais como dores musculares, dores de cabeça e febre, a patogenia desses sinais sistêmicos permanece desconhecida. Os sinais geralmente surgem de modo súbito e são sistêmicos, como a cefaléia (dor de cabeça), febre, podendo chegar aos 41 °C, com ou sem calafrios, mal estar, dores musculares, principalmente nos membros inferiores e lombares e

sinais respiratórios como a dor de garganta e a tosse, que pode ser persistente. Há casos em que os sinais são leves e até sem febre, lembrando muito o resfriado comum. Podem haver sinais oculares como dores que aumentam com o movimento dos olhos, queimação e fotofobia (intolerância à luz). Na maioria dos casos, após dois a cinco dias, a fase aguda começa a desaparecer e a recuperação acontece em uma semana; em alguns casos, principalmente nos idosos, a sensação de fraqueza e debilidade, a chamada astenia pós-influenza, pode persistir por algumas semanas.

Caracteristicamente os pacientes com a influenza aviária (H5N1) raramente apresentam conjuntivite. Diarréia, dor abdominal, vômitos, dores pleurais e sangramentos pelo nariz foram descritos durante a evolução da doença. **As aves também podem apresentar hemorragias musculares, dificuldade de locomoção e inchaços nas cristas e barbelas.**

Nos casos humanos descritos da gripe aviária, os sinais surgiram 3 a 6 dias após o contato com aves doentes (período médio de incubação de 5 dias, variando entre 1 a 16 dias) e foram de origem respiratória, com infiltrados pulmonares disseminados ou consolidações pulmonares aos RX, evoluindo rapidamente para a síndrome de angústia respiratória (ARDS) e morte em mais de 60% dos casos até o décimo dia do início da doença.

Quando há, as **complicações** da gripe podem atingir vários órgãos. São mais comuns as pneumonias e as broncopneumonias, que podem ser ocasionadas pelo próprio vírus da influenza (contrariando surtos de gripes não aviários, nos quais, as pneumonias são provocadas por infecções bacterianas secundárias), por uma associação dele com bactérias ou somente por bactérias que aproveitam a situação para infectar um organismo já combatido. As inflamações dos músculos (miosites), as rabdomiólises e a mioglobínúria, embora raras, podem acontecer. Principalmente na epidemia de 1918-1919 foi considerável o número de acometimento inflamatório das folhas cardíacas ocasionando miocardites e pericardites. No sistema nervoso podem surgir complicações sob as formas de mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré ou encefalites. Nos idosos, a influenza pode agravar, inclusive provocando a morte, os quadros pré-existentes de insuficiências cardíacas, renais ou pulmonares.

#### ***TRATAMENTO, PROFILAXIA E CONTROLE DA PANDEMIA***

Além do tratamento com antibióticos das infecções secundárias determinadas por bactérias, já existem medicamentos antivirais no mercado. São de duas classes: a- Inibidores da proteína M2, como a amantadina e a rimantadina, há algum tempo no mercado, mais baratos, mas já enfrentando resistências por parte dos vírus e b- Inibidores da neuraminidase, como o oseltamivir e o

zanamevir, mais seguros quanto às resistências, mas, até o momento, ainda não produzidos em volume suficiente para o atendimento de uma pandemia.

O ideal seria uma vacina específica. Com a orientação e o apoio da Organização Mundial de Saúde (OMS) todo o mundo desenvolve trabalhos nesse sentido. Infelizmente os vírus influenza têm grande capacidade de mutação e não se sabe qual mutação seria capaz de provocar uma pandemia, fatores que dificultam conseguir uma vacina realmente eficiente.

Como o vírus pandêmico não infecta todas as pessoas suscetíveis numa primeira onda, e sabendo-se que ocorrerão novas ondas, a **redução de exposição** torna-se um método preventivo essencial. Limitando-se a exposição, pessoas que não foram infectadas durante a primeira onda terão a chance de receber vacina específica para o vírus assim que ela se torne disponível e, além disso, como o vírus torna-se menos virulento durante a evolução do episódio pandêmico, as chances de ter doença de média intensidade tornam-se maiores.

A OMS mantém condutas que julga necessárias para o controle pandêmico. Num período chamado de **alerta pandêmico**, indica o **isolamento dos pacientes, a quarentena dos contatos e terapia antiviral**. Já no período chamado **pandêmico**, o foco principal deve ser dirigido ao **controle da disseminação viral e redução dos seus efeitos** por medidas tomadas pela população, devendo as pessoas doentes ficarem em casa desde os primeiros sinais.

Se o surto mostrar-se severo, torna-se inevitável as chamadas **medidas de distanciamento social**, como o fechamento de escolas.

Medidas simples de higiene das mãos e respiratória são importantes e fáceis: uso de máscaras, lavagem das mãos com água e sabão/desinfetantes e limpeza com desinfetantes das superfícies domésticas. Para a OMS as determinações legais devem ser cumpridas à risca, sempre que possível respeitando os direitos humanos e as diferenças culturais. Todas as recomendações indicadas foram feitas tendo como base mais a história e a observação contemporânea dos surtos gripais do que estudos científicos controlados.

### ***CONSIDERAÇÕES FINAIS***

Acho importantes as medidas que devem ser tomadas para evitar o alargamento pandêmico da doença, como as campanhas públicas para encorajar o reconhecimento precoce dos sinais, telefones suficientes para o contato imediato com as autoridades sanitárias e o isolamento precoce do paciente, as quais, mostraram-se eficientes no surto epidêmico de 2003 da síndrome respiratória aguda (SARS). Infelizmente, aspectos especiais do vírus da influenza, como o pico de infectividade muito precoce, a presença de casos de

intensidade mediana que não chamam a atenção e a possibilidade de transmissão mesmo a pessoa acometida não tendo sintomas podem tornar menos eficientes as medidas usadas com sucesso na SARS. A epidemia pandêmica de 1957, a Asiática, que iniciou-se em unidades militares, escolas e outros grupos com contatos próximos, mostrou a importância de evitar agrupamentos de pessoas e, assim, procurar diminuir o pico da incidência de uma epidemia e a sua disseminação.

É importante saber que o H5N1 é muito sensível ao calor, não sobrevivendo a 56°C por 3 horas ou a 60°C por somente 30 minutos. Como outros vírus gripais, é sensível também aos desinfetantes comuns, como os compostos iodados e a formalina. Por sua vez, gostam muito das temperaturas baixas, nas quais, pode sobreviver no esterco por até 3 meses. E no esterco pode atingir concentrações muito altas e, assim, 1 g de esterco poderá contaminar milhões de outras aves. **Básico, portanto, dar um tratamento adequado aos excrementos dos pássaros, não os deixando acumular no fundo das gaiolas ou nos poleiros por muito tempo. Preocupante quando vemos costumeiramente poleiros e fundos de gaiolas com camadas espessas de fezes, mostrando falta de limpeza por muitas semanas. Com certeza, aí está uma das fontes principais de muitas enfermidades apresentadas pelos pássaros mantidos em gaiolas e viveiros. Aqui, Sujismundo é inaceitável.** Na água, sobrevive somente por 4 dias se a temperatura da mesma for em torno dos 22°C, mas se a temperatura da água for de 0°C, ele sobrevive por mais de 30 dias.

Claro que a possibilidade de uma pandemia determinada pelo H5N1 ainda provoca dor de cabeça nas autoridades sanitárias de todo o mundo. No final da estação da primavera de **migração das aves** de 2006, as poderosas Food and Agricultural Organization (FAO), United Nations e a World Organization for Animal Health (OIE, fundada em 1924, hoje considerada a entidade padrão para a saúde animal) reuniram mais de 300 especialistas de todo o mundo, entre eles médicos, veterinários, ornitologistas, virologistas e conservacionistas numa conferência de dois dias para discutir a interface entre o temível H5N1, vírus da gripe aviária, e as aves selvagens. O foco central foi o papel das aves selvagens na epidemiologia da doença, principalmente o transporte do vírus pelas vias de migração, o comércio das aves e outros animais selvagens e o ainda pouco conhecido, mas florescente, tráfico dessas aves em todo o mundo.

O vírus H5N1 trouxe uma preocupação mundial quanto à sua epidemiologia e

impacto econômico, pois, com a exceção até o momento das Américas, foi detectado em todo o mundo. A partir de maio de 2006, o surto da doença tornou-se mais ou menos estabilizado devido aos suportes políticos e econômicos e o uso de métodos mais eficientes de vigilância sanitária.

O quadro não parece tão alvissareiro se levarmos em conta que há contaminação correntemente de frangos e aves selvagens em 8 países africanos; e a África, diferentemente da Europa e Ásia, não tem recursos suficientes para o controle do vírus que poderá tornar-se endêmico, ou seja, ter presença constante por lá.

Embora saiba-se que as aves selvagens estejam fortemente implicadas na disseminação do H5N1 rumo ao oeste, partindo da Ásia em direção ao Oriente Médio e a África, ainda não se tem certeza de como essa disseminação ocorreu e se essas aves são ou poderão ser reservatórios permanentes do vírus.

Se há comprovação de que o vírus pode ser transmitido das aves selvagens para os frangos de granja, não há, ainda, comprovação cabal da transmissão entre as aves selvagens, o que, eu acho, seja perfeitamente possível e somente dependendo de mais estudos para a comprovação, pois, é lógico, esses estudos são muito mais difíceis nas aves selvagens, principalmente as migratórias. Embora o interesse mundial esteja centrado principalmente na possibilidade do vírus tornar-se epidêmico entre os humanos, a FAO chama também a atenção para o devastador impacto econômico e, porque não dizer nutricional, da disseminação dele nas criações de frangos ou outro animais. **E, aí, amigão passarinho, nesses "outros animais" situa-se a criação de pássaros, a qual, tem importância econômica variável entre os diversos países. A chegada de um vírus desses ao Brasil, ou mesmo a simples ameaça iminente, certamente iria provocar fortes medidas sanitárias (já se nota isso nas granjas que produzem frangos para o abate ou ovos), com fortes implicações na criação de pássaros, tanto nativos como oriundos de outros países. É para quem gosta de um torneozinho, amealhando um trofeuzinho aqui e outro acolá, adeus viola, como diria a minha avó. E ainda há aqueles, infelizmente, que acham ser a gripe aviária mais uma invenção dos países ricos!!!! No Egito, onde a gripe aviária já chegou, foi proibida a criação de pássaros.**

O princípio de que o melhor método para a proteção humana seja o controle e a erradicação da doença entre os animais, defendido por muitos cientistas como o influente Domenech, levaram a FAO/OIE a incluir entre os seus alvos de risco a vigilância intensiva, a erradicação da doença entre os animais, a biosegurança e o controle dos movimentos de todas as espécies animais. **Nesse**

último item entra o problema do tráfico criminoso de animais, um dos mais rentáveis do mundo, o qual, leva à movimentação intensíssima e clandestina de animais. No controle desse tráfico tem papel importante, sem dúvida, o estímulo à criação regulamentada desses animais, como deveria acontecer com as criações de pássaros nativos. Embora haja contestações, não vejo motivo lógico para que a criação, seguindo as normas ditadas pelo IBAMA, não seja considerada uma poderosa arma na diminuição do tráfico de muitas espécies de pássaros nativos brasileiros. Afinal, é uma simples questão de equilíbrio da lei da oferta e da procura no mercado.

Claro que haverá limitações, e até proibição total, da importação de pássaros, já que cepas altamente patogênicas do vírus da influenza aviária e da doença de Newcastle foram detectados em aves selvagens comercializadas legal e ilegalmente. Não afetará diretamente os criadores de pássaros nativos, mas, com certeza, afetará, a longo prazo, as criações de aves não originariamente brasileiras, as quais, necessitam das importações para a manutenção das qualidades dos plantéis.