

Viroses emergentes e reemergentes

Emerging and reemerging viral diseases

Hermann G. Schatzmayr¹

¹ Departamento de Virologia,
Instituto Oswaldo Cruz,
Fundação Oswaldo Cruz,
Av. Brasil 4365,
Rio de Janeiro, RJ
21040-360, Brasil.
hermann@ioc.fiocruz.br

Abstract *Recent decades have witnessed previously unknown viruses like HIV, along with other previously controlled viruses like dengue. The most important mechanisms have been the emergence of new viral strains by genetic alterations, the breakdown of species barriers by viruses, and viral spread from ecological niches. The main factors facilitating such mechanisms have been demographic pressure, with the expansion of the agricultural frontier, social behavior patterns, intensive air traffic, transporting both vectors and infected humans, importation of animals carrying the viruses, large-scale ecological alterations like dam- and road-building, and the widespread transformation of health systems, with a reduction in resources and infrastructure for disease control activities. Discussions on an international scale have recommended investments in the areas of Epidemiological Surveillance, Research Applied to Public Health, an emphasis on disease prevention and vector control measures, and infrastructure improvements in the health sector at the local, State, and federal level to reduce the impact of these viral diseases.*

Key words *Virus Diseases; Virus; Epidemiological Surveillance; Prevention and Control; Public Health*

Resumo *Nas últimas décadas, viroses antes desconhecidas, como o HIV, e o ressurgimento de outras que haviam sido controladas, como o dengue, têm sido observadas. Os mecanismos mais importantes envolvidos são o surgimento de novas amostras virais por modificações genéticas, a transposição da barreira de espécie por um vírus e a disseminação viral a partir de um nicho ecológico. Os principais fatores que facilitam estes mecanismos são a pressão demográfica – com a expansão da área agrícola –, os padrões de comportamento social, o intenso tráfego aéreo – que transporta vetores e pessoas infectadas –, a importação de animais – o que carrega vírus – modificações ecológicas de grande porte – como a construção de barragens e estradas – e a reconhecida transformação dos sistemas de saúde no mundo, com redução dos recursos e da infraestrutura para ações de controle de doenças. Discussões em âmbito internacional recomendam investimentos nas áreas de Vigilância Epidemiológica, Pesquisa aplicada à Saúde Pública, ênfase em ações de prevenção de doenças e controle de vetores, além de melhor infra-estrutura do setor saúde, em níveis local, estadual e federal para reduzir o impacto destas doenças virais.*

Palavras-chave *Viroses; Vírus; Vigilância Epidemiológica; Prevenção e Controle; Saúde Pública*

Introdução

Nos últimos anos têm sido reveladas várias infecções humanas até então desconhecidas, da mesma forma que tem ocorrido a reemergência de outras que haviam sido controladas ao longo dos anos (Garrett, 1994; Schatzmayr, 1997).

A maioria dessas infecções é de origem viral, bastando que nos lembremos da AIDS, como marcante exemplo de doença emergente, e do dengue, como doença reemergente, para que se avalie a gravidade de semelhantes infecções.

O problema das viroses emergentes e reemergentes é complexo, porém pode-se reconhecer que, em sua maioria, essas viroses são desencadeadas por atividades humanas que modificam o meio ambiente, em especial, pela pressão demográfica (Wilson et al., 1994). A necessidade de vetores para a transmissão de várias das viroses emergentes e reemergentes introduz fatores ecológicos de importância na discussão que se efetiva nos países de clima tropical. Mecanismos de mutação e recombinação genéticas – em particular, dos vírus RNA – são conhecidos de longa data como forma de geração de novos padrões genômicos.

Por sua vez, reconhece-se, em âmbito mundial, uma visível decadência dos sistemas de saúde, fruto da elevada demanda e dos custos crescentes da assistência médica, que vem a absorver grande parte dos recursos antes destinados às áreas de prevenção e controle de agravos.

Origem das viroses emergentes e reemergentes

Segundo Morse (1993), existem três mecanismos de surgimento dessas infecções, os quais podem eventualmente estar associados:

- 1) surgimento de vírus desconhecido pela evolução de nova variante viral;
- 2) introdução, no hospedeiro, de um vírus existente em outra espécie (transposição da barreira de espécie);
- 3) disseminação de determinado vírus a partir de uma pequena população humana ou animal, na qual este vírus surgiu ou em que foi originalmente introduzido.

Reconhece-se que diversos vírus – em especial, do grupo RNA – apresentam taxas de mutação elevadas, como no caso da influenza, vírus que possui genoma segmentado e é capaz de atingir número significativo de hospedeiros animais. Por estes mecanismos surgem, mediante seleção natural, amostras de maior virulência a partir de grande número de padrões genômicos circulantes.

A possibilidade de alcançar qualquer ponto da Terra por transporte aéreo em poucas horas, tem proporcionado o deslocamento de vetores de um continente a outro, bem como o contato direto do homem com áreas remotas, onde existe a possibilidade de haver agentes até então desconhecidos. Igualmente, a importação de animais pode trazer novos agentes de doença ao contato do homem.

Exemplo desse mecanismo ocorreu com o até então desconhecido grupo dos filovírus, os quais foram introduzidos na Alemanha através de macacos importados de Uganda, causando a morte de oito dentre as 31 pessoas que se infectaram pelo contato com os tecidos dos animais usados em pesquisas. Do mesmo grupo, o vírus Ebola causou surtos extensos no Zaire e Sudão em 1976, com cerca de 600 pessoas envolvidas e percentagens de 88% de letalidade, ressurgindo no Zaire em 1995, igualmente com taxa de letalidade em torno de 77%. A entrada de pessoas em nichos ecológicos até então isolados é aceita como a origem dos primeiros casos estudados na epidemia de 1995, no Zaire.

A disseminação do *Aedes aegypti* e da febre amarela em nosso País teve lugar através dos navios que atracavam em portos brasileiros, originando diversas epidemias, tendo sido a primeira delas reportada no século XVI, em Recife. Pelo mesmo mecanismo e, talvez, ainda pelo transporte aéreo, o *Aedes albopictus* espalhou-se do Sudeste Asiático para todo o mundo tropical nos últimos anos, tendo sido reconhecido no Brasil, em 1987, nas proximidades do Rio de Janeiro.

Pelos dados disponíveis, o vírus HIV ter-se-ia originado de regiões centrais africanas a partir de amostras de vírus que, circulando entre primatas, foram capazes de passar a barreira de espécie e atingir o homem.

A expansão da agricultura a áreas novas, assim como as práticas de colheita e beneficiamento de produtos, provoca a entrada em nichos ecológicos onde novos agentes podem ser encontrados, do mesmo modo que a atração de roedores silvestres e de outros animais, que se aproximam do homem em busca de alimento. Neste último caso, temos, como exemplos, os vírus Junin e Machupo, agentes de febres hemorrágicas na Argentina e Bolívia, transmitidas ao homem pela urina de roedores silvestres.

A febre amarela, essencialmente doença de primatas, porém com capacidade de alcançar o homem que penetre em áreas endêmicas sem proteção vacinal, alcançou a média anual de 18 casos nos últimos 15 anos. No ano passado, porém surgiu uma epizootia em primatas, que levou a substancial aumento de casos humanos em que se detectou febre amarela silvestre.

Com a entrada de *Ae. aegypti* nas áreas endêmicas de febre amarela, nas regiões Centro-Oeste e Norte, o risco de surgimento de infecções urbanas passou a ser uma realidade a ser enfrentada. O dengue – causado por quatro tipos de vírus – constitui hoje a mais importante doença viral humana transmitida por mosquitos. Foram notificados no Brasil mais de um milhão de casos nos últimos anos, desde a epidemia de 1981/1982, em Roraima, e a primeira grande epidemia de 1986, no Rio de Janeiro. A partir de então, a doença, acompanhando a expansão do *Ae. aegypti*, implantou-se igualmente em praticamente todo o Brasil, com a presença dos vírus tipo 1 e 2, além do risco de entrada dos outros dois tipos, presentes em países limítrofes, como a Colômbia e Venezuela, bem como no México e Caribe.

O vírus Rocio surgiu na costa do sul do Estado de São Paulo (Vale da Ribeira) em 1975/1976 e causou epidemia de encefalite por cerca de dois anos. O vírus circulou provavelmente entre pássaros e mosquitos – em particular *Aedes scapularis* e *Psorophora ferox*. Ocorreram cerca de mil casos, com seqüelas motoras nos pacientes e taxa de letalidade de aproximadamente 10%, mas não foram descritos casos humanos desde então.

A hepatite C vem crescendo de importância em todo o mundo. O vírus da hepatite C infecta por mecanismos semelhantes ao vírus B, porém ainda existem cerca de 20% dos casos não esclarecidos do ponto de vista de seu mecanismo de transmissão. Não se espera o desenvolvimento de vacina para futuro previsível, em razão da variabilidade do vírus e da falta de métodos para seu cultivo em laboratório. Esta virose deve ser considerada uma doença emergente por sua expansão e gravidade, com tendência à cronicidade e a quadros terminais de cirrose e carcinoma hepático.

O gênero Hantavírus – nome derivado de um rio da Coréia – inclui vírus reconhecidos inicialmente naquele país e, posteriormente, em extensas áreas da Ásia e Europa. O vírus Hantaan causou infecções em soldados americanos durante a Guerra da Coréia, mas só foi isolado em 1976. Tais agentes são infectantes através da urina de ratos infectados, sendo o *Apodemus agrarius* o seu principal vetor na Coréia.

No início da década de 80 foi isolado o vírus Seoul, pertencente ao mesmo grupo dos Hantavírus, porém circulando em roedores urbanos (*Rattus rattus* e *Rattus norvegicus*), o que acrescentou nova dimensão ao problema. Em 1993, foi reconhecida, na América do Norte, uma entidade clínica com sintomas respiratórios graves, com taxa de mortalidade em torno

de 50% dos casos hospitalizados. Vírus do gênero Hantavírus foram isolados desses casos e associados a roedores silvestres – em particular, o *Peromyscus maniculatus*. No Brasil, em 1993, foram descritos casos fatais no Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país, ao passo que um vírus denominado Juitituba foi isolado no Vale da Ribeira, com clara associação com roedores. Como os casos descritos nos Estados Unidos, observou-se quadro de insuficiência respiratória aguda.

O vírus Oropouche, isolado na Ilha de Trinidad, em 1957, vem sendo responsável, desde 1960, por milhares de casos na região amazônica. Modificações ecológicas proporcionaram grande proliferação do *Culicoides paraensis*, principal vetor conhecido da doença para o homem. A infecção caracteriza-se por cefaléia, febre, dores musculares e, eventualmente, meningite, porém não se registraram casos fatais.

O vírus Sabiá foi isolado de uma paciente hospitalizada – que foi a óbito – no primeiro caso humano conhecido da doença, originário dos arredores da Grande São Paulo, em localidade de mesmo nome. O quadro apresentado foi de febre hemorrágica grave, causada por vírus identificado como pertencente à família Bunyaviridae. Esse vírus possui um risco potencial importante como doença emergente, que naturalmente ocorreu junto a densos núcleos urbanos.

Descoberto na Argentina em 1957, o vírus Junin causa quadro de febre hemorrágica, sendo transmitido por aerossóis contaminados com urina de roedores. A doença surgiu quando aumentou a produção de grãos na região, assim como de outros vegetais que serviam de alimento a ratos silvestres. Com a proliferação destes últimos, do gênero *Calomys*, que se apresentavam naturalmente infectados, surgiram casos humanos da doença. Uma vacina – hoje utilizada na região – resultou em rápida queda do número de casos humanos.

Identificou-se o papel de outra espécie de *Calomys* como portador do vírus, transmitindo-o através da urina, como no caso do Junin. Foi possível identificar incremento do cultivo de milho na região e a conseqüente modificação do hábitat natural dos roedores, que passaram a ter estreito contato com o homem.

Igualmente no início da década de 50, o vírus Machupo surgiu na Bolívia, próximo à fronteira com o Brasil, gerando quadro de febre hemorrágica e hematêmese na fase avançada da doença, ocorrendo taxa de letalidade de 50% nos primeiros casos descritos.

O vírus da AIDS – sem dúvida, a mais importante doença emergente do século XX – evoluiu aparentemente a partir de dois núcleos de

dispersão: um, nos Estados Unidos e outro, na África Central. Estudos retrospectivos com soros humanos, demonstraram que o vírus HIV deve ter entrado nos Estados Unidos por volta da metade da década de 70. Na África, os dados apontam para um possível caso no Zaire em 1959.

Estudos comparativos das seqüências do gene p24 do HIV e de vários vírus isolados de primatas africanos sugerem que o HIV originou-se de um ancestral que infectava primatas. O tipo 1 de HIV aparentemente infecta o chimpanzé em condições naturais.

Na década de 70 observou-se, no sul do Japão, uma doença linfoproliferativa caracterizada como leucemia/linfoma de células T do adulto e, em 1980, foi isolado, nos Estados Unidos, o primeiro retrovírus humano, denominado HTLV-I, agente de linfomas semelhantes aos observados no Japão.

Em 1985, demonstrou-se em pacientes do Caribe que o mesmo vírus estava relacionado a uma síndrome denominada paraparesia espástica tropical. Outros focos geográficos foram descobertos e comprovou-se que a doença neurológica poderia ser encontrada também em regiões não-tropicais.

Outros vírus do grupo denominado HTLV-II foram encontrados nos Estados Unidos, mas ainda não se comprovou, com segurança, o papel desse vírus em quadros neurológicos ou linfoproliferativos.

Tanto o HIV como HTLV-I infectam células T, expressando molécula CD4 na sua superfície. Entretanto, enquanto o HIV destrói essas células, o HTLV-I estimula a sua proliferação. Anticorpos para o HTLV-I têm sido encontrados em todo o mundo e, no Brasil, foram descritos em várias regiões, chegando a alcançar níveis de 13% em hemofílicos no Rio de Janeiro, em cerca de 10% dos pacientes politransfundidos e em populações indígenas (Carvalho et al., 1997).

A paraparesia espástica tropical caracteriza-se pela fraqueza crônica e progressiva dos membros inferiores, ocorrendo em menos de 1% dos indivíduos que se infectam com o HTLV-I. O crescente interesse por esses vírus é justificável, pelos quadros clínicos que causam, sendo exemplo de viroses que, a partir de reduzidos núcleos humanos, vieram a se implantar em todo o mundo.

Na Suécia, em 1958, um vírus do grupo denominado *Orthopoxvirus* – que inclui a varíola e a vaccínia – foi isolado de um macaco *Cynomolgus*. Infecções humanas foram reportadas entre 1970/1986, principalmente no Zaire, onde foram encontrados 386 dentre os 404 casos humanos investigados no período.

Clinicamente, a doença assemelha-se à varíola, porém uma generalizada linfadenopatia e a ausência de formas hemorrágicas permitiram diagnóstico clínico diferencial. A taxa de letalidade alcançou 10% em crianças entre 3 meses e 8 anos de idade. O vírus se transmite com dificuldade de pessoa a pessoa, ao contrário do que ocorria com a varíola.

Em 1995, surgiu na Inglaterra uma síndrome de incoordenação motora em bovinos (doença da vaca louca) que evolui para óbito em curto prazo. A entidade é semelhante à doença de Creutzfeldt-Jacob (CJD), ambas causando encefalopatia espongiiforme igualmente fatal e irreversível. A partir de 1996, reconheceu-se a existência de 52 casos humanos de uma nova forma de CJD que atingia população jovem e que foi relacionada ao consumo de carne bovina contaminada. O agente é uma proteína modificada, denominada prion, a qual induz a formação de novas proteínas idênticas a ela e que causam as lesões cerebrais. A doença aparentemente surgiu pelo uso de carne de ovinos na alimentação de bovinos.

A partir de agosto de 1999, casos humanos de encefalite – causadas pelo vírus West Nile – foram identificados pela primeira vez nas Américas, na cidade de Nova Iorque. O vírus pode ter sido introduzido a partir de casos humanos ou de pássaros migratórios. Este vírus passa a constituir novo problema de saúde pública para nosso Continente (CDC, 1999).

Medidas propostas para o controle global das viroses emergentes/reemergentes

Diante do surgimento dessas viroses emergentes/reemergentes, ao lado de várias outras doenças não-virais – como a cólera, salmoneloses, infecções por *Entamoeba coli* 0157:H7 –, bem como o surgimento de resistência a drogas de vários agentes bacterianos, formou-se um sentido de alerta e da necessidade de aviação em âmbito internacional.

Diversos grupos levantaram os problemas causados por essas doenças, em particular, o CDC/Atlanta (*Centers for Disease Control and Prevention*), a Organização Mundial de Saúde e as Nações Unidas com suas estruturas afiliadas, o Instituto Nacional de Saúde, Academias de Ciência de vários países, Instituto Pasteur e seus afiliados no mundo, entre inúmeras outras entidades.

Das discussões iniciais foram gerados vários documentos nos quais são indicadas as grandes linhas de atuação, que foram resumi-

das em documento do CDC/Atlanta (CDC, 1999), publicado em 1992:

Objetivo I: Vigilância – Descobrir, investigar rapidamente e acompanhar patógenos emergentes, as doenças que causam e os fatores envolvidos no surgimento do quadro.

Objetivo II: Pesquisa Aplicada – Integrar os laboratórios e a epidemiologia para apoio à saúde pública.

Objetivo III: Prevenção e Controle – Estimular a comunicação e a circulação de informações sobre as doenças emergentes e assegurar a implementação de estratégias de prevenção.

Objetivo IV: Infra-estrutura – Fortificar a infra-estrutura de saúde pública em níveis local, estadual e federal, para permitir o estabelecimento da Vigilância (Objetivo I) e a implementação dos programas de Prevenção e Controle (Objetivo II).

A proposta visa estabelecer sistemas ágeis de reconhecimento de problemas, capazes de divulgá-los em nível internacional a curto prazo, assim como investigar episódios nos quais doenças emergentes/reemergentes sejam suspeitadas.

Considerando a situação dos sistemas de saúde no mundo – com visível perda de estru-

tura e recursos –, as doenças emergentes/reemergentes têm significado um encargo pesado para os países em desenvolvimento. No caso da AIDS e do dengue, para citar dois exemplos, observa-se contínua expansão do número de casos ao longo dos últimos anos, sem haver real expectativa de mudança em futuro próximo.

O custo assistencial de algumas dessas infecções é elevado, e o nosso país carece de unidades hospitalares preparadas para atender pacientes com infecções que tragam risco para o pessoal médico e paramédico. Igualmente, não dispomos ainda de um único Laboratório de Alta Segurança, que permita o isolamento e a identificação de agentes infecciosos de alto risco. Tais fatos nos tornam dependentes do envio das amostras clínicas ao exterior para comprovar a suspeita da presença de vários desses agentes. A montagem imediata dessas duas estruturas parece-nos essencial, bem como a organização de forças-tarefas regionais compostas de epidemiologistas, laboratoristas e infectologistas que possam ser acionadas para investigar, com rapidez, casos suspeitos de doença agudas não definidas que apresentem potencial risco para a comunidade.

Referências

- CARVALHO, S. M. F.; OLIVEIRA, M. S. P. & THULER, L. S., 1997. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorders patients, cancer patients and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of AIDS and Human Retrovirology*, 15:238-242.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 1999. Update: West-Nile viral encephalitis-New York, 1999. *MMWR*, 48:890.
- GARRETT, L., 1994. *The Coming Plague*. New York: Farrar, Strauss & Giroux.
- MORSE, S. S., 1993. *Emerging Viruses*. New York: Oxford University Press.
- SCHATZMAYR, H. G., 1997. O Brasil diante das doenças emergentes e reemergentes: Realidades e perspectivas. In: *O Livro da Profecia: Brasil no Terceiro Milênio* (J. C. Marques, ed.), Coleção Senado, v. 1, pp. 303-312, Brasília: J. Campelo Marques.
- SCHATZMAYR, H. G., 2000. Dengue situation in Brazil by year 2000. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95:179-181.
- WILSON, M. E.; LEVINS, R. & SPIELMAN, A., 1994. Disease in evolution: Global changes and emergence of infectious diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 70:740-747.