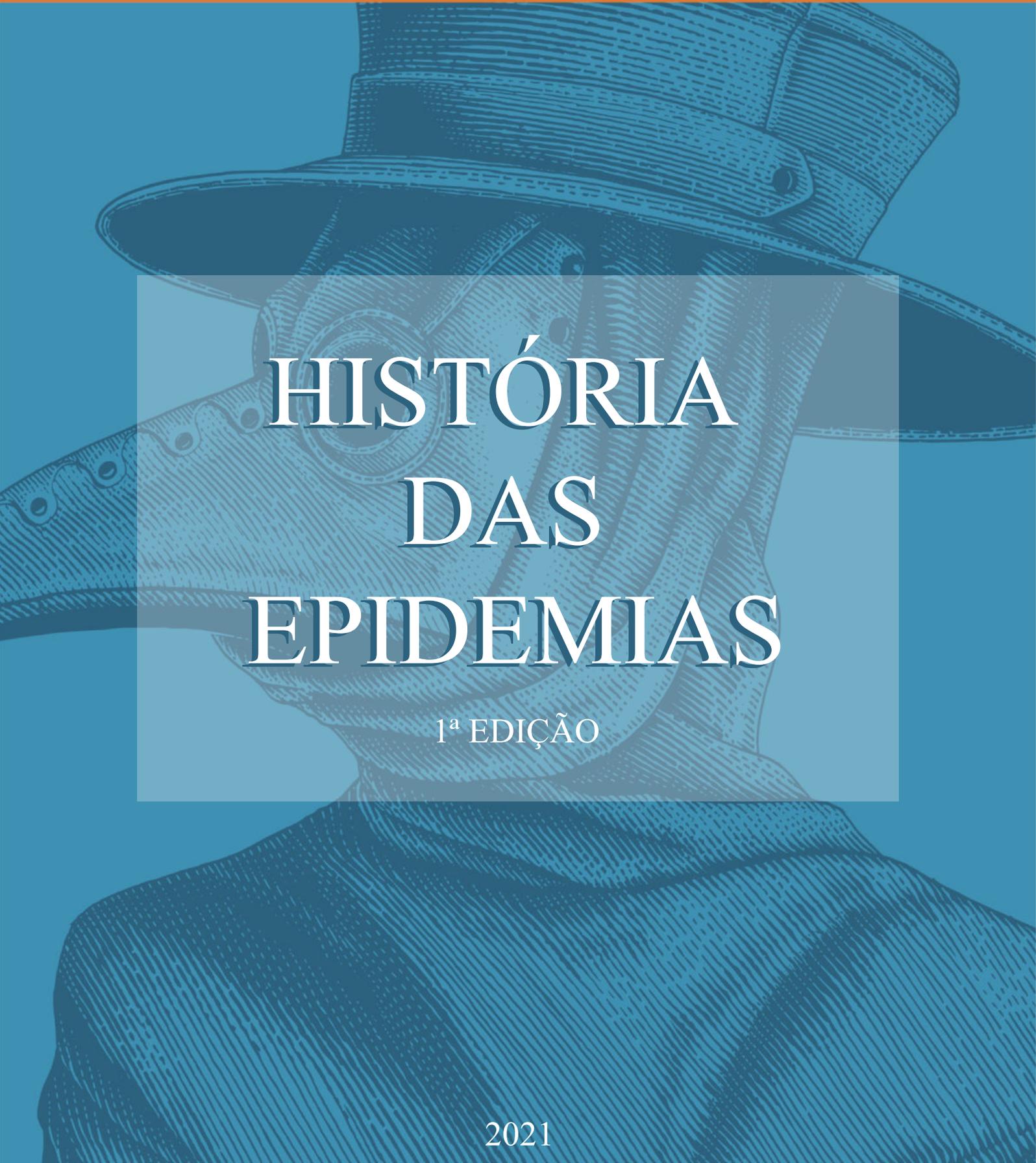


COLEÇÃO E-BOOK MED UNILAGO

VOLUME 3

ISBN: 978-65-88225-02-8



HISTÓRIA DAS EPIDEMIAS

1ª EDIÇÃO

2021



FACULDADE DE MEDICINA
UNIÃO DAS FACULDADES DOS
GRANDES LAGOS
NADA SUPERA O CONHECIMENTO



COLEÇÃO E-BOOK MED UNILAGO

VOLUME 3

ISBN: 978-65-88225-02-8

E-book

HISTÓRIA
DAS
EPIDEMIAS

1ª EDIÇÃO

2021

E-book
HISTÓRIA DAS EPIDEMIAS
1ª EDIÇÃO

ELABORADO POR:

CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina , Faculdade de Medicina
UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960 - Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP, 15030-070

Editor

Prof. Dr. Sthefano Atique Gabriel

Coordenação do Curso de Medicina

Prof. Dr. Edmo Atique Gabriel

Coordenação do CEPAM

Prof^ª. Dr^ª. Chung Man Chin

Desenvolvimento e Revisão

Prof^ª. Dr^ª. Chung Man Chin

Carlos Henrique L. Imperador

Cleto Winch Janeiro

Daniela Xavier Accorsi

Ingrid Aparecida Mendes dos Santos

Produção Gráfica

Daniela Xavier Accorsi

Capa

Daniela Xavier Accorsi

C655

Coleção E-book Med UNILAGO: COVID-19 –
história das epidemias [recurso eletrônico] / edit. Sthefano
Atique Gabriel – São José do Rio Preto: UNILAGO, 2021.
162 páginas.

Livro eletrônico.

Modo de acesso: unilago.riopreto.br/ebooks

ISBN: 978-65-88225-02-8

1. Epidemias 2. História 3. Medicina I. História das Epidemias

CDD 614.49

Este material foi produzido pela Faculdade de Medicina da Unilago -
União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP. Brasil. Todos os
direitos reservados



E-book
HISTÓRIA DAS EPIDEMIAS
1ª EDIÇÃO



Editorial

Há aproximadamente 2 anos vivemos em ritmo de pandemia. Isolamento social, restrição domiciliar e uso de máscara impuseram o tônus da nossa rotina, ocultando sorrisos, abraços, olhares e beijos.

Vidas foram abreviadas, empreendimentos subitamente encerraram suas atividades, fronteiras mantiveram-se fechadas e o convívio social entre amigos e familiares foi postergado por prazo indeterminado.

Em meio a disputas políticas e manifestações em prol da reabertura comercial, o plano nacional de vacinação foi inserido no contexto nacional, ensaiando seus primeiros passos, ainda de maneira discreta, priorizando a população de risco e os indivíduos com faixas etárias avançadas.

O clímax da pandemia, com a progressão da “segunda” e “terceira” onda, deixou claro que o inimigo oculto é mais forte do que todos esperavam, sobrecarregando o sistema de saúde, esgotando os leitos de terapia intensiva e sugando as energias e as forças dos profissionais da saúde que se mantiveram firmes na linha de frente de combate ao Coronavírus.

Com o avanço da aplicação da primeira dose da vacina, recentemente observamos queda dos índices de casos novos e de óbitos por complicações decorrentes da infecção viral. A luz no fim do túnel, antes tão distante, agora se aproxima, permitindo o avanço estadual e nacional no plano de contingência, com expansão comercial, reabertura industrial e retomada financeira em “V”.

Apesar do panorama animador, nenhum brasileiro vivo sofreu as sequelas tão devastadoras de outra pandemia, com tão profundo impacto econômico e social. Com o intuito de refrescar a memória científica dos acadêmicos, professores, orientadores e demais entusiastas da pesquisa nacional, este E-book concentra suas energias em relatar de modo detalhado o histórico das principais pandemias mundiais.

Aproveito para parabenizar o esforço incondicional dos professores e alunos do Centro de Pesquisa Avançada da Unilago, que não se renderam aos prazeres do “home office” e mantiveram-se empenhados na concretização de mais um projeto científico institucional.

Boa Leitura!

Sthefano Atique Gabriel
Editor



E-book
HISTÓRIA DAS EPIDEMIAS
1ª EDIÇÃO

Apresentação

EPIDEMIA X ENDEMIAS X PANDEMIA

Com os acontecimentos recentes, principalmente, da atual pandemia da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, muitos termos da linguagem médica e epidemiológica tornaram-se recorrentes nas mídias e meios de comunicação. Destacam-se, dentre estes mais utilizados, três termos empregados muitas vezes de maneira equivocada; são eles: EPIDEMIA, ENDEMIAS e PANDEMIA. A grande maioria da população desconhece suas diferenças e os limites de abrangência de cada um deles, diferenciando-se, por pequenos detalhes, mas que denominam situações completamente distintas na área e no estudo epidemiológico.

Assim, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um surto é o aumento repentino do número de casos, restritamente à uma região, ou ainda de uma doença específica. Epidemia já é um conceito mais amplo, definindo-se como surtos que ocorrem de maneira concomitante não se restringindo a apenas uma região, ou seja, um aumento acentuado e repentino do número de casos, acima da estimativa, de uma determinada doença.; a epidemia pode ocorrer nos seguintes níveis: municipal, estadual e federal. Entretanto, o conceito de endemia está relacionado à localidade e não a quantidade, apresentando casos de uma doença que se manifesta frequente e isoladamente em uma região específica, por uma causa própria da região que ocorre. No mesmo sentido da epidemia, pandemia se refere a um aumento descontrolado, visto como o pior dos casos em uma escala imaginária. Pandemia se refere a uma epidemia que se globaliza, ou seja, ganha proporções mundiais, como a COVID-19, ainda em curso, que desde dezembro de 2019 acomete 188.655.968 de indivíduos, causando 4.067.517 mortes até a data de 17/07/2021¹.

Felipe Hassan Piedade

CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

Referência:

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization, Genebra, Suíça, 17 de julho de 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>



E-book
HISTÓRIA DAS EPIDEMIAS
1ª EDIÇÃO



Sumário

1. AIDS/HIV	1
2. CÓLERA	9
3. COVID	19
4. DENGUE	28
5. EBOLA	39
6. FEBRE AMARELA	50
7. GRIPE ESPANHOLA	63
8. GRIPE SUÍNA	67
9. HANSENÍASE	77
10. PESTE BUBÔNICA	88
11. SARAMPO	95
12. SARS & MERS	107
13. SÍFILIS	121
14. TIFO	128
15. TUBERCULOSE	135
16. VARÍOLA	146





AIDS/HIV

1



Maria Eduarda Pavan¹,
Rafaela Braga Cabrera Mano¹, Georgia
Braga Cabrera Mano¹,
Gabriela Braga Cabrera Mano¹, Gisele
Damacena de Oliveira¹
Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg^{1,2}

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP (SP)

1. HISTÓRIA

Acredita-se fortemente que a infecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV) tenha se originado por volta de 1920 no Congo, através da contaminação de chimpanzés. Pesquisadores acreditam que o vírus foi introduzido à espécie humana através de caçadores que foram expostos ao sangue infectado. Por muitas décadas o vírus foi espalhando lentamente apenas pela África, e mais tarde para outras partes do mundo. Até 1980 era um vírus pouco conhecido e estudado, e o número de infectados e tipos de transmissões não eram bem avaliados embora nessa década a doença já tivesse se disseminado por todos os continentes, com uma estimativa entre 100.000 a 300.000 pessoas infectadas¹.

Em 1983 foi descoberto o vírus causador da síndrome da imunodeficiência (AIDS).

Primeiramente foi nomeado HTLV-III/LAV (human T-cell lymphotropic virus-type III/lymphadenopathy-associated virus) e posteriormente para HIV (human immunodeficiency virus). Nesse mesmo ano foram divulgados casos de mulheres infectadas que tinham parceiros sexuais homens, sugerindo que a doença poderia passar de forma heterossexual. Também reforçando essa quebra de estereotipo que seria uma doença apenas de homossexuais, em 1991 o jogador profissional de basquete Earvin (Magic) Johnson anunciou ser portador do vírus HIV, se aposentando do esporte e com planos para educar jovens sobre a doença².

A organização mundial da saúde (OMS) anunciou em 1999 que a AIDS era a quarta maior causa de morte no mundo e a principal causa na África. Estariam vivendo infectadas aproximadamente 33 milhões de pessoas e 14 milhões de mortes da doença desde o começo da epidemia².

Já em maio de 2007, a OMS e a UNAIDS estimularam que os provedores de saúde promovessem testes de HIV, de forma a conscientizar a população e possibilitando um melhor tratamento e maior prevenção². A mortalidade relacionada à AIDS diminuiu 39% desde 2010. Em 2017, pela primeira vez na história, mais da metade da





AIDS/HIV

1



população infectada pelo HIV estava recebendo o tratamento antiretroviral, equivalente a 19,5 milhões de pessoas³.

As mortes relacionadas à AIDS no mundo, foram reduzidas em mais de 60% desde o pico em 2004. O número de novas infecções reduziu em um terço no leste e sul da África, principalmente entre mulheres jovens. Em 2019, aproximadamente 690.000 pessoas morreram de AIDS em todo o mundo, em comparação com 1,7 milhão em 2004 e 1,1 milhão em 2010³.

2. EVOLUÇÃO

Inicialmente, a doença era considerada exclusiva homossexuais masculinos. No entanto, ao longo das décadas, observamos que entre os casos de AIDS em homens a população homossexual foi a mais atingida no início da epidemia, chegando a apresentar cerca de 50% dos casos que se estabilizou posteriormente em 18%⁴.

Em contrapartida, nesta mesma década, observou-se o crescimento progressivo dos casos de transmissão heterossexual, atingindo no ano de 1999 2% dos casos. Atualmente, no século XXI, a transmissão heterossexual masculina vem aumentando, de forma que em 2005 foi registrado o maior percentual dessa categoria - 4,2% dos

casos. A razão de casos entre homens e mulheres variou de 6,5 casos, em média - no período de 1980 a 1990 - para menos de dois casos masculinos para cada caso feminino desde 1999. E hoje, essa razão é de 1,4, o que podemos chamar de feminização e heterossexualização da epidemia⁴.

3. FISIOPATOLOGIA

3.1. Estrutura do vírus HIV

O vírus HIV é agrupado em dois tipos: HIV tipo 1 e HIV tipo 2. O principal agente da AIDS no mundo é o HIV-1, o HIV-2 é restrito a algumas regiões da África⁵. O HIV é um retrovírus intracelular envelopado; o genoma deste retrovírus é composto por duas cópias idênticas da molécula de fita simples de RNA. Em seu envelope viral, há glicoproteínas que reconhecem receptores na superfície das células – gp120 e gp41. No capsídeo, junto com as duas cópias do RNA do HIV, há as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease⁵.

3.2. Ciclo de vida e replicação do HIV

O HIV ataca e destrói os linfócitos T CD4 do sistema imunológico. As células CD4 desempenham um papel importante na proteção do organismo contra infecções. O



AIDS/HIV

1



HIV usa o mecanismo das células CD4 para se multiplicar e se espalhar por todo o corpo. O ciclo de vida do HIV é realizado em 7 etapas: ligação, fusão, transcrição reversa, integração, replicação, montagem e maturação^{6,7}.

3.3 Transmissão

A transmissão do HIV ocorre por meio do contato de fluidos corporais infectados e pode ser transmitido através do sangue, sêmen, fluido pré-seminal, fluidos vaginais, fluidos retais e leite materno. Assim, a transmissão do vírus é principalmente: sexual, transfusional, uso de drogas injetáveis, vertical⁷.

3.4. Os estágios da infecção por HIV

Sem tratamento medicamentoso, a infecção pelo HIV se desenvolve em estágios, com piora durante o tempo. O HIV destrói gradualmente o sistema imune, causando a AIDS.

Estágios da infecção pelo HIV:

a) *Síndrome retroviral aguda/infecção aguda*

A síndrome retroviral aguda se desenvolve após 2-4 semanas da infecção (período de incubação assintomático). Esse quadro pode durar até 12 semanas e pode variar muito, cursando como se fosse uma gripe

ou até mesmo como *síndrome mononucleose-like* (em até 75% dos casos). Os sintomas incluem: febre baixa, mal estar, mialgia, artralgia, cefaleia, perda de peso, náuseas, vômitos, linfadenomegalia generalizada, exantema; pode ainda ocorrer úlceras orais, de pele, genitais, esofágicas – o quadro é bem amplo. Nesta fase, ocorre uma alta viremia, com o risco muito alto de transmissão do vírus; há também grande destruição de células CD4. Alguns estudos sugerem que pacientes nesta fase e são mais sintomáticos por maior período de tempo, tem uma progressão mais rápida para a última fase da doença – AIDS⁷.

b) *Infecção crônica/fase de latência clínica*

O segundo estágio de infecção pelo HIV é chamado de fase de latência clínica, onde o indivíduo permanece assintomático ou oligossintomático, com a multiplicação do HIV a níveis muito baixos. Alguns pacientes apresentam linfadenopatia indolor – linfadenopatia generalizada, flutuante e indolor. Sem a terapia antirretroviral, essa fase de latência pode permanecer por sete a dez anos, até que o vírus se reative novamente e haja aumento da carga viral e queda do CD4^{7,8}.

O chamado *set point* corresponde à fase de estabilização da viremia, definidos pela



AIDS/HIV

1



velocidade de replicação e clareamento viral. Aqui, ocorre leve aumento dos níveis de CD4 e diminuição da carga viral. O *set point* é intimamente relacionado com o prognóstico da infecção para a AIDS. Vale lembrar que nesta fase ainda é possível transmitir o vírus a outras pessoas^{7,8}.

c) Síndrome da imunodeficiência adquirida – aids

Este é o estágio final da infecção pelo HIV, quando ocorre reativação viral e o sistema imune fica completamente comprometido, dando espaço ao aparecimento de infecções oportunistas. Sem o tratamento, o paciente com AIDS vive cerca de três anos, podendo evoluir a óbito pela própria infecção, por doenças oportunistas ou por neoplasias⁷.

São várias as doenças oportunistas associadas à AIDS. Podem ser de origem viral, bacteriana, protozoários, fungos e até mesmo algumas neoplasias, entre elas: pneumonia por *Pneumocystis jirovensi*, toxoplasmose no Sistema Nervoso Central (SNC), tuberculose, sarcoma de Kaposi, Linfoma não Hodgkin, candidíase (esôfago, traqueia, pulmão), criptosporidiose, entre outros⁷.

Há casos relatados de indivíduos que foram infectados pelo HIV, e mesmo sem terapia antirretroviral permaneceram

assintomáticos por um longo período de tempo (cerca de sete a oito anos) e com altas taxas de células CD4 identificadas (≥ 500 cels/ μ L). Esses indivíduos são chamados de *long-term-non-progressors* (LTNP). Há casos também dos chamados *elite controllers/viral controllers* que, mesmo sem terapia antirretroviral (TARV), são capazes de suprimir a replicação do HIV ao ponto da carga viral permanecer indetectável. Vale ressaltar que nem todos os LTNP tem necessariamente carga viral suprimida e nem todos os *elite controllers* tem altas taxas de células CD4^{5,7}.

3.5. HIV e a COVID-19

Ainda faltam evidências para afirmar que pacientes com HIV têm maior risco de adquirir o COVID-19 ou sofrerem a forma grave da doença⁹.

4. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

Desde o início da pandemia de AIDS, quando foi descrita como um “tipo raro de pneumonia”, por volta de 1980, o vírus HIV já infectou mais de 76 milhões de pessoas em todo o mundo e ao redor de 33 milhões de pessoas morreram pela imunodepressão causada pela doença. A síndrome foi considerada a pior pandemia humana desde o Influenza em 1918^{10, 11}.



AIDS/HIV

1



A expectativa de controlar a transmissão da AIDS foi frustrada pela dificuldade de efetivar a prevenção (modificação de comportamento, utilização de preservativos, bancos de sangue seguros, utilização de seringas descartáveis), de desenvolver medicamentos eficazes e financeiramente acessíveis, e ainda, de desenvolver uma vacina¹².

Entre as questões mais importantes que contribuíram para a dificuldade do desenvolvimento de pesquisas e da implementação da prevenção, está o fato de que o HIV envolveu, desde seu início, a participação da sociedade civil no debate de temas complexos como: sexualidade, morte, uso de drogas ilícitas, e confidencialidade¹².

Enquanto os meios de transmissão ainda não estavam esclarecidos, tornaram-se evidente aspectos nos quais a AIDS teve seu maior impacto: o medo e o preconceito. Especialmente dentro dos grupos populacionais inicialmente afetados, o medo do contágio impôs dificuldades ao convívio social e duras lutas às famílias envolvidas. Um exemplo é o caso do estudante americano, Ryan White, que foi impedido de entrar na escola após ter

adquirido AIDS através de bolsas de sangue para tratamento de hemofilia em 1985¹³.

Até mesmo o tratamento médico foi afetado pela falta de informações e preocupação com o contágio. Apenas em 1986 a OMS lançou um programa especial para a AIDS e a partir de 1987 o atendimento médico ao paciente portador do vírus passou a ser obrigação ética declarada pela Associação Médica Americana¹³.

A disseminação do HIV tomou proporções diferentes em variadas partes do globo, tendo permanecido restrito a subgrupos de risco – usuários de drogas injetáveis, profissionais do sexo e clientes, homossexuais do sexo masculino - em alguns países, ou rapidamente disseminados entre a população geral, como ocorrido nos países africanos¹⁴. A África é o continente mais afetado, em especial a região da África Subsaariana, que tem o maior nível de infecção e o menor acesso aos cuidados de saúde. Aproximadamente 1 em cada 25 adultos africanos (3,7% da população) vivem com HIV e correspondem a mais de dois terços da população mundial infectada^{13, 14}.

A desigualdade social entre países e continentes ficou ainda mais evidente com a AIDS e ampliou-se a necessidade de



AIDS/HIV

1



colaboração internacional, já que apesar dos avanços científicos na compreensão do HIV, muitos ainda não têm acesso à prevenção, cuidados e tratamento. Muitos dos países mais afetados pelo HIV também sofrem de outras doenças infecciosas, deficiência alimentar e instabilidade econômica¹⁴.

A dependência internacional se mostrou clara quando ficou comprovada a eficácia da associação de agentes antirretrovirais, mas não houve benefício mundial, ficando restrita inicialmente aos países desenvolvidos^{12, 13}. Além disso, a doença é a segunda principal causa de morte entre adultos nos países em desenvolvimento, prejudicando profundamente a mão de obra dos países e afetando não apenas os indivíduos e suas famílias, mas a economia

e os custos de acesso à saúde^{12, 13}.

Apesar dos avanços e altos investimentos em prevenção e tratamento, 38 milhões de pessoas vivem com HIV atualmente, o que representa 0,7% dos adultos entre 15 e 49 anos - variando consideravelmente entre países. O número estimado de mortes anualmente por AIDS diminuiu de 2 milhões em 2005 para cerca de 690.000 em 2019. Apenas em 2019, 1,7 milhões de indivíduos contraíram HIV, um declínio de 23% em novas infecções desde 2010¹¹.

A abordagem para diminuição dos casos se baseia em direcionar esforços para as populações com as maiores taxas de transmissão, aprimorando e integrando serviços em todos os níveis de atenção à saúde¹⁰. A Figura 1 apresenta o panorama mundial do HIV.

HIV no mundo x COVID no Brasil

38 Mi	Pessoas vivendo com HIV em 2019, no mundo
1,7 Mi	Pessoas infectadas por HIV em 2019, no mundo
690 mil	Óbitos relacionados ao HIV em 2019, no mundo
13 Mi	Casos notificados de COVID-19 em um ano de pandemia, no Brasil
340 mil	Óbitos relacionados a COVID-19 em um ano de pandemia, no Brasil

Mi: milhões de pessoas; Fonte de dados: OMS/2020, Ministério da Saúde do Brasil.

Figura 1. Números da pandemia HIV mundial e comparação com a COVID-19 no Brasil



AIDS/HIV

1



Estima-se que os custos totais da presente estratégia foram aproximadamente US\$ 22.000 milhões em 2020 e US\$ 21.000 milhões em 2021. Entre os principais destinos dos recursos, a terapia antirretroviral corresponde a cerca de 47% do total, seguido por capacitação de profissionais (13%), custos de testagem para o HIV (9%), e programas de distribuição de preservativos (8%). Mais de um terço de todos os recursos são utilizados em quatro países: África do Sul, Nigéria, Brasil e China¹⁴.

A AIDS, até os dias atuais, é uma importante questão de saúde pública. Segundo a OMS e o UNAIDS, anualmente há dois milhões de novas infecções e mais de um milhão de mortes no mundo todo¹⁵. Entretanto, graças aos avanços científicos, os tratamentos com antirretrovirais tem proporcionado uma supressão do vírus e possibilitando um declínio da mortalidade global. Ademais, a transmissão vertical vem reduzindo drasticamente quando feita a profilaxia com os fármacos antirretrovirais em pacientes gestantes¹⁵.

Contudo, a expectativa de findar a disseminação do HIV, sem uma vacina efetiva, é improvável¹⁶. Diante das

estatísticas, pesquisas têm sido financiadas a nível global em busca de uma vacina segura que cumpra os objetivos. Dada à elevada capacidade de mutação do vírus, este intento torna-se extremamente difícil de alcançar. Na Tailândia, um ensaio vacinal apresentou uma taxa de 31% de eficácia em reduzir a probabilidade de infecção. Uma porcentagem inadequada quando comparada a outras vacinas que foram definitivas para controlar outros surtos, como as contra o sarampo, a poliomielite e a febre amarela, que demonstraram eficácia de aproximadamente 100%¹⁶.

REFERÊNCIAS

1. Where did HIV come from? [Internet]. www.theaidsinstitute.org. 2011 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.theaidsinstitute.org/print/259>
2. History of HIV and AIDS overview [Internet]. ; 2017 Jan [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.avert.org/printpdf/node/351>
3. Estatísticas [Internet]. UNAIDS Brasil. 2019. A available from: <https://unaids.org.br/estatisticas>
4. Caroline A, Pinto S, Pinheiro P, Vieira N, Dalva M, Alves S. Introdução compreensão da pandemia da aids nos últimos 25 anos. Doenças Sex Transm [Internet]. 2007 [cited 2021 Jan 31];19(1). Available from: <http://www.dst.uff.br/revista19-1-2007/7.pdf>
5. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. Current Opinion in HIV and AIDS [Internet]. 2013 May;8(4):1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196796/>
6. HIV Life Cycle | HIVINFO [Internet]. hivinfo.nih.gov. Available from:



AIDS/HIV

1



- <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/infographics/hiv-life-cycle>
7. “Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento” Unidade de Assistência INTRODUÇÃO [Internet]. ; Available from: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf
 8. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The Relation Between Symptoms, Viral Load, and Viral Load Set Point in Primary HIV Infection. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2007 Aug;45(4):445–8.
 9. HIV/AIDS | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. Nih.gov. 2019. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hivaids>
 10. Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, et al. Major Infectious Diseases: Key Messages from Disease Control Priorities, Third Edition. In: rd, Holmes KK, Bertozzi S, et al. (eds) Major Infectious Diseases. Washington (DC), 2017.
 11. UNAIDS D. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV . Update, GLOBAL HIV STATISTICS 2019.
 12. Greco DB. A epidemia da Aids: impacto social, científico, econômico e perspectivas %J Estudos Avançados. 2008; 22: 73-94.
 13. Organization WH. Global health sector strategy on HIV 2016-2021. Towards ending AIDS. 2016. World Health Organization.
 14. Gayle HD and Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 327-335. DOI: 10.1128/CMR.14.2.327-335.2001.
 15. Gutiérrez F. Infección por el VIH/sida: ¿El principio del fin de la primera gran pan-demia contemporánea? Rev Clin Esp. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.04.004>
 16. Fauci AS. An HIV Vaccine is Essential for Ending the HIV/AIDS Pandemic. Journal of American Medical Association [Internet]. 2017 Oct 09 [cited 2021 Jan 30]:1-2. DOI 10.1001/jama.2017.13505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052689/>





CÓLERA

2



Isadora dos Santos Teixeira¹,
Nathália Barboza da Costa¹,
Pollyanna da Silva Martin¹,
Sabrina Silva Saraiva Mangolin¹

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

1. INTRODUÇÃO

A Cólera é uma infecção do intestino delgado causada pela bactéria Gram-Negativa *Vibrio cholerae*¹, membro da família *vibriniaceae*². Epidemias relacionadas à cólera têm aumentado com intensidade, duração e frequência mostrando a necessidade de maior prevenção e controle da doença¹.

A bactéria *V. cholerae* causa diarreia profusa podendo levar a uma desidratação rápida, hipovolemia e morte se não tratada². Esse microrganismo possui dois tipos de reservatório conhecido, os humanos que podem ser portadores assintomáticos e o ambiente aquoso. Sua principal infecção ocorre em humanos que contraem a doença através da ingestão de água contaminada usada tanto para beber quanto para preparo de alimentos. O homem, quando sintomático, elimina as bactérias nas fezes de uma a duas semanas após infecção³.

Sua erradicação se torna improvável devido ao *V. cholerae* persistir por tempo indefinido na água onde passa por modificações genéticas. As epidemias de Cólera costumam durar de 5 a 10 anos³.

2. HISTÓRIA

Há descrições da Cólera desde o século 5 a.C. e a doença é encontrada no continente indiano há séculos¹ onde teve sua origem³. Devido aos sintomas serem semelhantes a outras epidemias que devastavam a Índia, se tornou difícil discriminá-la. Exploradores europeus deram descrições de epidemias entre 1503 a 1817 que provavelmente foram atribuídas a Cólera. Contudo, apenas em 1817 se deu início a pandemia da Cólera no Delta do Ganges³.

De acordo com epidemiologistas, a cólera teve início na Ásia na época em que Rússia, China, Irã e Iraque eram geridos pelos governos mongólicos. O historiador William McNeill, autor do livro “Plagues and Peoples”, alegou que os movimentos populacionais e comerciais do Império Mongol aos portos mediterrâneos cooperaram significativamente para a grande peregrinação do bacilo *Vibrio cholerae* e de outras doenças da Ásia para a Europa⁴.

CÓLERA

2



Depois de devastar o país Asiático, Índia, a cólera começou a se espalhar para outras regiões do mundo. A primeira pandemia da cólera ocorreu de 1817 a 1824 sendo chamada de “Cólera Asiática”³. No ano de 1817, houve um aumento na intensidade de número de casos de cólera na Índia. Houve cerca de 10 mil mortes em agosto desse ano nas regiões de Behar e Jessore. A cólera matou 20 mil homens da armada inglesa em setembro desse mesmo ano. Além disso, as cidades de Java e Malaca, localizadas na Indonésia e Malásia respectivamente, a cólera matou cerca de 100 mil pessoas. Durante o inverno, caíram os índices de infecções, mas em março de 1818 a doença retornou atingindo toda a Índia. A partir desse momento, a pandemia se espalhou para outros países da Ásia atingindo a China, as Filipinas, o Japão, a Síria e a Pérsia em 1822 e em 1823 a doença chegou à Rússia⁵. Devido a um inverno rigoroso, a cólera foi impedida de se alastrar deixando a Europa livre da doença até o exato momento³. Durante o século XVII, além do crescimento populacional, houve ampliação do contato entre Europa e Oriente, bem como entre Velho e Novo mundo, fato que, impactou ainda mais na propagação da cólera mundialmente⁴.

Após a primeira aparição e seguindo rotas comerciais ou movimentos de tropas, houve outros grandes acontecimentos da pandemia entre os séculos XIX e XX³. Foi durante a segunda pandemia (1829-1837) que hipóteses científicas sobre a transmissão da cólera começaram a ser propostas como, por exemplo, a teoria miasmática do século XVII e a teoria do contágio por germes empregada pelo médico italiano Girolamo Fracastoro⁶. Essa nova onda seguiu praticamente o mesmo trajeto, seguindo da Rússia para a Polônia, Alemanha e para o restante da Europa. Em seguida, a cólera atingiu a América. Após atingir o mundo todo, a pandemia teve uma trégua no ano de 1837. Na França, mais especificamente em Paris, houve 34 mil infectados em 1834 correspondendo a 4% da população da cidade na época em que mais da metade dos infectados foram mortos. Há uma estimativa de que durante as duas primeiras pandemias morreram mais de 40 milhões de pessoas por todo o mundo⁵.

Uma terceira pandemia foi registrada nos anos de 1846 a 1860, nesse momento houve importantes avanços na área do microparasitismo e na forma de transmissão. No primeiro ano da terceira pandemia, em 1846, milhares de pessoas foram mortas em Meca e a doença chegou à

CÓLERA

2



Inglaterra em 1848 com o pior surto no ano seguinte matando 53 mil pessoas em Londres⁶ entre 1847 e 1848, 1,7 milhões de pessoas ficaram doentes na Rússia com uma taxa de mortalidade de 40%. Já em Paris houve 11 mil vítimas da doença. Em 1854, a doença atingiu o Brasil matando 3,4 mil pessoas no Rio de Janeiro em um período de 4 meses⁵.

Ainda em 1854 Pacini identificou microscopicamente o vibrião da cólera⁷ descrevendo os efeitos da bactéria no organismo humano, como perda maciça de fluidos e eletrólitos afirmando que era em função da ação dos vibrios na mucosa intestinal. Apesar de todo o experimento, sua teoria não foi reconhecida na época³. Nesse mesmo ano, pela primeira vez, o médico inglês John Snow usou métodos epidemiológicos para rastrear a origem do surto, descrever seu curso de tempo, compreender suas causas e tomar medidas eficazes para impedir a sua disseminação. Esse estudo foi realizado durante o surto de cólera ocorrido em Londres³.

A quarta pandemia (1863-1875), foi marcada por índices alarmantes de mortalidade. A Índia contou 360 mil mortos, a Europa, 450 mil e em 1867, estados brasileiros como Rio Grande do

Sul, Santa Catarina e Mato Grosso, obtiveram tantas vítimas quanto a Guerra do Paraguai⁸. Graças ao desenvolvimento de medidas sanitárias e às noções sobre transmissibilidade, o número de casos fatais em Portugal em 1974 reduziu drasticamente, tendo registrado mais de 1600 casos e cerca de 40 mortes entre os meses de maio e setembro de 1974⁹. Nesse período, houve uma segunda descoberta realizada por Robert Koch, em 1883, durante uma viagem à Alexandria no Egito³. Ele isolou o organismo causador em cultura pura de pacientes mortos pela cólera⁷. Depois de muitos estudos, foram descobertos mais de 200 sorogrupos de *V. cholerae*, sendo que apenas dois sorogrupos, 01 e 0139, são responsáveis pelas epidemias agudas causando diarreia aquosa grave. Tais sorogrupos são caracterizados pelo seu sorotipo (mais comumente Ogawa ou Inaba) e biotipo (El Tor ou clássico)¹⁰.

Entre os anos de 1881 e 1896 ocorreu a quinta pandemia. Nesse período, a Cólera chegou a São Paulo em 1894. Durante a sexta pandemia (1899-1923) o continente americano foi atingido, porém em baixa intensidade¹¹. Todas as pandemias até o momento deram início na Índia onde posteriormente se espalhou para a Rússia,



Europa Ocidental, Oriente Médio, Américas e norte da África. Contudo, a última pandemia registrada que posterga até os dias de hoje se deu início na Indonésia na década de 1960³ espalhando a enfermidade pela Ásia, Europa Oriental, Península Ibérica por fim atingindo o Norte da África. Desde então, a cólera foi registrada no Peru em 1991 e em questão de meses alcançou o Brasil sendo registrado casos no Acre em abril do mesmo ano¹¹.

Historicamente, a pandemia da cólera obteve todo esse avanço diante da crise política e agitação social da época. Na Ásia, a Cólera pode ser configurada como uma endemia, sendo mais grave em relação a todo o mundo⁴. Países pobres com baixa infraestrutura, água limpa, saneamento básico e higiene são os mais afetados pela doença tornando, assim, impossível de ser erradicada¹².

3. FISIOPATOLOGIA

A cólera é causada por *V.cholerae*, uma bactéria gram. negativa de ambiente aquático. Sua transmissão pode ocorrer por via fecal-oral através da ingestão de alimentos ou água contaminados com cepas de portadores, ou pela contaminação direta pessoa a pessoa. Além disso, também há

possibilidade de transmissão através de animais aquáticos, caso esses alimentos forem consumidos crus ou mal-cozidos¹³. Depois de ingerido, o *V. Cholerae* passa pelo estômago e se coloniza no intestino delgado. Em todos os segmentos do intestino, há o funcionamento de mecanismos fisiológicos para secreção e absorção de água e eletrólitos. Através da secreção de toxina.s o *V.choleare* causa distúrbios nesse processo e provoca uma diarreia intensa, que pode levar a um severo quadro de desidratação e até morte¹⁴.

O período de incubação pode ser de até 5 dias, sendo que a maioria dos casos duram em torno de 2 ou 3 dias. Os sintomas mais comuns são diarreia aquosa e vômitos e podem surgir complicações decorrentes do quadro grave de desidratação, como irritabilidade, letargia, boca seca, sede excessiva, choque e caibras musculares¹³.

V. Cholerae possui um flagelo de capa única, o que lhe confere muita motilidade. A motilidade do *V. Cholerae* desempenha um importante fator no desenvolvimento da doença pois é devido a isso que o patógeno consegue se espalhar pelo organismo e infectar novos hospedeiros. O que lhe confere essa motilidade é a presença de um flagelo polar único, que trabalha através da

energização dos gradientes eletroquímicos de Na^+ ¹⁴.

Entre as principais toxinas responsáveis pelo mecanismo da doença que o patógeno causa, a CT (toxina da cólera) e a TCP (Pílus co-regulado por toxinas) são importantes fatores para essa virulência, que são coordenados pelo toxR (regulon de virulência). O TCP é responsável pela formação de micro colônia bacteriana, secreção de fator de colonização (TcpF), ligação nas células epiteliais e atua como receptor para o fago da toxina da cólera (CTXΦ)¹⁵.

A CT é a enterotoxina mais importante produzida durante o transporte de íons no intestino¹⁴. É uma proteína composta por uma subunidade A dimérica (peptídeo A1 contém a atividade tóxica) e 5 subunidades B idênticas. Cada uma de suas subunidades B se ligam ao receptor GM1 das células intestinais epiteliais, e o peptídeo A1 é endocitado e clivado. Com isso, ela libera uma de suas cadeias, que catalisa a ribosilação do ADP da subunidade alfa da proteína G, que é estimuladora da adenilil ciclase, causando o aumento dos níveis de cAMP intracelular nas células epiteliais¹⁶. Esse aumento ativa a secreção de Cl^- , fornecendo uma força motriz para

movimentos de Na^+ e H_2O no lúmen intestinal, provocando a saída de secreção líquida e causa inibição dos canais trocadores de Na^+ e H^+ , responsáveis por mediar a absorção de Na^+ , resultando em efluxo de Na^+ e água⁷. O aumento de secreção de ativa de Cl^- no intestino e baixa absorção de fluídos são os causadores da diarreia excessiva e perda de volume na cólera¹³.

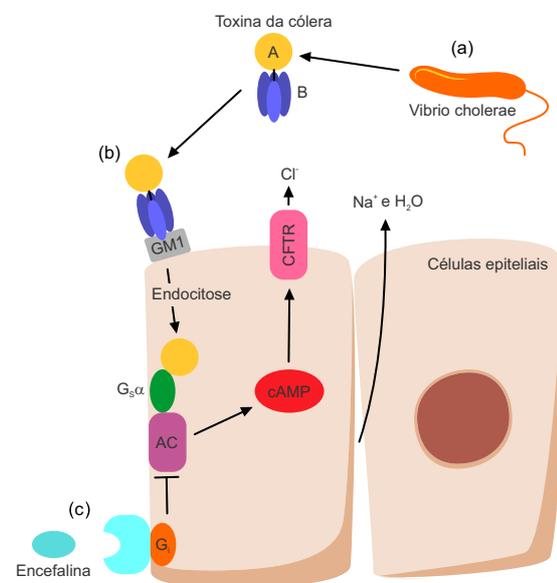


Figura 1: Exemplificação do mecanismo de ação da Enterotoxina. Adaptado de Jay R. Thiagarajah and A.S. Verkman. *New drug targets for cholera therapy. TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2005. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-6147\(05\)00048-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-6147(05)00048-9)

4. EVOLUÇÃO

Enquanto as seis pandemias de cólera entre 1817 e 1923 foram causadas pelo biotipo clássico O1, a etiologia da sétima pandemia



(1961-1975) é o sorotipo El Tor. Esta teve início na Arabia e se espalhou para Europa Oriental, União Soviética, Península Ibérica e norte da África por intermédio dos fluxos comerciais e dos movimentos migratórios⁸. Em 1973 e 1974, ocorreram casos isolados no Texas e Canadá, respectivamente; e em 1977 e 1978 uma pequena epidemia foi registrada no Japão. No período entre 1961 e 1989, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada de 1.713.057 casos de cólera com maioria proveniente da Ásia e da África¹⁷.

A sétima pandemia chegou na América Latina somente em 1991, eclodindo no Peru e daí se disseminando para o norte brasileiro, sobretudo Belém, Amazonas e Acre⁸. No decorrer desse ano, a cólera atingiu 14 países do continente americano com 391.750 casos e 4.002 óbitos confirmados, sendo, conforme a Organização Pan-Americana da Saúde, taxas de letalidade bem divergentes. “Em 1992, um novo sorogrupo enterotoxígeno, O139, surgiu na Índia e rapidamente atingiu o Paquistão, Bangladesh e China.” (CÂMARA, 2020 p.4). Ademais, nesse mesmo ano, 20 países notificaram 352.300 casos e 2.399 óbitos. Em 1993, 20 países notificaram 204.547 casos e 2.362 óbitos, sendo 65% dos casos notificados

provenientes do continente americano. Em 1994, 15 países notificaram 12.612 casos e 1.229 óbitos com casos autóctones no Leste Europeu registrou e casos esporádicos na Europa Ocidental e na Austrália¹⁷.

Segundo o portal do Ministério da Saúde, entre 1991 a 2000 houve no nordeste brasileiro uma epidemia com mais de 150 mil casos e mais de 1 700 mortes¹⁸. Os casos aumentaram progressivamente nos três primeiros anos de reintrodução da cólera no país, sendo 2.103 casos em 1991, 37.572 caos em 1992 e 60.340 casos em 1993. Em 1994, houve uma pequena queda para 51.324 e partir deste ano, as quedas foram significativas com 4.954 casos em 1995, 1.017 em 1996, um aumento para 3.044 em 1997 acompanhado de uma nova queda para 2.745 em 1998. Por fim, em 1999 ocorreram 4.759 casos e em 2000, 733 casos¹⁷.

O controle epidemiológico e a adoção de medidas sanitária fizeram com que, a partir de 2000, somente casos isolados contraídos em outros países fossem registrados no Brasil. Em 2001 foram 7 casos; em 2002 e 2003, não houve casos autóctones; em 2004, 21 casos; em 2005, 5 casos¹⁷. A partir de 2006, foram notificados no Brasil apenas 3 casos importados, um de Angola em 2006,



um da República Dominicana em 2011 e um de Moçambique em 2016¹⁸.

Em 2010, o Haiti viveu um devastador terremoto de magnitude 7 que culminou em uma crise humanitária devido à insalubridade. Face ao exposto, e considerando que a cólera é uma doença da extrema pobreza, uma epidemia do biótipo El Tor invadiu o país⁴. De acordo com dados do Ministério da Saúde Pública e População (MSPP), em 2010 148.787 pessoas foram contaminadas, 83.166 tiveram que ser hospitalizadas e mais de 3000 óbitos foram registrados. A cólera ainda se estendeu para países vizinhos como República Dominicana e Estados Unidos¹⁹.

A Guerra Cível do Iêmen, iniciada em 2015 e que perdura até os dias atuais, além de deixar milhares de vítimas e milhões de necessitados ainda arruinou a infraestrutura, o saneamento e os serviços de saúde, favorecendo a instalação da epidemia de cólera que assolou o país do extremo sul da Arábia em 2017¹⁹.

Embora os primeiros registros do surto datam outubro de 2016, foi em abril do ano seguinte que o surto atingiu o pior patamar. A OMS designou a epidemia em grau 3 e, juntamente com as Nações Unidas Fundo da Criança (UNICEF), estimou entre 27 de

abril a 19 de junho de 2017 172 286 casos suspeitos e 1170 mortes, com uma média de 5 mil pessoas infectadas por dia. Em outubro o total cumulativo foi de 862.858 casos suspeitos²⁰.

5. REPERCUSSÕES MUNDIAS

O A partir das primeiras décadas do século XIX, a cólera foi responsável por surtos pandêmicos na Europa, nas Américas e no Oriente, deixando rastros de pânico e de sofrimento, bem como uma série de reações revoltantes por onde passava⁴. Somado a isso, as informações provenientes da Europa sobre o manejo do flagelo contribuíram massivamente para as repercussões mundiais, visto que antes mesmo da moléstia adentrar o país, as notícias já quebrantavam a população²¹.

Junto aos navios da época, a cólera ancorava nos portos e se espalhava de uma forma veloz ao longo do litoral, adentrando terras e varrendo um grande contingente de pessoas. No Brasil, essa disseminação foi muito bem explanada no relatório de José Pereira Rego, cujo autor adverte sobre a insalubridade, a imundície e a densidade populacional das cidades naquele tempo. Segundo Rego, os escravizados e a população mais pobre estavam mais



suscetíveis ao vibrião da cólera devido às condições precárias e suas habitações nas áreas pantanosas dos morros⁸.

Além da maneira avassaladora com que ceifava vidas, a cólera também repercutiu mundialmente os poderes governamentais, comprometendo a diplomacia econômica e comercial da época, sobretudo nas potências imperialistas, as quais viviam o auge do crescimento industrial e da urbanização²². Nesse viés, os governos evidentemente estavam ambiciosos em desvendar teorias contagiosas e terapêuticas, fomentando cada vez mais instituições médico-científicas²¹. Sob pressão de interesses, autoridades sanitárias de diversos países estabeleceram relações e começaram a debater algumas estratégias de controle e prevenção⁴. No entanto, embora tomassem certas medidas precativas, nada ainda era certo.

Sob outra perspectiva, a repercussão da doença culminou em violentas revoltas populares ao redor do globo, principalmente na Inglaterra e no Império Russo. Os principais alvos eram os médicos e imigrantes, os quais sofreram fortes ataques e perseguições. Além disso, houve vandalismo à postos de saúde e protestos concernentes a insatisfação política⁸.

Camponeses e trabalhadores disseminavam boatos, acreditando em uma possível conspiração da parcela médica com políticos e pessoas mais abastadas. Outros ainda presumiam casos de envenenamento por cólera por intermédio das autoridades. Este cenário foi um coadjuvante indireto para a eclosão da Revolução Russa, em 1917²³.

No Brasil, devido à alta mortalidade de escravos e seus descendentes, rebeldes também apresentavam inúmeras suspeitas contra o poder público, acreditando que a cólera era um artifício utilizado para “branquear” a população⁴. Um século depois, em 2010, após o terremoto que devastou o Haiti, ocorreram rebeliões devido às hipóteses de que tropas pacificadoras das Nações Unidas vindas do Nepal seriam as responsáveis por levar a moléstia ao país⁹.

6. PÓS PANDEMIA

No geral a cólera causou sete pandemias, sendo as seis primeiras de 1817 a 1923 e a sétima a partir de 1961 causada pelo biotipo El Tor com grande predomínio na África. Na década de 70, a cólera retorna aos países industrializados, porém dessa vez, graças as



melhores condições de saneamento, saúde e vigilância, sua instalação não foi efetiva²⁴.

Ambas as teorias da época concernentes a etiologia e transmissão do vibrião preconizavam, de maneira direta ou indireta, medidas de combate. A doutrina do contágio reivindicava quarentena e isolamento social dos doentes, enquanto a do miasma apregoava a remoção de aromas presentes no ar e nas águas. Graças a esses debates e propostas, em 1883, Robert Koch associou seus estudos com as análises de John Snow para estabelecer a etiologia microbiana⁴.

Com a descoberta do *Vibrio cholerae* e todas as repercussões mundiais, o período pós-pandemia foi marcado por estabelecimento de intervenções médicas, sanitárias e sociais. Sepultamentos nas igrejas foram proibidos, órgãos sanitários nacionais e internacionais foram criados e cidades portuárias adotaram redes de esgoto e encanamento com cloro nos mananciais. Ademais, quarentenas passaram a ser oficialmente adotadas e, com a descoberta da vacina, populações expostas a áreas endêmicas ficam sobre constante vigilância epidemiológica e sanitária⁴.

REFERÊNCIAS

1. Harris, J. B., LaRocque, R. C., Qadri, F., Ryan, E. T., & Calderwood, S. B. (2012). Cholera. *The Lancet*, 379(9835), 2466–2476.
2. Davies, H. G., Bowman, C., & Luby, S. P. (2017). *Cholera – management and prevention*. *Journal of Infection*, 74, S66–S73.
3. Lippi, D., Gotuzzo, E., & Caini, S. (n.d.). Cholera. *Paleomicrobiology of Humans*, 173–180. doi:10.1128/microbiolspec.poh-0012-2015
4. SANTOS, Luiz Antonio de Castro. Um século de cólera: itinerário do medo. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 4, p. 79-110, 1994.
5. <http://www.ghtc.usp.br/Contagio/pag179.html>
6. <https://www.unicamp.br/unicamp/ju/artigos/peter-schulz/apontamentos-do-seculo-xix-em-tempos-de-colera-para-covid-19>.
7. Deen, J., Mengel, M. A., & Clemens, J. D. (2019). Epidemiology of cholera. *Vaccine*.
8. CÂMARA, F. P. A Pandemia esquecida. A cólera no brasil. *Psychiatry on line Brasil*. v. 25, n. 5. 1 mai. 2020.
9. <https://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%B3lera>
10. Weil, A. A., & Ryan, E. T. (2018). Cholera. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 1. doi:10.1097/qco.0000000000000474
11. BEL TRAO, Jane Felipe. Memórias da cólera no Pará (1855 e 1991): tragédias se repetem?. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 14, supl. p. 145-167, Dec. 2007 59702007000500007&lng=en&nrm=iso>.
12. Shaikh, H., Lynch, J., Kim, J., & Excler, J.-L. (2019). Current and future cholera vaccines. *Vaccine*. doi:10.1016/j.vaccine.2019.12.011
13. Ministério da Saúde. Acesso em 22/08/2020, disponível : <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/colera>
14. Muanprasat, C., & Chatsudthipong, V. Cholera: pathophysiology and emerging. Muanprasat, C., & Chatsudthipong, V. (2013). *Cólera: fisiopatologia e alvos terapêuticos emergentes*. *Future Medicinal Chemistry*, 2013.
15. Krebs SJ, Taylor RK. Protection and attachment of *Vibrio cholerae* mediated by the toxin-coregulated pilus in the infant mouse model. *J. Bacteriol*, 2011. [DOI:10.1128 / JB.00378-11
16. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J. Clin. Invest*, 2003. [DOI:10.1172/JCI18326]
17. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_integrado_vigilancia_colera2ed.pdf



CÓLERA

2



18. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/distribuicao_casos_colera_91_11_site.pdf
19. <http://noticias.terra.com.br/mundo/noticias/0,,O14868010-EI8140,00-Numero+de+mortos+por+colera+no+Haiti+chega+a.html>
20. Rabaan AA. Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic. *Front Med.* 2019 Apr;13(2):213-228. doi: 10.1007/s11684-018-0631-2. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29934743
21. Rabaan AA. Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic. *Front Med.* 2019 Apr;13(2):213-228. doi: 10.1007/s11684-018-0631-2. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29934743
22. PEDRAZZANI, Elisete Silva. Doenças reemergentes: a formação de recursos humanos para o seu enfrentamento. *Acta Paul Enferm.*, v. 13, n. special issue 1, p. 123-130, 2000.
23. NARKEVICH, MI et al. "A sétima pandemia de cólera na URSS, 1961-89." *Boletim da Organização Mundial da Saúde* vol. 71,2 (1993): 189-96.
24. GEROLOMO, Moacir; PENNA, Maria Lúcia Fernandes. Os primeiros cinco anos da sétima pandemia de cólera no Brasil: The first five years. *Inf. Epidemiol. Sus, Brasília*, v. 8, n. 3, p. 49-58, set. 1999.



Ana Clara Benites Ciani de Carvalho
Oliveira¹
Cleto Winch Janeiro¹
Julia Fonseca Salles¹
Matheus Scapin Martins¹
Plínio de Oliveira Regazzini¹
Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg^{1,2}

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP (SP)

1. EVOLUÇÃO

Doença causada pelo vírus SARS-CoV-2
O novo coronavírus, SARS -CoV-2, é o causador da COVID -19, uma doença que desencadeou uma pandemia iniciada no final do ano de 2019, a qual persiste por mais de um ano, e não tem previsão para acabar tão cedo. Tal situação não era vivenciada pela humanidade há mais de um século. Assim, o cotidiano e a cultura de toda uma geração veem-se alterados drasticamente pela imposição do que é chamado de “novo normal”¹.

A maioria dos países não estão medindo esforços para prevenir ou atrasar a disseminação da COVID -19, ainda mais com o surgimento da segunda e terceira onda do vírus. Felizmente, o avanço científico em relação a produção de vacinas

se torna a esperança para o começo do fim da pandemia. Porém, além da vacina, torna-se vital o cuidado e a prevenção para conter a disseminação do vírus e a prorrogação da pandemia².

O distanciamento físico e o uso de máscara estão associados a um grande efeito protetor, sendo assim, instituiu-se restrições para toda situação na qual houvesse encontro de muitas pessoas. Restaurantes, bares, comércio, salões de beleza, entre tantos outros, passar am a adotar medidas como a obrigatoriedade da higienização das mãos e o uso de máscaras para se adequarem as normas sanitárias instituídas e necessárias para controle do avanço da doença. Grandes eventos como festas e shows passaram a ser proibidos³.

Os primeiros relatos da infecção pelo novo SARS-CoV-2 são descritos no final do ano de 2019 no mercado chinês de frutos do mar e aves na cidade de Wuhan. No dia 31 de dezembro de 2019 a representação da OMS na República Popular da China foi notificada por profissionais da saúde, sobre um crescente número de casos de um tipo “diferente” de pneumonia³.

Em 9 de janeiro de 2020 as autoridades chinesas determinaram que o surto foi causado por um novo tipo de coronavírus, inicialmente nomeado de 2019 -nCoV pela



COVID

3



OMS, de alta taxa de transmissão, principalmente através de gotículas de saliva e vírus em suspensão no ar ³.

No dia 11 de janeiro a mídia estatal chinesa relatou a primeira morte conhecida por essa infecção viral num homem de 61 anos, cliente regular do mercado de Wuhan. Após alguns dias, diversos países também relataram casos semelhantes, incluindo os Estados Unidos da América (EUA) - após um homem ter retornado de viagem à Wuhan, China - levando ao isolamento de tal cidade pelas autoridades chinesas. Com isso, no dia 30 de janeiro a OMS declarou oficialmente uma emergência de saúde global ³.

No dia 9 de fevereiro a doença foi nomeada oficialmente pela OMS como COVID -19, sigla referente à doença coronavírus 2019. No mesmo mês, a França anunciou a primeira morte por coronavírus na Europa (um turista chinês de 80 anos) e a Itália relatou um grande aumento no número de casos, o que levou ao fechamento de diversas cidades e cancelamentos de eventos. ^{3,4}

No dia 26 de fevereiro a América Latina relatou seu primeiro caso no Brasil num indivíduo de 61 anos após recente viagem à Itália. A OMS declara que o estágio de contaminação do vírus é de pandemia no dia

11 de março. No dia 17 de março a União Europeia barrou a maioria dos viajantes de fora do bloco Europeu, e o Ministério da Saúde relatou a primeira morte por coronavírus e reconheceu a transmissão comunitária em todo o território europeu. Dessa forma, o vírus espalhou-se pelo mundo e um ano após ser declarada a pandemia mais de 135 milhões de indivíduos foram infectados e mais de 2,93 milhões faleceram³.

2. FISIOPATOLOGIA

O agente etiológico da COVID-19 é o vírus SARS-CoV-2, de RNA simples, medindo cerca de 60 a 140 nanômetros em diâmetro. O qual possui uma cápsula formada por proteínas que lembram uma coroa quando vista em microscópio (figura 1). Esse betacoronavírus possui afinidade por células epiteliais pulmonares, alvéolos, cardíacas, no endotélio vascular e em algumas células do sistema imune. Uma vez dentro da célula humana, este vírus desencadeia uma cascata de respostas imunes, ocasionando a Síndrome Respiratória Aguda Grave capaz de causar lesões em múltiplos órgãos e sepse ^{4,5}.

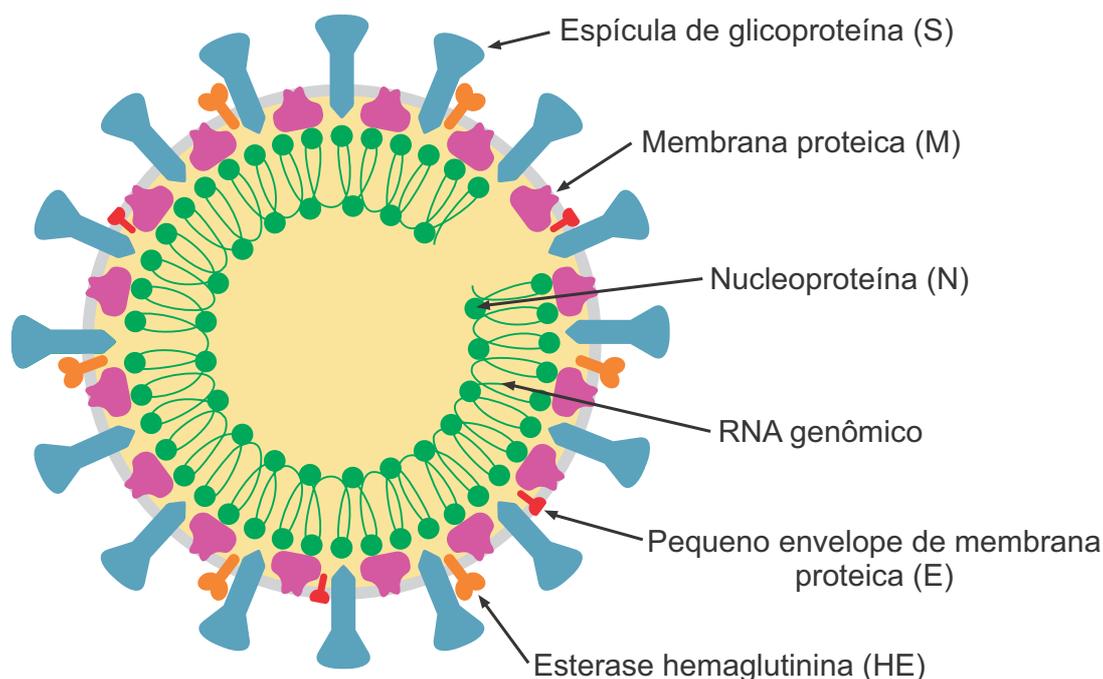


Figura 1: Estrutura molecular do SARS-CoV-2. Imagem gentilmente cedida por Accorsi, Daniela.

Os pacientes infectados pelo SARS -CoV-2 são classificados clinicamente em assintomáticos ou sintomáticos. Dentre os pacientes que apresentam sintomas, 80% cursam com a doença “leve” e 20% apresentam quadros mais graves.^{4,5}

Entre os pacientes sintomáticos, existe uma divisão clínica de quatro estágios da doença. O estágio I compreende os pacientes com início dos sintomas, que consistem geralmente em tosse seca, febre, mal-estar geral, ageusia e anosmia. A maioria dos pacientes sintomáticos pode ter evolução limitada. A fase pulmonar da doença consiste no estágio II, com o

desenvolvimento de pneumonia e inflamação pulmonar, subdividida em dois tipos: com e sem hipóxia. Estes pacientes normalmente necessitam de internação hospitalar e ventilação mecânica, apresentando o padrão de “vidro fosco” em exame de imagem. No estágio III, os pacientes apresentam estado crítico e podem desenvolver SARS. Além disso, podem desenvolver choque, insuficiência respiratória, colapso cardiopulmonar, lesões cardíacas, renal aguda e outras complicações extrapulmonares^{4,5}.

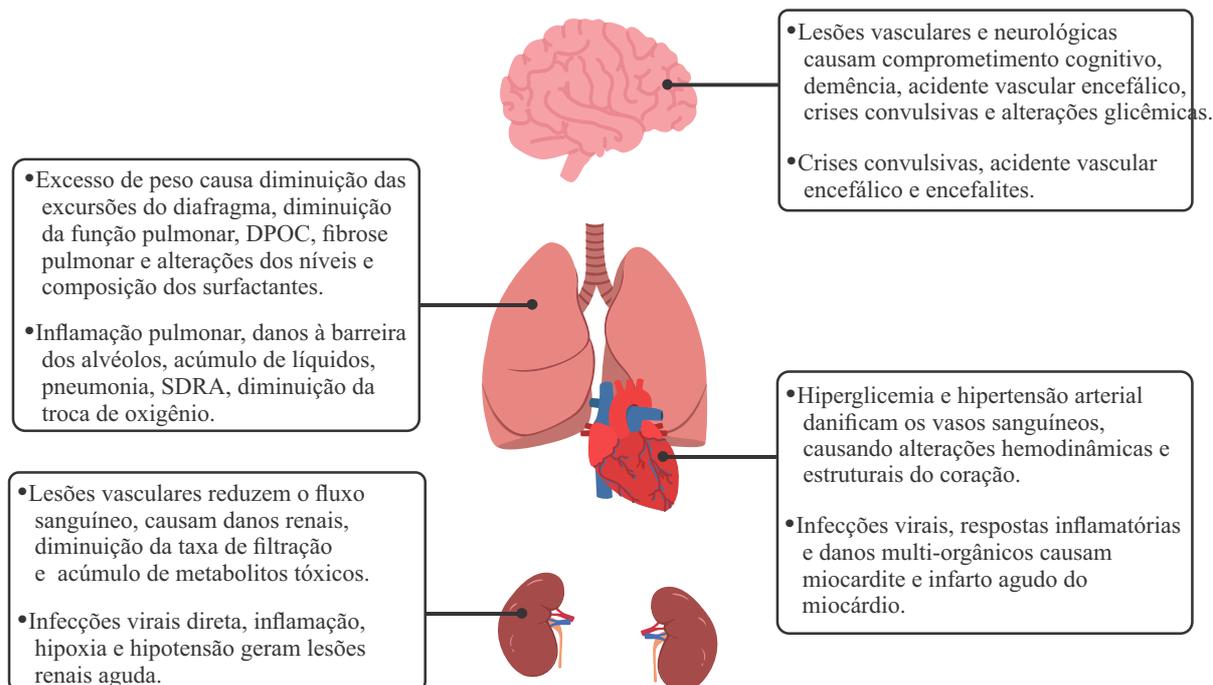


Figura 2: Lesões causadas pela COVID-19. Imagem gentilmente cedida por Accorsi, Daniela.

O prognóstico destes pacientes é ruim, enquanto outros entram no estágio IV, o estágio de recuperação, e sobrevivem⁴. Pacientes pediátricos em geral apresentam sintomas leves, porém podem apresentar doença de Kawasaki, incluindo erupção cutânea, conjuntivite, inchaço dos membros, alterações na mucosa oral e linfadenopatia cervical^{4,5,6}. A população pediátrica, além de sintomas gripais, pode apresentar uma clínica assemelhada com a doença Kawasaki, incluindo erupção cutânea, conjuntivite, inchaço dos membros, alterações na mucosa oral e linfadenopatia cervical. Ela foi

nomeada de Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica^{4,5,7}.

2.1. Diagnóstico

A OMS sugere que haja suspeita da infecção nas seguintes situações: pacientes com doença respiratória aguda, febre e, viagem recente ou residir em um local no qual tenha transmissão ou contato de casos confirmados ou prováveis de COVID-19 nos 14 dias que antecedem o início dos sintomas³. Em casos de suspeita clínica da infecção por SARS-CoV-2, o diagnóstico presuntivo será feito com base nos achados clínicos, laboratoriais, de imagem, e pelo



teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) ^{2,7}.

Tal fato ocorre devido à possibilidade do teste por swab nasofaríngeo apresentar resultados falso-negativos, visto que a sensibilidade do teste varia com o tempo do mesmo em relação à exposição ^{2,7}.

A coleta do lavado broncoalveolar se mostrou mais sensível do que as amostras respiratórias superiores. No entanto, a broncoscopia deve ser evitada para minimizar a exposição dos profissionais de saúde ao vírus ³. Dentro de cinco dias de infecção os anticorpos IgM podem ser detectáveis, com nível mais elevado durante a 2^a e 3^a semana da doença, em vista do IgG que somente é observado pela primeira vez 14 dias após o início dos sintomas ^{2,7}.

Os ensaios sorológicos disponíveis incluem ensaios de ponto de atendimento e imunoenaios enzimáticos de alto rendimento. No entanto, o desempenho, a precisão e a validade destes testes são variáveis. Permanece desconhecido se, e com que frequência as infecções secundárias por SARS-CoV-2 ocorrem. Os achados laboratoriais tendem a ser inespecíficos e semelhantes ao quadro de infecção geral, como elevação da proteína C reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), alanina aminotransferase (ALT) e

aspartato aminotransferase (AST). As anormalidades hematológicas mais comuns são linfopenia, trombocitopenia leve, e elevação do D-dímero ^{2,7}.

A TC de tórax também tende a ser inespecífica e comum a outras infecções, apresentando como valor diagnóstico limitado. Alguns pacientes internados, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada pelo teste de PCR, podem cursar com TC de tórax normal. Porém, pode ser encontrada opacidades de vidro fosco periféricas com margens mal definidas, broncogramas aéreos, espessamento interlobular ou septal liso ou irregular com espessamento da pleura adjacente. Na figura 4 observamos a tomografia de um paciente com pulmão acometido por COVID-19 ^{2,7}.

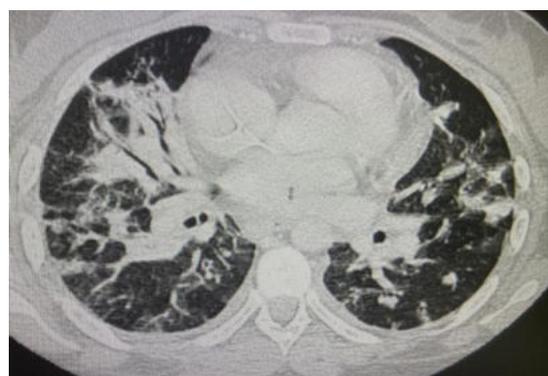


Figura 3. TC de pulmão acometido por COVID-19. Imagem gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Rodrigo Sardenberg.

2.2. Tratamento



COVID

3



a) Suporte respiratório

Mais de 75% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 requerem terapia com oxigênio suplementar. Recomenda-se que para os pacientes não responsivos à terapia de oxigenação convencional a administração da cânula nasal de alto fluxo aquecido. Para pacientes que requerem ventilação mecânica invasiva, a ventilação protetora com baixos volumes correntes. Além disso, o posicionamento em prona, uma estratégia de pressão expiratória final positiva (PEEP) mais alta e bloqueio neuromuscular de curto prazo, podem facilitar a oxigenação. Além dos tratamentos mais convencionais, fala-se muito nesse contexto da ECMO, traduzida para o português como Respiração por membrana extracorpórea. A qual é usada no tratamento de Covid-19 e tem apresentado alguma sobrevida para doentes com indicação de uso, segundo estudos iniciais^{7,8}.

b) Tratamento farmacológico

As seguintes classes de medicamentos estão sendo avaliadas ou desenvolvidas para a administração na COVID-19: antivirais (remdesivir), anticorpos (plasma convalescente, imunoglobulinas hiperimunes), agentes anti-inflamatórios

(dexametasona), terapias imunomoduladoras (tocilizumab), anticoagulantes (heparina) e antifibróticos (inibidores da tirosina quinase)⁸. O remdesivir é um fármaco antiviral, análogo de nucleosídeo experimental, que tem sido utilizado no tratamento para SARS-CoV-2. Em revisão sistemática recente, foram demonstradas atividades virais contra o SARS-CoV-2 em estudos in vitro e in vivo. No entanto, são necessários maiores ensaios clínicos para a confirmação de sua eficácia⁹.

Os antimicrobianos, também foram avaliados para o tratamento do novo coronavírus. Estudos pré-clínicos sugerem que a Azitromicina e outros macrolídeos podem exercer efeitos imunomoduladores, interromper processos inflamatórios intensos e impedir a progressão para falência de órgãos, diminuindo a morbimortalidade na Covid-19. No Brasil, foi realizado um ensaio clínico multicêntrico randomizado, chamado Coalizão II, em que se avaliou a adição da Azitromicina ao tratamento de suporte (regime que incluiu hidrox icloroquina) em pacientes graves internados com COVID-19. Como resultado não houve melhoras clínicas ou redução da mortalidade adicionando-se Azitromicina¹⁰.



A hidroxicloroquina (antimalárico) começou a ser sugerida para o tratamento da COVID-19, por seus efeitos antivirais e antiinflamatórios. Sua ação se baseia na glicosilação da molécula de adesão viral aos receptores ACE2 e aumento do pH interno de endossomos/lisossomos. Assim sendo, diversos estudos foram feitos para comprovar sua eficácia, no entanto, mas nenhum deles obteve conclusões convincentes para ser considerado um fármaco eficaz e livre de efeitos adversos. Concomitante com a Hidroxicloroquina, a Ivermectina é parte do que se chama de “kit Covid”, difundido entre a população brasileira como forma de cura para a doença por meio de um tratamento precoce. Contudo, o que chegou a ser chamado por alguns como tratamento off -label (fora do que conta na bula do medicamento), tornou-se motivo de preocupação, pois doses excessivas das drogas causaram grande número de intoxicações, piorando o quadro de saúde dessas pessoas ¹¹.

Outro estudo brasileiro, o Coalizão I, elaborado com pacientes com quadro clínico leve a moderado, foram avaliados os efeitos da Hidroxicloroquina, associado ou não à Azitromicina, e não se obteve melhores resultados clínicos nos pacientes

hospitalizados com Covid -19, pelo uso da hidroxicloroquina ¹¹.

A dexametasona foi incluída no tratamento devido à sua ação antiinflamatória, e a fisiopatologia do SARS-CoV-2 ser caracterizada por dano alveolar difuso, infiltrado inflamatório e trombose microvascular. O estudo de Coalizão III em hospitais brasileiros, foi realizado objetivando avaliar se o uso de dexametasona intravenosa diminui o tempo de ventilação mecânica em pacientes com SARS, comparado com o grupo controle que recebeu apenas o tratamento de suporte. O estudo concluiu que seu uso realmente pode diminuir o tempo desses pacientes mais graves à ventilação mecânica, uma média de 6,6 dias sem o suporte ventilatório mecânico, para os pacientes com o uso do corticosteróide, e apenas quatro dias em média sem o suporte ventilatório naqueles que não fizeram o uso do fármaco analisado ¹¹.

O tocilizumabe (TCZ), foi avaliado por meio de revisão sistemática de dez estudos observacionais. O estudo mostrou que houve redução de 12% na mortalidade nos pacientes tratados com o TCZ, o equivalente a uma morte evitada para cada 11 pacientes em estado grave de COVID-19 tratado com o fármaco. Todavia, estudos



mostraram atualmente uma redução da mortalidade com o mesmo fármaco de 4% . Quanto ao início do tratamento, os realizados com 2 dias de internação na UTI tiveram uma melhora significativa com menor taxa de mortalidade. Na comparação do uso da medicação tocilizumabe com o tratamento padrão, não foi obtido diferenças quanto ao prognostico . Em comparação com o remdesivir, o grupo que fez uso destes obteve uma redução para taxa de mortalidade em 7,3% em relação ao grupo que não usou a medicação ¹².

3. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

Um ano após a disseminação da pandemia, há 261 vacinas sendo desenvolvidas no mundo. Dessas, 79 estão em fase III de teste (com aplicação em humanos) e nove já tiveram aprovação para uso emergencial¹³. A primeira a apresentar resultados positivos na última fase de testes foi a Pfizer-BoNTech. Também é aplicada no Brasil a desenvolvida pela Universidade de Oxford (Reino Unido) e AstraZeneca, que recebeu o nome de AZD-1222. A terceira é a CoronaVac desenvolvida pela Sinovac Biotech na China em parceria com o Instituto Butantan. Essas vacinas de vírus atenuado requerem duas doses para que sejam eficientes e até a confecção desse

texto são as únicas aprovadas para uso emergencial em território nacional ^{13, 14}.

Além dessas, outras sete ainda não receberam aprovação da ANVISA, porém já são utilizadas em outros países, são elas: a russa Sputnik; a chinesa Sinopharm; a também chinesa CanSino BIO; a indiana Covaxin, do Laboratório Bharat; e a EpiVacCorona, russa do Instituto Vector ^{13, 14}.

Sendo assim, a conscientização do público quanto aos cuidados e a prevenção, visando conter a disseminação do vírus. O tratamento para a COVID -19 é atualizado constantemente, com novas diretrizes para a prática clínica. Estudos com fármacos de diferentes ações ainda estão inconclusivos e são necessários ensaios clínicos mais robustos para comprovar a eficácia no combate à doença. Ademais, as vacinas que estão sendo desenvolvidas, já em sua fase final, surgem como uma esperança na batalha de controle da pandemia do novo Coronavírus ^{13, 14}.

REFERÊNCIAS

1. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S (2020) Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. JAMA Neurol. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>.
2. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019



COVID

3



- (COVID-19): challenges and recommendation. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 506- 517.
3. TAYLOR, D. B. A Timeline of the Coronavirus Pandemic. *The New York Times*, Nova York, 6 de ago. de 2020. Disponível em: <https://www.nytimes.com/article/coronavirus-timeline.html>. Acesso em: 27 de set. De 2020.
 4. Ayres, Janelle S. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nature Metabolism*, p. 1-14, 2020.
 5. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>. 2020.
 6. Mao, Ling et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.
 7. Farias, Lucas de Pádua Gomes de et al. Alterações tomográficas torácicas em pacientes sintomáticos respiratórios com a COVID-19. *Radiologia Brasileira*, v. 53, n. 4, p. 255-261, 2020.
 8. Cavalcanti AB et al. Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul.
 9. Tomazini, Bruno M. et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID -19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2020.
 10. Malgic, Jishnu; SCHOONES, Jan W.; PIJLS, Bart G. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical Infectious Diseases*.
 11. ABELLA, Benjamin S. et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, v. 181, n. 2, p. 195 - 202, 2021.
 12. Jeyanathan, Mangalakumari et al. Immunological considerations for COVID -19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*, p. 1-18, 2020.
 13. Lucas de Pádua Gomes de Farias 1; Daniel Giunchetti Strabelli; Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca 1; Bruna Melo Coelho Loureiro 1; Cesar Higa Nomura 1; Márcio Valente Yamada Sawamura 1; Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad/HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
 14. Vidale, Giulia: O Ranking das Vacinas Mais Utilizadas no Mundo [internet]. *Saúde, Revista Veja*, Editora Abril; atualizado em 19 mar 2021, 15h37 - Publicado em 7 mar 2021. Acesso em 9 de abril de 2021. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/o-ranking-das-vacinas-mais-usadas-no-mundo/>.



DENGUE

4



Ana Flávia Lacotis¹,
Carolina Magalhães Britto Rodrigues¹,
Gabriel Antônio Roberto¹,
Maria Eduarda Pavan¹,
Marília Rossini Gusmão¹,
Nathália Souza Santos¹,
Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg^{1,2},

¹ CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

² Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP.

1. FISIOPATOLOGIA

A dengue é ocasionada por um arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes) e transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*. Este é responsável, conjuntamente, pela transmissão da febre amarela, Chikungunya e Zika. O vírus da dengue é um RNA vírus de cadeia simpl es pertencente à família Flaviridae, gênero Flavivirus^{3,4,5}.

A transmissão se inicia a partir do mosquito *Aedes aegypti* picar, no período diurno, uma pessoa infectada. Nesse momento, o vírus multiplica-se dentro do vetor, o qual uma vez infectado é capaz de transmitir a doença para pessoas saudáveis. Após isso, o vírus inicia o ciclo de replicação viral nas células humanas; dissemina -se pelo organismo e ocorre a viremia. O Flavivírus estimula monócitos e linfócitos a produzirem

algumas citocinas como TNF -alfa e IL -6, responsáveis pelo efeito pró inflamatório. O período de incubação para se iniciar os sintomas é de 2-10 dias^{3,4,5}.

A dengue pode acometer indivíduos de todas as idades, de recém-nascidos a idosos, causando um espectro de sintomas que vão desde febre da dengue (incluindo febre, dor retro orbitária, mialgia, artralgia, cefaleia intensa) a dengue grave (com manifestações hemorrágicas, exantema maculopapular e disfunção orgânica grave)^{3,4,5}.

A fase crítica da doença pode evoluir para dengue grave, nestes casos deve atentar -se aos sinais de alarme que incluem: acúmulo de líquido (ascite e derrame pleural, por exemplo), dor abdominal, vômitos, letargia e hepatomegalia. Acredita-se que na dengue grave há um aumento exagerado da permeabilidade vascular, levando a choque por extravasamento de plasma, hemorragia e disfunção orgânica^{3,4,5}.

É de extrema importância ressaltar que regiões com a presença de vários sorotipos da doença tem maior chance de casos de doença grave. Ao se infectar por um sorotipo, desenvolve-se uma imunidade transitória aos sorotipos, porém os anticorpos gerados na infecção viral aumentam os riscos da infecção secundária. Quando o paciente tem uma infecção



DENGUE

4



secundária por um segundo sorotipo diferente, os anticorpos da primeira infecção são sensibilizados, promovem um complexo antígeno anticorpo, formação de uma grande massa celular e uma inflamação muito exacerbada. Com isso, há aumento da permeabilidade vascular e consequentemente aumento da gravidade da doença^{3, 4, 5}.

2. HISTÓRIA E EVOLUÇÃO

2.1. Brasil

No Brasil, a maior incidência da dengue ocorre nos primeiros cinco meses do ano, período mais quente e úmido, típico dos climas tropicais; o que garante afirmar seu padrão sazonal⁶.

Em 1846, a dengue passou a ser debatida na Academia Imperial de Medicina, se destacando pela sua confusa sintomatologia que dava característica as diferentes febres reinantes nas cidades brasileiras^{7, 8}.

Embora os diagnósticos laboratoriais não estejam presentes, há relatos dos primeiros surtos desde o século XIX, os quais estavam presentes em Pernambuco, Bahia, Rio de Janeiro e em províncias do Norte. Posteriormente houve um novo surto no Paraná (ano de 1890), em São Paulo (1916), no Rio Grande do Sul (1917), e na cidade de Niterói, em 1923. A dengue também passou

pela Amazônia, sendo seus vestígios captados indiretamente a posteriori.^{7, 8}

A primeira epidemia documentada ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista/Roraima, causada pelos sorotipos 1 e 4. Contudo, ela só se tornou relevante, nacionalmente, no começo de 1986, ao eclodir no Rio de Janeiro e em algumas capitais da região Nordeste, onde 35.611 casos foram notificados e houve a circulação do sorotipo 1. Desde então, tornou-se um mal crônico e adquiriu uma importância epidemiológica, descrevendo suas voltas periódicas com a mesma regularidade que possuía a febre amarela nas estações calmas do século passado. Dessa maneira, a dengue se tornou endêmica no Brasil, intercalando-se epidemias, geralmente associadas à introdução de novos sorotipos, em áreas anteriormente indenes^{7, 8, 9, 10}.

No período entre 1986 e 1990, as epidemias de dengue se restringiram a alguns estados das Regiões Nordeste (Pernambuco, Alagoas, Ceará e Bahia) e Sudeste (Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais). A partir de 1990, o surgimento de um novo sorotipo – DEN-2 –, também no Rio de Janeiro, agravou a situação da doença. Em virtude da ampla dispersão do *Aedes aegypti*, durante a década de noventa, houve um aumento significativo da incidência da



DENGUE

4



doença no território nacional. Além da presença do vetor, a mobilidade da população levou à disseminação, ainda maior, dos sorotipos 1 e 2 para 20 dos 27 estados do país^{6, 8, 11}.

Em 1981, houve um surto em Boa Vista (Roraima) pelos sorotipos 1-4, o qual foi rapidamente contida. A partir de uma análise epidemiológica posterior, houve a distinção em três ondas epidêmicas. A primeira, no período de 1986 a 1987; a segunda, no biênio 1990-1991, a qual ofereceu maiores riscos ao Estado do Ceará e a terceira do Rio de Janeiro, em 2001¹². Nessa última data, o sorotipo DEN-3 foi introduzido no RJ, sendo detectado também no Estado de Roraima, provavelmente em função do intenso trânsito de pessoas na fronteira entre Brasil e Venezuela. Já em 2002, foram registrados cerca de 790 mil casos. E no primeiro semestre de 2004, 23 dos 27 estados do país já apresentavam a circulação simultânea dos sorotipos 1, 2 e 3. Dados recentes indicam que o DEN-3 circula em 25 das 27 unidades federadas^{8,13}. A reemergência de epidemias de dengue clássica e a emergência da febre hemorrágica de dengue são alguns dos maiores problemas de Saúde Pública da segunda metade do século XX, isso se deve as mudanças demográficas e ao intenso

fluxo migratório rural urbano, que geraram um crescimento desordenado nas cidades, ausência de boas condições de saneamento básico e, como consequência, a proliferação do vetor. Surto foram e continuam sendo informados em todos os cinco continentes, e a distribuição geográfica envolve países tropicais e subtropicais^{14,15,16}.

Após os anos 90 a dengue disseminou-se pelas Américas, enquanto até meados de 1998 ela constituiu problema restrito aos países do Sudeste Asiático e da Oceania¹⁶.

2.2. Américas

Há mais de 200 anos relatam-se casos de dengue nas Américas. Na década de 50, pela primeira vez a FHD foi descrita nas Filipinas e Tailândia. Em 1963, houve circulação dos sorotipos 2 e 3 em vários países. Em 1977, o sorotipo 1 foi introduzido nas Américas, pela Jamaica. A partir de 1980, aumentou consideravelmente a magnitude do problema, uma vez que casos em diversos países foram relatados: Brasil (1982/1986 - 2002), Bolívia (1987), Paraguai (1988), Equador (1988), Peru (1990) e Cuba (1977/1981). Já em 1981, a FHD, por meio do sorotipo 2, afetou Cuba; tendo sido o primeiro relato ocorrido fora do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. Em 1989,



DENGUE

4



ocorreu um segundo surto da doença na Venezuela⁸. Posteriormente, no ano de 2003, foram notificados aproximadamente 483 mil casos de dengue nas Américas, dos quais, cerca de dez mil eram de dengue hemorrágica. Mais de 250 mil casos foram provenientes do continente Sul-americano, onde, apesar de a Região Andina notificar um número em torno de 50 mil casos, nela se concentram 80% dos casos de dengue hemorrágica¹⁷. Na última década, foram registrados cerca de 800 mil casos/ano de dengue no Brasil, o que corresponde a 80% dos casos de toda a América no mesmo ano. O registro de transmissão da dengue ocorre de maneira crescente e homogênea em todos os Estados, à exceção do Rio Grande do Sul e Santa Catarina, onde os casos detectados são importados^{18, 19}.

2.3. Mundo

A dengue é endêmica nas Américas, na África, no Sudeste Asiático, no Leste do Mediterrâneo e no Oeste do Pacífico, apesar de a maioria dos casos ocorrer no Sudeste Asiático e no Oeste do Pacífico. Na Ásia, o *Aedes albopictus* é um vetor de importância secundária associado à transmissão em meio rural ou semiurbano. Entretanto, ambas as espécies pertencem ao subgênero *Stegomyia*³.

Até a década de 70, somente nove países registraram epidemias de FHD. Em 1995, esse número havia aumentado mais de quatro vezes. Em 1998, um total de 1,2 milhão de casos de dengue e FHD foram reportados à OMS, com 15.000 mortes²¹. Relacionando a circulação dos sorotipos, no final da década de 1980, o número de tipos relatados em uma única área começou a aumentar à medida que testes de diagnóstico específicos mais econômicos e menos trabalhosos (por exemplo, PCR – reação em cadeia de polimerase) foram desenvolvidos para dengue. Isso também pode explicar o aumento na notificação global de tipos específicos de DENV neste momento, embora o número de tipos DENV relatados tenha continuado a aumentar em muitas áreas na América Latina e nas ilhas do Caribe, bem como no Sudeste Asiático, o subcontinente indiano, Indonésia e Austrália. Isso é particularmente notável quando a maioria das províncias brasileiras, bem como grande parte do México, Índia e Indonésia, havia relatado todos os tipos de DENV¹.

Dessa forma, o número total de eventos DENV específicos do tipo confirmados aumentou particularmente na década de 1990, principalmente compreendendo aumentos na detecção de DENV1 e DENV2



DENGUE

4



nas Américas devido à disponibilidade de testes de diagnóstico rápido. Na Ásia, embora os relatórios de DENV2 tenham aumentado rapidamente, os relatórios de DENV3 ultrapassaram os de DENV1. O maior aumento na notificação de DENV3 ocorreu na década de 1990, predominantemente nas Américas. Os relatórios DENV4 se espalharam com menos rapidez durante o período de 70 anos, embora tenham sido relatados de forma consistente em números cada vez maiores desde os anos 1980, especialmente na Ásia e nas Américas¹.

Nas últimas décadas, a incidência de dengue acometeu mais de 100 países e expôs mais de 2,5 bilhões de pessoas ao risco de contraí-la nas áreas periurbanas, urbanas e rurais dos trópicos e subtropicais²¹.

3. POLÍTICAS DE CONTROLE

O combate ao *Aedes aegypti* foi institucionalizado no Brasil, de forma sistematizada, a partir do século XX. A primeira campanha pública descrita foi contra a febre amarela urbana (FAU) - principal epidemia que ocorria no país levando à morte de milhares de pessoas; iniciada por Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro (1902 -1907). Foi instituído nesse

momento as brigadas sanitárias, cuja função era detectar casos de febre amarela e eliminar os focos de *Aedes Aegypti*^{22, 23}.

Entre 1928 e 1929, ocorreu outra epidemia no Rio de Janeiro⁴. Considera-se que o combate à febre amarela teve impacto na transmissão da dengue na primeira metade do século XX, que não existia no Brasil como problema relevante de Saúde Pública, como acontecia no Caribe, América Central e do Norte^{8, 23}.

A partir de 1930 e 1940, sob o incentivo da Fundação Rockefeller, foram executadas intensas campanhas de erradicação contra o *A. aegypti* nas Américas. A partir de um acordo com o Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP), essas campanhas conferiam àquela organização norte-americana a responsabilidade exclusiva pela eliminação do vetor¹⁵.

Já em 1947, a Organização Pan -Americana da Saúde e a OMS decidiram, por intermédio do Programa de Erradicação do *Aedes aegypti*, coordenar essa responsabilidade no Hemisfério Oeste. A partir desta campanha, conseguiu-se eliminar o vetor em quase toda a América, exceto nos Estados Unidos da América, Suriname, Venezuela, Cuba, Jamaica, Haiti, República Dominicana e uma pequena parte da Colômbia. Outros programas contra o



DENGUE

4



vetor foram implementados em todos os países latino-americanos entre o final da década de 1940 e a década de 1950^{12, 24, 25}. No Brasil, a campanha de erradicação continental teve êxito na eliminação desse vetor em 1955. E em 1958, na XV Conferência Sanitária Pan-Americana, em Porto Rico, foi oficialmente declarado que o País conseguira erradicar o vetor³². Vale destacar que em 1956 foi criado o Departamento Nacional de Endemias Rurais (DENERu), a fim de combater o vetor da dengue, febre amarela e malária³³. Em 1967 o DENERu foi substituído pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (Sucam), uma vez que foi confirmado novos casos de dengue no Pará e no Maranhão. Em 1973, consideraram novamente eliminado o último foco do vetor em território brasileiro^{34,35}. No entanto, em 1976, o vetor foi encontrado novamente devido as falhas na vigilância epidemiológica e as alterações que a urbanização acelerada trazia ao país. Nos estados do Rio Grande do Norte e Rio de Janeiro novas infestações da doença foram descritas, obrigando o Ministério da Saúde (MS) a implantar programas de controle^{18, 28, 29}.

Anos depois, em 1990, a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) foi criada e

passou a ser responsável pela coordenação das ações de controle da dengue. E em 1996, foi elaborado pelo MS o Plano de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa), cuja principal preocupação se dava nos casos de dengue hemorrágica, que podem levar à morte. O Plano foi dividido em nove áreas de atuação e previa ação integrada com vários outros ministérios; suas ações passaram a ser implantadas a partir de 1997. De acordo com ele, os benefícios dessa erradicação justificariam, plenamente, os esforços das fases iniciais e implicariam, no longo prazo, redução de custos⁹.

Com o decorrer da tentativa de implementar as ações, o número de casos aumentou cada vez mais e o avanço da infestação vetorial demonstrou que não conseguiram alcançar o êxito do plano³¹. Em virtude disso, foi implementado o chamado Ajuste Operacional do PEAa com o intuito de organizar uma estratificação epidemiológica definindo os municípios prioritários de acordo com os casos da doença⁹.

Dessa forma, em julho de 2001, a Funasa abandonou oficialmente a meta de erradicar *Aedes aegypti* do País e passou a trabalhar com o objetivo de controlar o vetor. Foi implantado, então, um plano que focalizou as ações em Municípios com



DENGUE

4



maior risco de transmissão da doença, escolhidos entre aqueles com infestação por *A. aegypti* e registro de transmissão de dengue nos anos de 2000-2001; o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue (PIACD)^{9,10}.

Em 2002, foi fundado o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), que permitiu uma continuidade a algumas propostas do PIACD e enfatizou a necessidade de ampliação nos modelos anteriores. O MS tem investido grandes recursos no PNCD, de tal maneira que houve elaboração de programas permanentes no combate ao mosquito, campanhas de conscientização populacional e fortalecimento da vigilância epidemiológica e entomológica. Além disso, houve o auxílio do Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e do Programa Saúde da Família (PSF)^{9,28}. Desde o século XX, há discussões sobre o controle da dengue, apontando para a necessidade de maiores investimentos em metodologias adequadas para sensibilizar a população sobre a necessidade de mudanças de comportamento que objetivem o controle do vetor; assim como no manejo ambiental, incluindo a ampliação do foco das ações de controle racional de vetores. Dessa forma, garantir maior sustentabilidade às ações²¹.

4. CONTEXTO ATUAL

Doenças transmitidas por *A. aegypti*, como a dengue, são potenciais agentes causais de epidemias e pandemias, além de serem responsáveis por mais de 50 milhões de infecções em todo o mundo a cada ano. Isso se deve ao fato do crescimento da população em cidades, de viagens mais frequentes e mudanças ecológicas, o que já gerou um aumento de 30 vezes nos últimos 50 anos³². Atualmente, não existe um tratamento específico para dengue. A falta de terapias antivirais específicas disponíveis, a evolução rápida e imprevisível das cepas de vírus dentro dos quatro sorotipos da dengue e seus genótipos, a ausência de um modelo animal preciso que imite a patogênese da infecção pelo vírus da dengue em humanos, combinado com uma clara falta de conhecimento sobre os principais fatores de risco de desfecho grave, além do dilema ético enfrentado quanto ao uso de animais em pesquisas, torna o desenvolvimento de vacinas eficazes um desafio social e econômico para a saúde pública no Brasil^{2,29}.

Segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), idealmente, a vacina desenvolvida contra a dengue deve ter eficácia contra os quatro sorotipos,



DENGUE

4



administração em dose única, imunidade a longo prazo e não produzir efeitos adversos graves ³³.

A vacina lançada para comercialização no Brasil é uma vacina tetravalente, recombinante, de vírus vivo quimérico da dengue, denominada CYD-TDV, desenvolvida pela Sanofi Pasteur e comercializada com o nome Dengvaxia®. Ensaios clínicos envolvendo CYD-TDV foram conduzidos ao longo das fases de seu desenvolvimento em vários países e em diferentes continentes. No entanto, os resultados dos estudos mostraram baixa eficácia contra dengue sintomática, especialmente contra os sorotipos 1 e 2. Espera-se, dessa forma, um impacto limitado do uso da vacina CYD-TDV como estratégia de prevenção primária para a doença ^{29, 34}.

Este contexto geral expressa uma necessidade crescente de otimizar as estratégias atuais dentro de abordagens integradas, reforçar as ações preventivas e adequar a gestão em saúde a fim de conter os avanços da doença, evitar surtos futuros e prevenir formas graves da dengue ^{27, 33}.

A dengue, assim como outras doenças infecciosas, é sensível ao clima, e esse é o fator chave atuante para os padrões espaçotemporais de infecções, relacionados

a mudanças sazonais, ano a ano e de longo prazo nas populações em risco. Assim, a adequação ambiental para presença de mosquitos e transmissão de vírus é uma das informações mais importantes para os tomadores de decisão no setor saúde, que podem ser combinadas com modelos de doenças para melhorar o planejamento de saúde sensível ao clima e o direcionamento de recursos ^{26, 32}.

Segundo essa premissa, foi construído um sistema de monitoramento e previsão de última geração, denominado 'Ae D E s - b o r n e d i s e a s e s ' e A M B I E N T A L s u i t a b i l i t y (Ae DES). Foram utilizados modelos ento-epidemiológico calibrados, modelos climáticos e observações de temperatura para a América do Norte, América Central, norte da América do Sul e Caribe, com base em trabalhos anteriores realizado em colaboração com a (OPAS) / (OMS). A abordagem geral visa integrar com sucesso as interações entre humanos, vírus, vetores e o meio ambiente, tornando-se um sistema muito complexo de previsão, em particular porque muitas dessas interações ainda não são bem compreendidas. Uma alternativa é identificar um preditor (variável para monitorar e prever), o que permite que os tomadores de decisão tomem ações oportunas para evitar futuras epidemias e



DENGUE

4



pandemias das doenças monitoradas, incluindo a dengue^{26, 32}.

Além disso, visando combater os problemas de um sistema de gestão da dengue esgotado, por meio do uso de novas tecnologias, em 2015, um sistema participativo móvel para vigilância da dengue chamado Mo-Buzz foi desenvolvido e lançado em Colombo, Sri Lanka. Duas versões do aplicativo foram desenvolvidas. A primeira para uso por inspetores de saúde pública (PHIs) para digitalizar o preenchimento de formulários e o registro de informações de visitas ao local e rastrear surtos de dengue em um mapa de pontos de acesso da dengue em tempo real usando a tecnologia do sistema de posicionamento global e a segunda, para uso do público em geral. Este sistema usa mapeamento dinâmico para auxiliar educar e informar o público em geral sobre regiões de surto em potencial e permitir que eles relatem sintomas de dengue e postem fotos de criadouros do mosquito da dengue, que são automaticamente enviadas às autoridades de saúde^{30, 35}.

Mo-Buzz é um dos vários sistemas de vigilância baseados nas comunidades projetadas para envolver o público na notificação de atividades e síndromes do mosquito consistentes com doenças

transmitidas pelo *Aedes*. Outros sistemas incluem Kidenga, que tem como alvo a região da fronteira Estados Unidos-México, SaludBoricua em Porto Rico e Dengue Na Web no Brasil. Esses sistemas diferem em sua abordagem de engajamento e coleta de dados, mas todos compartilham o objetivo comum de detectar e informar o público sobre a transmissão da dengue^{30, 35}.

Dengue Na Web é distinguido como o primeiro sistema síndromico baseado na comunidade projetado para rastrear uma síndrome não semelhante à influenza usado em Salvador, Bahia, Brasil. Os indivíduos são descritos como suspeitos de dengue, outros sintomas, nenhum sintoma ou nenhum relato. Informações gerais sobre a dengue, seus sintomas e sua prevenção também estão incluídos como conteúdo da web. Informações mínimas são apresentadas na página da Web, mas links para informações de saúde pública de organizações como a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) fornecem informações gerais aos usuários sobre as doenças sob vigilância^{30, 35}.

Esses aplicativos por meio de Intervenções móveis e de mídia social, tem como objetivos gerais: a detecção de transmissão potencial, educação do público sobre a doença e medidas de controle do vetor e



DENGUE

4



educação para os médicos. Desempenham papel maior na formação de percepções de risco e no gerenciamento de surtos sazonais e esporádicos de doenças infecciosas na Ásia e em todo o mundo^{26, 32}.

REFERÊNCIAS

1. Messina, J. P., Brady, O. J., Scott, T. W., et al (2014). Global spread of dengue virus types: mapping the 70-year history. *Trends in microbiology*, 22(3), 138–146.
2. Bos S, Gadea G, Despres P. Dengue: uma ameaça crescente que exige o desenvolvimento de vacinas para a prevenção de doenças. *Pathog Glob Health*. 2018; 112 (6): 294-305. doi: 10.1080 / 20477724.2018.1514136
3. Ministério da Saúde. Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico. 5a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
4. DIAS L. B. et al. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. Medicina (Ribeirão Preto) 2010.
5. LOPES, N. et al. Características gerais e epidemiológicas dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2014
6. Organización Panamericana de la Salud. Number of reported cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion) [monograph on the Internet]. Washington (DC): OPS; 2004 [cited 2004 Feb. 3].
7. World Health Organization. Executive committee of the directing council the regional committee Pan American World Health 120th Meeting CE120/ 21. Geneva: WHO; 1997.
8. Siqueira Jr JB, Martelli CM, Coelho GM, Símplicio ACR, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11 (1): 48 - 53.
9. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dados e indicadores selecionados. Coordenação: Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2003. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
10. Silva Jr JB, Siqueira Jr JB, Coelho GE, Vilarinhos PT, Pimenta Jr FG. Dengue in Brazil: current situation and control activities. *Epidemiological Bulletin* 2002; 23 (1): 3-6.
11. Fundação Nacional de Saúde. Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue. Brasília: Funasa; 2001.
12. Fundação Nacional de Saúde. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil 1980-1998. Boletim Eletrônico Epidemiológico Edição Especial. Brasília: Funasa; 1999.13. Teixeira MG, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiologia e medidas de prevenção da dengue. *Informe Epidemiológico do SUS* 1999; 8 (4): 5-33.
13. Nogueira RM, Miagostovich MP, Lampe E, Schatzmayr HG. Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1990; 85 f): 253.
14. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Filippis AMB, Pereira MAS, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2001;96 (7):925-926.
15. Tauil PL. Urbanização e ecologia da dengue. *Cadernos de Saúde Pública* 2001;17 (S upl): 99-102
16. Martinez EM. Dengue hemorrágico en niños. Habana: Ed. José Martí; 1990.
17. Pimenta Jr FG. Desenvolvimento e validação de um instrumento para avaliar o Programa Nacional de Controle da Dengue no âmbito municipal [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
18. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema FAD – PNCD, 2005. Brasília: Ministério da Saúde.
19. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dados e indicadores selecionados. Coordenação: Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2003. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
20. Huber K, Luu Le L, Tran Huu H, Tran Khan T, Rodhain F, Failloux AB. *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (L., 1762) (Diptera: Culicidae) le principal vecteur des virus de la dengue au Vietnam: écologie, structure génétique, compétence vectorielle et résistance aux insecticides. *Annales Societé Entomologique France* 2000; 36 f): 109-120.
21. Reinert JF, Harbach RE, Kitching IJ. Phylogeny and classification of *Aedini* (Diptera: Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zoological Journal of the Linnean Society* 2004; 142: 289–368.
22. Fundação Nacional de Saúde. Dengue – Instruções para pessoal de combate ao vetor. Brasília: Funasa; 2001.
23. Löwy I. Yellow fever in Rio de Janeiro and the Pasteur Institute Mission (1901-1905): the



DENGUE

4



- transfer of science to periphery. *History of Medicine* 1990; 34: 144-163.
24. Donalísio MR. O dengue no espaço habitado. São Paulo: Hucitec: 1999.
 25. Löwy I. Representing and intervening in public health: viruses, mosquitoes and Rockefeller Foundation experts in Brazil. *História, Ciências, Saúde Manguinhos* 1999; 5 (3): 647-677.
 26. Soper FL. The 1964 status of *Aedes aegypti* eradication and yellow fever in the Americas. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 1965;14 (6): 887-891.
 27. https://mosquito.saude.es.gov.br/Media/dengue/Arquivos/Guia_Vigilancia.pdf
 28. Franco O. Reinfestação do Pará por *Aedes aegypti*. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais* 1969; 21 (4): 729-731.
 29. Fundação Nacional de Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). Brasília: Funasa; 2002.
 30. Nobre A, Antezana D, Taulil PL. Febre Amarela e Dengue no Brasil: epidemiologia e controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1994; 27 (Supl. III): 59-66.
 31. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Diretrizes do Programa de Controle da Febre Amarela e Dengue no Brasil. Brasília: Sucam; 1980.
 32. Muñoz, Á G et al. “AeDES: um sistema de monitoramento e previsão de última geração para adequação ambiental da transmissão de doenças transmitidas pelo *Aedes*.” *Relatórios científicos* vol. 10,1 12640. 28 Jul. 2020, doi: 10.1038 / s41598-020-69625-4
 33. Manigat R, Wallet F, André JC. From past to better public health programme planning for possible future global threats: case studies applied to infection control. *Ann Ist Super Sanita.* 2010;46(3):228-235. doi:10.4415/ANN_10_03_02
 34. Da Silveira LTC, Tura B, Santos M. Revisão sistemática da eficácia da vacina contra a dengue. *BMC Infect Dis.* 2019; 19 (1): 750. Publicado em 28 de agosto de 2019. doi: 10.1186 / s12879-019-4369-5
 35. Lwin MO, Jayasundar K, Sheldenkar A, et al. Lessons From the Implementation of Mo-Buzz, a Mobile Pandemic Surveillance System for Dengue. *JMIR Public Health Surveill.* 2017;3(4):e65. Published 2017 Oct 2. doi:10.2196/publichealth.7376



EBOLA

5



Nathália Barboza da Costa¹,
Isadora dos Santos Teixeira¹,
Pollyanna da Silva Martin¹,
Sabrina Silva Saraiva Mangolin¹

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

1. INTRODUÇÃO

O Ebola é uma das doenças virais mais letais em que desde 1976 desafia as tentativas de especialistas compreenderem sua epidemiologia, fisiopatologia, patogênese, tratamento e prevenções ideais. Sua maior epidemia ocorreu na África Ocidental entre 2013-2015 oferecendo novas oportunidades para entender e buscar formas de como reduzir sua mortalidade no futuro¹.

Conhecida anteriormente como Febre Hemorrágica do Ebola, a Doença do Vírus Ebola é uma zoonose de alta letalidade, que afeta humanos e outros primatas, incluindo macacos, gorilas e chimpanzés. É provocada pelo gênero Ebolavírus, membro da família Filoviridae, juntamente com o gênero Marburgvírus, os quais divergiram de um ancestral comum a milhares de anos².

Até o momento, já foram descritas cinco subespécies do vírus Ebola que são vírus Ebola (Zaire Ebolavirus - EBOV), vírus Sudão (SUDV), vírus TaiForest (TAFV), vírus Bundibuyo (BDBV) e vírus Reston (RESTV), sendo que os três primeiros afetam os humanos e o último somente primatas não humanos². Sabe-se que o Zaire Ebolavírus é o que apresenta a maior letalidade, sendo este o causador da importante epidemia ocorrida em 2013.

A transmissão do vírus ebola ocorre principalmente de pessoa para pessoa quem têm contato com fluidos corporais infectados ou de cadáveres infectados tornando seu potencial endêmico mais acentuado. Em 2013 na África Ocidental, houve mais de 28 mil casos confirmados e 11 mil mortes registradas tendo um impacto econômico paralisante na região³.

Diante dessa significativa epidemia, será relatado nesse artigo mais sobre a história, evolução da epidemia ao longo dos anos, a fisiopatologia, repercussões mundiais e possível pós pandemia ao longo do artigo.

2. HISTÓRIA

A primeira vez em que a febre hemorrágica foi descrita foi em 1976, na Alemanha.

Após ter contato com macacos africanos



EBOLA

5



(*Cercopithecus aethiops*), importados da Uganda, cientistas adoeceram. Paralelamente, outros dois laboratórios que também receberam macacos vindos da África - um em Frankfurt e outro em Belgrado - relataram que seus funcionários ficaram doentes após terem contato com os animais para produção de vacinas. Ao final, 37 pessoas, entre trabalhadores e seus contactantes, foram infectados e manifestaram sintomas e quase 25% das pessoas morreram³. Os pacientes apresentaram febre, vômitos, diarreia, sangramento e choque circulatório e, após isolar o vírus, cientistas alemães identificaram que o causador foi um vírus da família Filoviridae, o Marburgvírus⁵.

Em junho de 1976, na cidade de Nzara (Sudão) e arredores, um homem que trabalhava em uma fábrica de algodão apresentou quadro de cefaleia, febre e angina⁶. Após alguns dias, seu quadro evoluiu com sangramentos na cavidade bucal e nasal, evoluindo a óbito. Diante do quadro apresentado, foram feitas análises nas pessoas que tiveram contato próximo com o homem infectado e verificou-se que diversas pessoas também haviam contraído a doença. As pessoas infectadas apresentaram sintomas semelhantes aos do

paciente índice, incluindo artralgias, mialgias, diarreia, vômitos, dor no tórax e na garganta e erupção cutânea, além das complicações hemorrágicas. Ao todo, foram registrados 284 casos e mais de 50% de taxa de mortalidade. A epidemia durou 5 meses⁶. Análises histopatológicas e testes de imunofluorescência foram feitos nos pacientes sobreviventes, a OMS isolou anticorpos e encontrou um vírus da família Filoviridae, semelhante ao que havia causado os casos em 1967, o então conhecido atualmente como Ebolavírus do Sudão⁶.

Ainda em 1976, iniciou-se a segunda epidemia causada pelo vírus Ebola, em Zaire (atual República Democrática do Congo), próxima ao Rio Ebola, o que deu nome ao vírus. Um paciente deu entrada na clínica ambulatorial do Yambuku Mission Hospital (YMH) para tratamento para Malária recebendo cloroquina injetável e, 5 dias após, apresentou sintomas, em 1º de setembro. Cerca de uma semana depois, vários outros pacientes que também receberam injeções no YMH também começaram a apresentar sintomas sugestivos de Febre Hemorrágica do vírus Ebola⁷. Vários funcionários que trabalhavam no hospital contraíram a



EBOLA

5



doença e morreram e identificou -se que o YMH não fazia a esterilização correta das seringas e agulhas utilizadas nos pacientes⁷. A epidemia foi rapidamente controlada com o fechamento das instalações do hospital YMH e isolamento dos pacientes infectados, além de extensas investigações de possíveis casos em diversas aldeias ao redor e das medidas de extrema segurança para atendimento dos pacientes pelas equipes de saúde. Confirmou-se sorologicamente que o agente causador era um vírus também semelhante ao Marburgvírus, porém com algumas particularidades, o Zaire Ebolavírus. Em 24 de outubro de 1976 o surto havia se encerrado, registrando 318 casos e apenas 38 sobreviventes, resultando em uma taxa de mortalidade de 88%⁷.

Em 2000, em Gulu, distrito da Uganda, houve outro surto causado por Ebolavírus, com manifestação pelos infectados, dos sintomas clássicos da febre hemorrágica. Esse surto logo acometeu a população de uma vila próxima à cidade e também as cidades próximas Mbarara e Masindi. A pandemia durou até 16 de janeiro de 2001, com um total de 425 casos e 224 mortes por todo o país. As medidas de intervenções de

saúde pública foram maciças, o que possibilitou o controle da transmissão⁸.

Também na Uganda, em novembro de 2007, nos distritos de Kiky e Bundib ugyo foi descoberta mais uma subsespécie do vírus Ebola, o Bundigyo, responsável por uma epidemia que infectou 116 pessoas e causa 30 mortes⁹. As outras duas espécies de Ebolavírus, Reston e TaiForest, foram descobertas respectivamente em 1989 e 1994, sendo que o vírus Reston não infecta humanos, somente foi isolado em macacos vindo das Filipinas¹⁰ e o vírus TaiFlorest provocou somente um caso não letal em um etnólogo ao fazer uma autópsia em um chimpanzé, na Costa do Marfim¹¹.

Cerca de 20 surtos de Ebolavírus foram descritas desde sua descoberta até a grande epidemia de 2013, quase todas causadas pelo Ebolavírus do Zaire e do Sudão, conforme mostra na Tabela 1.

Tabela 1 – Número de casos, mortes e taxa de letalidade de Ebola entre 1976 e 2012:

Ano	País	Espécie	Casos	Taxa de mortalidade (%)
1976	Sudão	Ebolavírus do Sudão	284	53
1976	RDC	Zaire Ebolavírus	318	88



EBOLA

5



1977	RDC	Zaire Ebolavírus	1	100
1979	Sudão	Ebolavírus do Sudão	34	65
1994	Costa do Marfim	TaiForest	1	0
1994	Gabão	Zaire Ebolavírus	51	61
1995	RDC	Zaire Ebolavírus	315	81
1996	Rússia	Zaire Ebolavírus	1	100
1996	África do Sul	Zaire Ebolavírus	2	50
1996	Gabão	Zaire Ebolavírus	60	75
1996	Gabão	Zaire Ebolavírus	31	68
2000	Uganda	Ebolavírus do Sudão	425	53
2001	RDC	Zaire Ebolavírus	54	75
2001	Gabão	Zaire Ebolavírus	65	81
2003	RDC	Zaire Ebolavírus	178	88
2004	Rússia	Zaire Ebolavírus	1	100
2004	Sudão	Ebolavírus do Sudão	17	41
2005	RDC	Zaire Ebolavírus	12	83
2007	Uganda	Bundibugyo ebolavírus	131	32
2008	RDC	Zaire Ebolavírus	32	47
2011	Uganda	Ebolavírus do Sudão	1	100
2012	Uganda	Ebolavírus do Sudão	6	50
2012	DRC	Bundibugyo ebolavirus	38	34
2012	Uganda	Ebolavírus do Sudão	11	36

Disponível em:

https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvhf%2Febola%2Foutbreaks%2Fhistory%2Fchronology.html

Legenda: DRC= República Democrática do Congo

3. EVOLUÇÃO

A grande epidemia de Ebola deste século começou a ser identificada em 24 de janeiro de 2014, quando as autoridades distritais de saúde foram informadas sobre cinco casos de diarreias atípicas, em uma na vila de Meliandou, Guiné¹². O caso índice identificado foi um bebê de 18 meses em dezembro de 2013, que apresentou diarreia, febre e vômitos. Acredita-se que tenha se contaminado através do contato com animais silvestres, especialmente morcegos. O vírus se disseminou na aldeia em que o menino vivia através dele e seus familiares e as pessoas com as quais mantinham contato, com dezenas de pessoas infectadas e mortas¹³. Essa epidemia tornou-se mundialmente reconhecida não somente por sua duração e magnitude, mas também por ter sido o primeiro surto de Ebola que ocorreu na África Ocidental¹².

Em 1º de fevereiro de 2014, o Ebola chegou a Conakry, a capital da Guiné, por meio de



um familiar do caso índice, que morreu 4 dias depois, mas nessa época havia iniciado várias cadeias de transmissão¹³. Como não havia suspeita de Ebola, o homem recebeu tratamento no hospital sem as devidas medidas de proteção. Com o passar do mês, os casos se espalharam para Macenta, Baladou, Nzerekore e Farako, bem como para várias aldeias e cidades ao longo das rotas para esses destinos¹³. O primeiro alerta do Ministério da Saúde de Guiné foi emitido em 13 de março de 2014. Diante dessa informação a OMS abriu

uma investigação sob suspeita de febre de Lassa nos principais locais que haviam pessoas infectadas, identificando que o epicentro seria a cidade de Gueckedou¹³.

Durante o mês de maio/2014, a epidemia ultrapassou as fronteiras da Guiné e chegou na fronteira de Serra Leoa, nos distritos de Kenema e Kailahun, e em junho registrou-se os primeiros casos em Lofa, Libéria¹⁴. Esses distritos foram localizados como sendo os mais afetados pela epidemia, e apesar da rápida disseminação do vírus, nem todos os distritos desses países foram afetados. Dados mostram que, dos 67 distritos dos três países, somente 64% apresentaram um ou mais casos confirmados e cerca de 90% de todos os casos foram notificados em apenas 14 distritos. Acredita-se que a alta interconexão e o grande tráfego de pessoas entre as rodovias das fronteiras foi o que

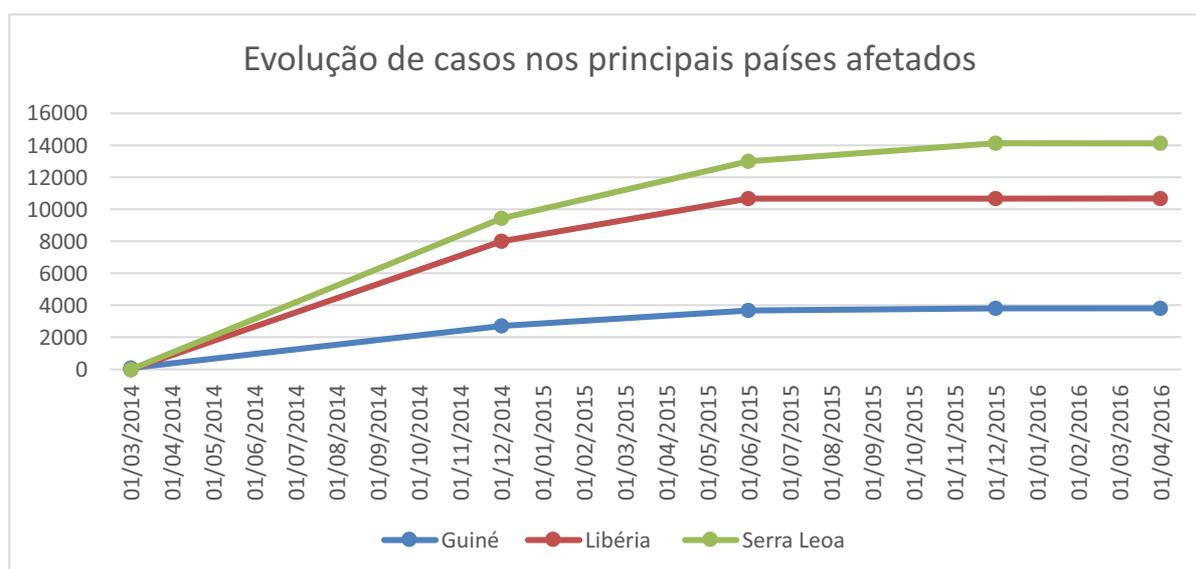


Figura 1 . Gráfico da evolução de casos nos principais países afetados. Disponível em: https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/case-counts.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvhf%2Febola%2Foutbreaks%2F2014-west-africa%2Fcase-counts.html



EBOLA

5



influenciou de forma maciça a transmissão do vírus, além dos fracos sistemas de vigilância epidemiológica e fráglil infraestruturas de saúde pública local^{14,17}.

A transmissão do vírus começou a crescer exponencialmente na Guiné, Libéria e Serra Leoa entre os meses de julho e setembro/2014 e logo chamou atenção das entidades internacionais. Em 8 de agosto de 2014 a OMS declarou o surto como uma Emergência Internacional de Saúde Pública¹⁴. Quarenta dias após, já havia o registro de 5000 casos, dos quais 50% morreram¹⁵.

Em 30 de setembro de 2014 uma enfermeira que tratou um paciente com Ebola que foi transferido da África Ocidental para a Espanha infectou -se, porém, nenhum de seus contactantes foram infectados¹⁶. Em 19 de setembro de 2014 um liberiano viajou para Dallas -EUA e poucos dias depois apresentou sintomas respiratórios, recebendo assistência médica em 25 de setembro no do Texas Health Presbyterian Hospital. Três dias depois retornou ao hospital apresentando piora do quadro, sendo diagnosticado com EBOV. O paciente faleceu em 8 de outubro, mas antes provocou a disseminação do vírus. Duas das enfermeiras que prestaram atendimento ao

paciente infectado ficaram doentes e testaram positivo para EBOV, mas com boa evolução¹⁶. Durante essa epidemia, a EBOV se espalhou para sete países: Itália, Mali, Nigéria, Senegal, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos¹⁷.

No final de 2014 a epidemia atingiu seu pico e em 2015 começou a reduzir progressivamente por meio da adoção de medidas de proteção sanitárias adotadas pelas entidades governamentais. Um estudo feito com 3.343 casos confirmados e 667 casos suspeitos registrados nos países mais afetados mostrou que a maioria dos pacientes tinham entre 15 e 44 anos de idade, e a taxa de letalidade estimada em pacientes infectados com manifestações clássicas foi 70%¹⁴.

O fim de um surto de Ebola apenas é declarado oficialmente após o término de 42 dias sem nenhum novo caso confirmado¹⁸. Sendo assim, em maio de 2015, a Libéria foi declarada livre da epidemia pela primeira vez, porém, surgiram novos casos e por diversas vezes essa declaração foi postergada, até que em 1º de junho de 2016, obteve a declaração oficial de que estava livre da epidemia. Na Guiné aconteceu o mesmo e o país tornou-se livre da epidemia também em junho de 2016¹⁷.



EBOLA

5



A Serra Leoa, por sua vez, foi declarada livre inicialmente em novembro de 2015, mas novos casos foram encontrados e tratados e somente em 17 de março de 2016 obteve finalmente a declaração de liberdade contra o vírus. A epidemia encerrou-se com 28.652 casos confirmados e 11.323 mortes, conforme demonstrado na Tabela 2¹⁷.

Tabela 2 – número total de casos e mortes em casa país em março 2016

País	Total de casos	Total de mortes
Itália	1	0
Senegal	1	0
Espanha	1	0
Reino Unido	1	0
Estados Unidos	4	1
Mali	8	6
Nigéria	20	8
Guiné	3814	2544
Libéria	10678	4810
Serra Leoa	14124	3956

Disponível em:

<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html>

4. FISIOPATOLOGIA

Os vírus da família Filoviridae estão dentro da ordem Mononegavirales, que são caracterizados por serem vírus de RNA encapsulados de fita simples e sentido negativo, ou seja, para que os genes codificados dentro da célula possam ser lidos e produzirem o RNA mensageiro primeiro deve ser feito a conversão de polarização do vírus para o sentido positivo⁴.

Acredita-se que o vírus seja mais comumente transmitido através do contato da mucosa, conjuntiva ou por lesões percutâneas com as secreções de pacientes infectados². Ainda não há uma confirmação, mas ao que tudo indica os casos índices humanos dos surtos relatados de EBOV estão ligados com a exposição a animais selvagens, como em caças ou exposição de carcaças em florestas, principalmente morcegos¹⁹. O período de incubação relatado é de 2 a 21 dias e as pessoas infectadas podem transmitir o vírus durante a febre e nos estágios mais avançados, bem como após a morte²⁰.

Para que a replicação do vírus seja feita é necessário a ligação à membrana de uma célula através de receptores específicos que permitem essa fusão de



EBOLA

5



membranas, essa ligação é feita pela capsula externa do vibrião². As evidências indicam que essa fusão do vírus com a membrana da célula ocorre através da Glicoproteína 2².

O genoma do vírus codifica sete genes distintos que expressam pelo menos nove proteínas conhecidas (Figura 2): glicoproteína (GP), glicoproteína solúvel (sGP), GP solúvel pequeno (ssGP), nucleoproteína (NP), cofator de polimerase (VP35), proteína de matriz (VP40), ativador de transcrição (VP30), proteína de matriz secundária (VP24) e RNA polimerase dependente de RNA (L)¹⁹. Quando o vírus adentra no interior celular seu RNA viral e todas essas proteínas são liberadas no citoplasma².

O EBOV tem predileção por células apresentadoras de antígenos (APCs), as A família IFN tipo I é uma família de citocinas multigênicas que codificam uma série de subtipos homólogos de IFN- α , um único IFN- β , entre outros¹⁷. Os IFN -I possuem muitos efeitos nas células da imunidade inata e da imunidade adaptativa contra as infecções pelo vírus Ebola¹⁹. Um dos mecanismos pelos quais esse vírus ataca tão drasticamente o organismo é através da

células dendríticas e macrófagos, que possuem extrema importância para a imunidade inata e adquirida¹⁹. Acredita-se que por isso a mucosa é a porta de entrada da infecção pois há uma grande quantidade dessas células. Porém, o vírus também infecta outros tipos celulares².

Os sinais e sintomas que a doença manifesta está fortemente associada com as mortes e as disfunções celulares que o vírus provoca, além do enfraquecimento do sistema imunológico em converter a infecção. Uma série de mecanismos são postulados para explicar a patogênese dessa doença, como a inibição do interferon I (IFN), a desregulação da rede de citocinas e quimionas e o comprometimento funcional das células dendríticas e NK¹⁹

neutralização dos efeitos protetores de IFN- α e IFN- β ¹⁹.

O cofator de polimerase (VP35) é capaz de suprimir a produção de IFN - β ^{21,22}. Além disso, a proteína de matriz secundária (VP24) interrompe o INF tipo I e bloqueia a sinalização do INF tipo II, responsável pela transcrição de gene antivirais²³. Ou seja, o vírus Ebola causa

diversos prejuízos ao organismo pois ele é capaz de enfraquecer de forma maciça o sistema imune. As proteínas VP24 e VP35 também prejudicam a diferenciação das DCs devido à expressão exacerbada de citocinas e quimiocinas²⁴. Esse bloqueio na diferenciação das DCs impede a ativação de leucócitos, além de impedir a formação de citocinas e consequentemente impedir o recrutamento de células B, T e NK, e portanto, diminuem a disponibilidade de células que podem responder contra a infecção viral¹⁹.

Ademais, a GP (glicoproteína) é eliminada nas células que já foram infectadas e isso ativa as células dendríticas e os macrófagos que ainda não foram infectados, aumentando ainda mais a liberação de citocinas anti-inflamatórias, alterando a função orgânica e a permeabilidade vascular²⁵. Ocorre também uma inflamação sistêmica anormal nos pequenos vasos, que pode progredir ainda para um processo desenfreado de deposição de fibrina, agregação plaquetária e outros distúrbios vasculares^{26,27}.

A doença pode ser dividida em três fases, conforme exemplificado pela figura 3A: primeira fase geralmente apresenta -se com alguns dias de febre, dor de cabeça e mialgia; na segunda fase há diarreia e vômitos, desconforto abdominal e intensa desidratação. A última fase da doença é o momento em que há uma chuva de citocinas, e consequentemente, graves comprometimentos de vários órgãos e do metabolismo em geral, convulsão e até morte, isso tudo por volta do 16º dia após o surgimento dos sintomas¹⁹.

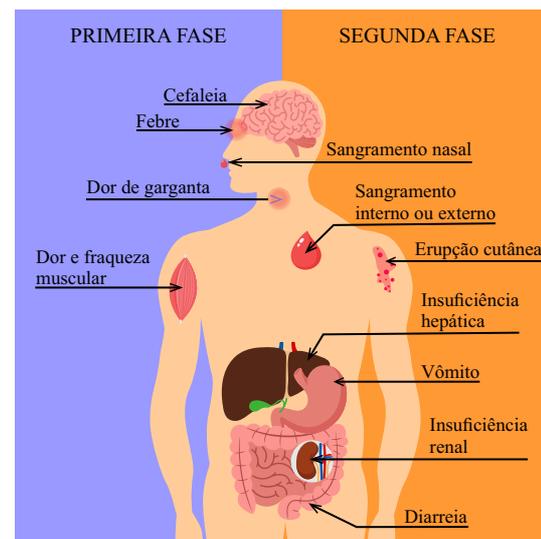


Figura 2: manifestações nas primeiras fases da infecção por EBOV. Fonte: Furuyama Wakako, Marzi Andrea. Ebola Virus: Pathogenesis and Countermeasure Development. The Annual Review of Virology. 2019. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annu-rev-virology-092818-015708#article-denial>



EBOLA

5



5. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

Durante 40 anos da identificação do Vírus Ebola, epidemias periódicas vinham ocorrendo na África Central. Em setembro de 2014, foi criada a primeira missão sanitária de urgência pelo Secretário Geral da Organização das Nações Unidas (ONU) chamada “Missão das Nações Unidas para a Ação de Urgência Contra o Ebola (MINAUCE)”. Essa missão colocava a epidemia em um patamar de ameaça à paz e segurança mundiais. Além disso, foi a partir desse ponto que a saúde global passou a ser prioridade não apenas dos ministros da saúde, mas também para os Chefes do Estado²⁸.

Sete casos da doença causada pelo Ebola foram identificados no Ocidente. Quatro casos foram diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA) e os outros casos foram vistos na Espanha, na Itália e no Reino Unido individualmente. Desses casos apresentados, houve apenas um óbito. No Brasil, houve apenas um caso suspeito (não confirmado)²⁸.

A doença do Ebola Vírus ainda é uma crise de saúde pública. Se não fosse a localização remota e rural de seu surto,

uma pandemia de Ebola seria eminente. Medidas tomadas diante da recente pandemia continuam sendo eficazes para a contenção da doença. Contudo, é preciso maior vigilância dos profissionais de saúde na identificação de provável surto²⁹.

REFERÊNCIAS

1. Baseler, L., Chertow, D. S., Johnson, K. M., Feldmann, H., & Morens, D. M. (2017). The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 12(1), 387–418. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100506
2. Murray Michael J., MD, PhD. Ebola Virus Disease: A Review of Its Past and Present. *General Articles*. 2015.
3. D. Malvy, A. K. McElroy, H. de Clerck, A. Günther, J. V. Griensven. Ebola vírus disíase. Elsevier, 2019. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33132-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33132-5).
4. Ministério da Saúde, Acessado em: agosto de 2020. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/ebola>
5. Balter M. On the trail of Ebola and Marburg viruses. *Science*. 2000
6. Bull World Health Organ. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team 1978.
7. Bull World Health Organ. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Bull World Health Organ. Report of a WHO/International Study Team 1978.
8. S. I. Okware F. G. Omaswa S. Zaramba A. Opio J. J. Lutwama J. Kamugisha E. B. Rwaguma P. Kagwa M. Lamunu. An outbreak of Ebola in Uganda. *Tropical Medicine E International Health*. 2002
9. Jonathan S. Towner, Tara K. Sealy, Marina L. et al. Newly Discovered Ebola Virus Associated with Hemorrhagic Fever Outbreak in Uganda. *Plos Pathogens*. 2008.
10. Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, Johnson ED, Ksiazek TG, Hall WC, Peters CJ.



EBOLA

5



- Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet*. 1990
11. B. Le Guenno, P. Formenty, M. Wyers, P. Gounon, F. Walker, Boesch. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *The Lancet*. 1995.
 12. Kaner Jolie, Schaack Sarah. Understanding Ebola: the 2014 epidemic. *Globalization and Health*. 2016
 13. Organização Mundial da Saúde. Origens da epidemia de Ebola de 2014. Nota sobre a epidemia de ebola escrita em janeiro de 2015.
 14. WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *The New England Journal of Medicine*. 2014.
 15. Global Ebola Response Information Centre. Making a Difference. The Global Ebola Response: Outlook 2015. 2015
 16. McCarthy Michael. News Texas healthcare worker is diagnosed with Ebola. *The BMJ*. 2014.
 17. Centers of Disease Control and Prevention. 2014-2016 Ebola Outbreak in West Africa.
 18. Médicos Sem Fronteiras. Acessado em agosto de 2020. Disponível em: <https://www.msf.org.br>
 19. Furuyama Wakako, Marzi Andrea. Ebola Virus: Pathogenesis and Countermeasure Development. *The Annual Review of Virology*. 2019.
 20. Centers of Disease Control and Prevention. Ebola Viral Disease Outbreak — West Africa, 2014. Nota redigida em junho de 2014.
 21. Basler CF, Wang X, Muhlberger E, Volchkov V, Paragas J, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *PNAS*. 2000.
 22. Schumann M, Gantke T, Muhlberger E. Ebola virus VP35 antagonizes PKR activity through its C-terminal interferon inhibitory domain. *J. Virol*. 2009.
 23. Reid SP, Valmas C, Martinez O, Sanchez FM, Basler CF. Ebola virus VP24 proteins inhibit the interaction of NPI-1 subfamily karyopherin α proteins with activated STAT1. *J. Virol*. 2007.
 24. Lubaki NM, Ilinykh P, Pietzsch C, Tigabu B, Freiberg AN, et al. The lack of maturation of Ebola virus-infected dendritic cells results from the cooperative effect of at least two viral domains. *J. Virol*. 2013
 25. Escudero-Perez B, Volchkova VA, Dolnik O, Lawrence P, Volchkov VE. Shed GP of Ebola virus triggers immune activation and increased vascular permeability. *PLOS Pathog*. 2014
 26. Falasca L, Agrati C, Petrosillo N, Di Caro A, Capobianchi MR, et al. Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: focus on cell death. *Cell Death Differ*. 2015.
 27. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock: current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med. Sci. Monit*. 2005
 28. Ventura, Deisy de Freitas Lima. Del Ébola al Zika: las emergências internacionales y las medidas de seguridad de la salud global. *SciELO, Cad. Saúde Pública vol.32 n°4 Rio de Janeiro*, 2016.
 29. Patel, Paula R.; Shah, Sumir U. Ebola Virus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.



FEBRE AMARELA

6



Marina Cavalcante Chini¹,
Tiago Fernandes Cardoso¹,
Maria Júlia Lima Eugenio Dias¹,
Letícia Mendonça¹,
Lucas Rossato Pacheco¹,
Vinícius Rosseto Vieira¹,
Melyssa Paula Maluf¹,
Silvana Regina Perez Orrico²,
Bruna Letícia Buzati Pereira¹

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, São Paulo, Brasil.

1. HISTÓRIA

A febre amarela (FA) constitui a primeira febre viral hemorrágica descrita no mundo e que causou grande temor na sociedade^{1,2,3}.

A doença e o mosquito transmissor vieram da África, junto com os escravos nos navios negreiros, sendo a primeira referência da doença no Brasil descrita na capitania de Pernambuco no século XVII, atingindo posteriormente Salvador. No século XIX, ocorreu a primeira grande epidemia no Rio de Janeiro, após a passagem de um navio americano procedente de Havana, que atracou em Salvador e contaminou portos. A doença levou a importantes restrições quanto ao turismo no Brasil, com navios

sendo impedidos de atracar em portos brasileiros, o que levou também ao comprometimento financeiro do país devido à interferência com a exportação do café. A doença se espalhou pelo interior de São Paulo. Em 1903, o sanitarista Oswaldo Cruz inicia uma batalha na cidade do Rio de Janeiro contra o mosquito *Aedes aegypti*, considerado por ele o principal vetor. Oswaldo Cruz enfrentou a resistência da população quanto às medidas sanitárias, entretanto em 1904 houve redução das mortes e, em 1907, a cidade foi considerada livre da doença. Apesar do retorno da doença em anos posteriores, o último caso de febre amarela urbana foi registrado em 1942^{4,5}.

Na América do Norte, o surto mais notório ocorreu em 1793 na Filadélfia, com 5.000 mortes e o exílio de um terço da população da cidade. Na Europa, cidades como Cádiz (1701), Málaga (1741 e 1783), Barcelona (1821 e 1870), Lisboa (1723 e 1757), Livorno (1804), Marselha (1821), Saint Nazareh (1861), Southampton (1852) e Swansea (1865) sofreram as consequências fatais da febre amarela⁶.

2. EVOLUÇÃO



FEBRE AMARELA

6



A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda, cujo agente etiológico é um vírus RNA pertencente ao gênero *Flavivirus*. É uma doença endêmica, de notificação compulsória no Brasil. Identifica-se um padrão temporal de ocorrência sazonal (dezembro a maio) assim como condições favoráveis como alta densidade de hospedeiros primários e vetores, elevada pluviosidade e baixa cobertura vacinal^{1,7}.

Classificada como uma zoonose – doença animal que atinge os humanos – tem como principal vetor o mosquito-fêmea infectado dos gêneros *Aedes Aegypti* e *Haemagogus*. A transmissão do vírus ocorre basicamente em dois ciclos, o ciclo silvestre e o ciclo urbano; não sendo transmitida de pessoa a pessoa^{1,2,3}.

No ciclo silvestre da Febre Amarela, os primatas não-humanos (macacos) são os principais hospedeiros e amplificadores do vírus, desenvolvendo apenas uma infecção subclínica. Nesse ciclo, o homem é caracterizado como ‘hospedeiro acidental’ ao adentrar em áreas silvestres¹. No Brasil e na maioria dos países da América do Sul, o principal transmissor é o *Haemagogus janthinomys*⁸.

No ciclo urbano, o homem é o único hospedeiro e o mosquito transmissor é do gênero *Aedes aegypti*¹. Nesse ciclo, a transmissão é feita diretamente ao homem, sem necessidade de hospedeiros amplificadores, sendo que o próprio homem infectado e em fase virêmica atua como disseminador do vírus⁸.

No Brasil, atualmente, o ciclo responsável pelos casos de Febre Amarela é o ciclo silvestre. O último caso relacionado ao ciclo urbano foi registrado no país em 1942, após campanhas de vacinação em massa e programas de controle do vetor^{1,9}.

Um terceiro ciclo de transmissão, nomeado Savannah ou ciclo intermediário, foi originalmente descrito na África, embora algumas áreas da América do Sul possam ser incluídas nessa forma de transmissão. Esse ciclo ocorre quando humanos se instalam em áreas na proximidade da savana africana ou da floresta amazônica. Essas áreas são consideradas zonas de emergência, nas quais pode ocorrer a infecção com o vírus transmitido por um mosquito selvagem, podendo levar a pequenas epidemias rurais⁶.

Na América do Sul, em especial no Brasil, os casos de Febre Amarela têm sido documentados principalmente entre

FEBRE AMARELA

6



lenhadores, seringueiros, vaqueiros, garimpeiros, caçadores indígenas, ribeirinhos e nos focos enzoóticos amazônicos, devido à maior exposição ao vírus⁸. Em 2020, o Sul e o Sudeste foram citados pelo Ministério da Saúde do Brasil como estados com aumento da circulação do vírus da febre amarela em macacos, aumentando o risco de transmissão em humanos¹.

A vacinação é a principal estratégia, porém existem outras maneiras de prevenção como aplicação de repelentes contra insetos e utilização de telas/mosquiteiros, evitando o contato com o transmissor. A erradicação do mosquito, por meio da aplicação de larvicidas em recipientes que acumulam água, é muito eficaz. A quimioprofilaxia também é considerada um método de prevenção, sendo muito utilizada em viajantes para regiões endêmicas, sendo que no Reino Unido recomendam os fármacos doxiciclina, mefloquina ou combinação de atovaquona com proguanil^{10,11}.

Diagnóstico precoce e uma ampla rede de vacinação são essenciais para controlar epidemias. A OMS recomenda que regiões endêmicas para a febre amarela (América do Sul e África), possuam ao menos um laboratório nacional para a realização de

exames de sangue para o diagnóstico da doença^{10,11}.

3. FISIOPATOLOGIA

A febre amarela é definida como uma doença aguda, de curta duração e com variada gravidade. O período de incubação do vírus é em média de 3 a 6 dias, podendo atingir até 10 dias, com sintomas semelhantes aos da gripe. Cerca de 40 a 65% dos casos registrados indicam uma infecção assintomática; de 20 a 30% abrangem formas leve e moderadas; 10 a 20% dos pacientes apresentam a forma grave; e, por fim, a forma maligna, que pode levar a óbito, sendo registrada em torno de 5 a 10% dos casos^{8,12}.

A sintomatologia encontrada nas formas leve e moderada da doença são inespecíficas podendo assemelhar-se a doenças infecciosas comuns. Febrícula de início súbito, cefaleia, indisposição e astenia são os principais achados clínicos em casos leves, assemelha-se ao resfriado passageiro e, na maioria dos casos, há recuperação completa. Na forma moderada, além dos sintomas anteriores, observa-se mialgias, artralgias, náuseas e vômitos, cefaleia intensa e duradoura e febre mais elevada; em alguns casos, sinal de Faget –

FEBRE AMARELA

6



bradicardia acompanhada de febre elevada^{1,8}. Na forma grave, o quadro clínico caracteriza-se por febre elevada de início abrupto e cefaleia intensa, sinal de Faget evidente, dores musculares generalizadas, icterícia franca, albuminúria persistente e oligúria, hematêmese e sangramento uterino são comuns^{8,12}.

Os três sintomas clássicos: hematêmese, icterícia e oligúria/anúria, que indicam a falência hepato-renal, estão presentes na forma maligna. O quadro do paciente evolui em dois períodos, o infeccioso e o toxêmico, acompanhados de um período de remissão. O período infeccioso ou prodrômico apresenta-se com início abrupto, febre elevada, cefaleia holocraniana, dores musculares generalizadas, náuseas, vômitos e tonturas (2 a 3 dias). Em seguida, há o período de remissão que registra uma melhora na sintomatologia e sensação de cura (1 a 2 dias). Por fim, o vírus não é mais encontrado no sangue circulante, mas sim no fígado, baço, linfonodos e coração, dando início ao período toxêmico, caracterizado por náuseas intensas, com evolução para hematêmese e hemorragias do tegumento, das gengivas e do ouvido. Icterícia intensa e níveis séricos de bilirrubina muito elevados definem um mal prognóstico, com óbito entre o 7º e 10º dia,

devido à falência hepato-renal ou às hemorragias incontroláveis^{1,3,8,12,13}.

4. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

A febre amarela tem sido responsável por epidemias urbanas que devastam populações dos continentes sul-americano e africano desde o século XVII. Devido à transmissão por vetores, presentes em áreas tropicais e subtropicais, as áreas endêmicas têm se limitado a esses continentes¹⁴. A doença afeta até 200.000 pessoas anualmente em regiões tropicais da África e América do Sul. Entretanto, isso não significa que outros continentes nunca tenham se deparado com casos da doença e com a probabilidade de surtos em locais não endêmicos. Nesse cenário, casos de febre amarela já foram detectados por todo o planeta em diferentes situações, causas e frequência¹⁵.

Na América do Sul, o Brasil é o principal país endêmico. O último surto de febre amarela urbana no Brasil ocorreu em 1942, não havendo mais relatos desse ciclo após uma campanha massiva de vacinação e programas de controle de vetores^{15,16}. No entanto, o ciclo silvestre persistiu na região tropical brasileira e a infecção humana continuou a ocorrer. Entre 1980 e 2004, 662



FEBRE AMARELA

6



casos esporádicos de febre amarela silvestre foram confirmados no Brasil, com taxa de mortalidade de 51%. Durante surtos ocorridos entre 2000 e 2009, foram diagnosticados casos nas regiões sul e sudeste, com risco de estabelecimento de um ciclo urbano em cidades como São Paulo e Rio de Janeiro⁹.

Relatos mais recentes na América do Sul ocorreram nos últimos anos. Em 2015, 73 casos foram notificados à OMS, sendo que 9 ocorreram no Brasil - 5 deles fatais - e 64 no Peru²¹. No período de julho de 2017 a fevereiro de 2018, foram notificados 3481 casos no Brasil e, durante os períodos 2016-2018, casos de febre amarela foram relatados no Peru, Colômbia, Bolívia, Equador, Guiana Francesa e Suriname, revelando a circulação da febre amarela para além da epidemia brasileira¹⁵.

Na África está a maioria dos países considerados endêmicos, sendo que 27 foram classificados com alto risco de transmissão de febre amarela. Um surto em Gâmbia, em 1979, com cerca de 5000 a 8000 casos, levou o país a ser o primeiro a incluir a vacina de contra febre amarela na rotina do programa de imunização¹⁷. Em 2013, foram estimados 130.000 casos da doença no continente africano, com cerca

de 78.000 pessoas mortas¹⁸. Apesar dos surtos em vários países, o de Angola e República Democrática do Congo, no ano de 2016, apresentou um grande impacto. Tendo se iniciado em Angola, em março de 2016, o surto se espalhou para a República Democrática do Congo (RDC) levando a comunidade internacional a responder com campanhas de vacinação em massa, sendo que mais de 30 milhões de doses de vacina foram administradas em ambos os países, rapidamente esgotando o estoque de vacinas de emergência da OMS^{6,18}.

Em 2016, casos de febre amarela foram identificados simultaneamente em regiões vizinhas a Angola e RDC, como Uganda. Mais recentemente (setembro a dezembro de 2018) foi notificado um grande surto da doença na Nigéria, resultando em uma campanha de vacinação reativa, com quase 1,5 milhão de doses administradas⁶.

O surto de 2016 teve repercussões em outros continentes. Nesse ano, 11 trabalhadores retornando de Angola para a China foram diagnosticados com febre amarela; apesar disso a transmissão secundária não ocorreu¹⁹. Nenhum caso de febre amarela havia sido anteriormente relatado na Ásia; a doença nunca se estabeleceu no continente, apesar deste

FEBRE AMARELA

6



possuir áreas de clima tropical com condições adequadas para vetores e hospedeiros. As razões para isso não são bem compreendidas, portanto, é difícil avaliar a probabilidade da doença se estabelecer na Ásia em um futuro próximo²⁰.

Na América do Norte e na Europa, a possibilidade de surto de febre amarela é limitada a poucas regiões, devido à distribuição atual dos vetores responsáveis pela transmissão. De 1970 a 2013, um total de 10 casos de febre amarela foram relatados em pacientes não vacinados, dos Estados Unidos e da Europa, que viajaram para a África Ocidental (5 casos) ou América do Sul (5 casos), sendo que 8 (80%) evoluíram para óbito¹⁸. Atualmente, a probabilidade de transmissão local de febre amarela no continente europeu é considerada muito baixa, devido ao fato que o *Aedes aegypti*, principal vetor do vírus da febre amarela em ambientes urbanos, está ausente na Europa continental¹⁶. Por outro lado, países do círculo do Pacífico precisam estar alertas, pelo fato de possuírem condições extremamente favoráveis para a disseminação do vírus, embora a doença nunca tenha sido detectada. Considerada uma área altamente endêmica para a

dengue, com relatos também de casos de zika e chikungunya, demonstrando a ampla distribuição do vetor, a disseminação da febre amarela não pode ser descartada²¹.

4.1. Impacto socioeconômico e ambiental

A febre amarela impôs, e ainda impõe, um impacto socioeconômico e ambiental de variadas proporções, dependendo da região afetada. Em virtude dos diferentes ciclos da doença, o impacto também se diferencia. No ciclo silvestre, os macacos, vítimas da doença e não transmissores, estão sofrendo com a febre amarela e as mortes desses animais têm alarmado as autoridades. Primeiramente, porque os macacos fornecem um alerta para o aumento dos casos, caracterizando-se como sentinelas da doença e alertando para a necessidade de vacinação imediata da população. Mas além disso, e não menos importante, porque estamos frente a um impacto ambiental de grande proporção, uma vez que muitas espécies estão sendo ameaçadas de extinção pela febre amarela, dentre elas os bugios, sagüis, sauá, macaco -prego, muriqui -do-norte e mico-leão-dourado²².

Segundo Mendes (2017), a preservação dos habitats naturais e das espécies nativas é parte essencial das medidas para controle da febre amarela, uma vez que a redução da

FEBRE AMARELA

6



população de macacos pode levar a um importante desequilíbrio natural, já que esses animais participam de diversos processos ecológicos. Ainda, ressalta que a saúde humana está intimamente relacionada à saúde do meio ambiente. Portanto, a preservação do meio ambiente deve ser vista como uma das medidas para conter a doença²².

O impacto do desmatamento, da degradação de áreas e expansão desordenada também contribui para a expansão dos mosquitos, pela perda de seu habitat natural. Além disso, o desmatamento contribui para a mudança climática, elevando as temperaturas e favorecendo o aumento da população de diferentes mosquitos, vetores de diversas doenças como leishmaniose, malária, febre amarela e outras²³.

Em relação à febre amarela urbana, ações estabelecidas para controle dos vetores, dentre eles o *Aedes aegypti*, também vetor de outras viroses (dengue, zika e chikungunya), impactam incisivamente no orçamento dos estados. Em 2016, foi estimado, para todo o território nacional, um gasto de aproximadamente R\$ 1,5 bilhões em combate ao vetor e custo de aquisição de inseticidas e larvicidas, pelo governo federal, no valor de R\$ 78,6

milhões. Entretanto, embora existam dados de custos médicos diretos e custos indiretos para dengue, zika e chikungunya, o mesmo não se aplica à febre amarela. Apesar disso, deve-se ressaltar que os custos em relação à doença não se restringem ao combate ao vetor, devendo -se levar em conta custos médicos diretos (tratamento da fase aguda), custos indiretos (falta dos trabalhadores, perda de produtividade, seqüelas) e número de óbitos, cerca de 40% dos casos (176 casos em 2018), podendo modificar de maneira substancial o aporte financeiro das famílias²⁴.

Outro impacto socioeconômico que não pode ser esquecido é o que incide sobre o turismo, em áreas consideradas endêmicas ou que estejam passando por um surto de febre amarela. Informação equivocada, existência de regiões turísticas com baixa cobertura vacinal, ausência de vacinação para estrangeiros que desejam visitar áreas endêmicas ou realizar turismo ecológico, podem ter efeito negativo sobre o turismo²⁴.

5. PÓS EPIDEMIA

Desde 2014 o Brasil é cenário de uma considerável expansão de casos de febre amarela, registrando surtos da doença de 2016 a 2018, sendo contabilizado em 2018



FEBRE AMARELA

6



mais de 2 mil casos e mais de 700 óbito s²⁵. Durante o monitoramento de 2019/2020, foram notificados 881 casos suspeitos em humanos e, segundo o Ministério da Saúde, o país vivencia o maior surto da doença já registrado nas últimas cinco décadas²⁶.

No período de monitoramento atual, iniciado em julho de 2019, foram notificados 3.196 eventos envolvendo epizootias (morte de macacos) com suspeita de febre amarela. A detecção do vírus amarílico em primatas não humanos (PNH) foi registrada em São Paulo, Paraná e Santa Catarina. Sinaliza -se assim, a circulação ativa do vírus nesses estados e o aumento do risco de transmissão às populações humanas durante o período sazonal, entre dezembro e maio²⁶.

Já em Minas Gerais, foi levantada a possibilidade que a disseminação da febre amarela esteja relacionada ao maior desastre socioambiental do Brasil: o rompimento da Barragem Fundão, em Mariana (MG). Entretanto, não há estudos que comprovem tal relação, e para os órgãos responsáveis, o principal motivo do surto da doença no estado é a falta de planejamento e a deficiência na cobertura vacinal²⁷.

É sabido que a quase totalidade dos casos de febre amarela são decorrentes do ciclo

silvestre, já explicado anteriormente. Há ainda o ciclo intermediário ou de savana, característico de comunidades rurais isoladas na periferia da floresta tropical²⁸.

Embora o contágio urbano da febre amarela ocorra por meio do mosquito *Aedes aegypti*, também responsável pela transmissão de outras doenças como dengue e zika, em relação à febre amarela esse tipo de contágio é muito raro e não há registros desde 1942. Apesar disso, em fevereiro de 2018, foi registrado um possível caso da versão urbana da doença em São Bernardo do Campo (SP), preocupando especialistas pela possibilidade da epidemia se alastrar para locais com grande densidade populacional^{27,28}.

De acordo com estudo que analisou as sequências genômicas do vírus da febre amarela, existem seis tipos de linhagens virais divididas em: africanas ocidentais I e II (WAL 1 e WAL II), sul -americanas I e II (SAL1 e SALII), da África Oriental (EAL) e de Angola (AL). Todavia, o conhecimento atual não esclarece se a infecção com diferentes linhagens contribui para a patogenicidade e a taxa de mortalidade em humanos²⁸.

No Brasil, dados epidemiológicos indicam que as duas ondas epidêmicas de febre

FEBRE AMARELA

6



amarela na atualidade foram causadas por vírus distintos. Isso porque a primeira onda epidêmica é representada pelos casos de FA registrados principalmente nos estados de Minas Gerais e Espírito Santo durante o ano de 2017, enquanto a segunda onda é representada pelos casos de FA registrados no estado do Rio de Janeiro durante o ano de 2018²⁹. Felizmente, apesar das divergências aparentes na filogenia do vírus, a vacina contra febre amarela (17DD) fornece proteção robusta contra todas as cepas²⁸.

Desde 1937, a vacina contra febre amarela é produzida no Brasil pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Biomanguinhos (Fiocruz) e apresenta eficácia acima de 95%. Contudo, a cobertura vacinal no país apresenta um decréscimo desde 2011³⁰. Tal declínio representa um risco à população visto que a doença possui elevada letalidade. Ademais, essa queda acentuou-se em 2020 durante a pandemia do novo SARS-CoV-2, o que pode provocar o ressurgimento da doença²⁶.

No Brasil, a vacinação contra febre amarela faz parte do calendário nacional de imunização, sendo aplicada em residentes de áreas com recomendação e em viajantes a partir de 9 meses até 59 anos. Devido ao

fato de ter sido diagnosticada uma doença viscerotrópica (falência sistêmica de órgãos) e uma injúria neurológica (meningoencefalite, síndrome de Guillain - Barré e paralisia bulbar), associadas à imunização de indivíduos com mais de 60 anos, tal faixa etária foi considerada uma contraindicação à vacina amarílica³¹.

Diante do esgotamento do suprimento global e da necessidade urgente de milhões de doses de vacinas, a República Democrática do Congo criou um método de fracionamento de doses. Tal estratégia visa atender à demanda da imunização, com o objetivo de controlar o aumento de casos no país²⁸.

Vale ressaltar que a dose fracionada não é proposta para a imunização de rotina, uma vez que ainda não há evidências científicas suficientes que comprovem a eficácia do método. Sabe-se que a dose padrão de vacina contra a febre amarela é de 0,5 mL e garante imunização vitalícia, enquanto a fracionada possui 1/5 da dose padrão, fornecendo imunidade por pelo menos 12 meses; contudo, um estudo da Fiocruz aponta a possibilidade de oito anos de proteção com o método fracionado^{32,33}.

Nnaji et al. (2020) analisaram a eficácia de proteção e segurança comparando o método



FEBRE AMARELA

6



de fracionamento com a dose padrão da vacina contra a febre amarela. Os resultados confirmam o uso da vacinação fracionada como uma estratégia de economia de doses. Todavia, ressaltam que o modelo pode ser considerado efetivo para indivíduos jovens, imunocompetentes e bem -nutridos. Desse modo, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas sobre Imunização (SAGE) da OMS, determinou que um quinto da dose padrão da vacina poderia fornecer proteção total contra a doença por pelo menos 12 meses podendo, dessa forma, ser utilizado para o controle de surtos³⁴.

Atualmente, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) presta suporte ao governo brasileiro com o envio de vacinas, auxílio na compra de seringas, divulgação de recomendações baseadas em evidências científicas disponíveis, contratação de vacinadores, controle de mosquitos transmissores e trabalho em campo³⁵.

Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016 criou a estratégia “Eliminação da Epidemia de Febre Amarela” (Eliminate Yellow Fever Epidemics Strategy – EYE) até 2026. (28) A EYE apoia 40 países, envolve mais de 50 parceiros e possui como objetivo proteger a população de risco, prevenir a propagação internacional da

febre amarela e conter os surtos. Para garantir uma resposta rápida e eficaz aos surtos, um estoque emergencial de seis milhões de doses de vacina contra a febre amarela é continuamente reabastecido. Espera-se que, até o final de 2026, mais de 1 bilhão de pessoas sejam protegidas contra a febre amarela por meio da vacinação³².

A EYE apoia os países de risco elevado e moderado para febre amarela na África e nas Américas, também fortalecendo suas capacidades laboratoriais e de vigilância para responder a casos de febre amarela e possíveis surtos. Os parceiros da EYE suportam a implementação e sustentabilidade de programas de vacinação de rotina e campanhas de vacinação (preventivas, de antecipação e reativas), quando e onde for necessário³².

Os países de alto risco foram classificados de acordo com a probabilidade de terem uma epidemia de Febre Amarela na falta de proteção adequada, englobando 27 países africanos e 13 países latino-americanos. Os países de moderado a potencial risco foram classificados de acordo com a população do mosquito vetor, relacionado a evidências de circulação de arboviroses de condições similares à Febre Amarela (Dengue, Zika

FEBRE AMARELA

6



vírus e Chikungunya), englobando 8 países africanos²⁶.

Assim, com o objetivo de manter o nível de imunização da população entre 60 -60%, várias estratégias foram combinadas como: introdução da vacina da Febre Amarela na rotina de imunização das crianças com cerca de 9 meses e reforço das atividades de imunização rotineiras; campanhas de vacinação em massa em todo o país e para todas as idades nos países sem campanhas prévias; e campanhas direcionadas a áreas geográficas específicas e/ou faixas etárias selecionadas e/ou subpopulações desprotegidas. Além disso, há recomendação de vacinação para viajantes para áreas de alto risco^{25,26}.

Na contemporaneidade, entidades buscam uma nova vacina contra o vírus da febre amarela a partir da recodificação de códons no genoma viral, a fim de mitigar os efeitos adversos da tradicional vacina viva atenuada. Além disso, buscam uma vacina alimentar transgênica oral para uso em primatas não humanos, uma vez que esses representam um importante papel na manutenção do ciclo amarílico silvestre^{28,33}.

Ademais, almeja-se a supressão ou a substituição de mosquitos selvagens por insetos modificados, que não sejam

competentes quanto à replicação viral. Objetiva-se, ainda, o potencial sequenciamento a fim de expandir o número de genomas das espécies de mosquitos, garantindo que esses vetores não se tornem resistentes aos inseticidas²⁸.

De acordo com o último boletim informativo publicado pela OPAS, o panorama atual da febre amarela destaca-se por sua presença em 47 países: 34 na África e 13 nas Américas Central e do Sul (incluindo o Brasil). Atualmente, existe um Regulamento Sanitário Internacional (RSI) com o intuito de impedir a propagação internacional do vírus da febre amarela, sendo que 135 países exigem um certificado internacional de vacinação ou profilaxia aos viajantes provenientes e/ou com destinos a locais onde a febre amarela é endêmica. Dessa maneira, segundo a OMS todo viajante com mais de nove meses de idade com destino a áreas endêmicas no Brasil deve receber a vacina contra FA com no mínimo 10 dias de antecedência da viagem³⁶.

O ressurgimento do vírus da febre amarela é fruto da ineficácia de políticas de vacinação e controle de vetores, bem como dos efeitos da sociedade globalizada. Embora a distribuição do mosquito *Aedes*



FEBRE AMARELA

6



aegypti limite o surto de FA a poucas regiões nos EUA e na Europa, deve ser lembrado que o vírus pode atingir essas regiões e ser endêmico em países próximos, como o México e a região do Mediterrâneo Oriental. Além disso, mudanças climáticas são responsáveis por expandir o habitat dos vetores e possibilitar a transmissão viral pelo *Aedes albopictus*, que se encontra latente⁶.

Portanto, torna-se necessário alcançar os objetivos da EYE protegendo as populações de risco, prevenindo a propagação internacional e contendo os eventuais surtos. Dessa maneira, as instituições de saúde pública devem enaltecer a vigilância e a implementação de programas de controle. Isso porque a doença se propaga apenas na presença de espécies de mosquitos capazes de transmiti-la, condições climáticas adequadas e reservatório animal para mantê-la^{6,32}.

REFERÊNCIAS

1. Quais são os sintomas da febre amarela [Internet]. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. [citado 24 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/rede-ebserh-tv>
2. IAMAT | Yellow Fever [Internet]. [citado 24 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.iamat.org/risks/yellow-fever?>
3. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* agosto de 2001;1(1):11–20.
4. Biernath A – Febre amarela: como Oswaldo Cruz derrotou a doença há um século. <https://saude.abril.com.br/blog/tunel-do-tempo/febre-amarela-como-oswaldo-cruz-derrotou-a-doenca-ha-um-seculo>. Acesso em 16/04/2021
5. Febre amarela – Histórico. Ministério da Saúde <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/historico>
6. Jácome R, Carrasco -Hernández R, Campillo -Balderas JA, López-Vidal Y, Lazcano A, Wenzel RP, et al. A yellow flag on the horizon: The looming threat of yellow fever to North America. *Int J Infect Dis.* outubro de 2019;87:143–50.
7. Manual de Vigilância Epidemiológica; Rev. Saúde Pública vol.53 São Paulo 2019 Epub 16 - out-2019
8. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol.* março de 2015;64:160–73.
9. Ho Y -L, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *J Travel Med.* 11 de junho de 2019;26(5):taz040.
10. Villanueva-Meyer PG, Garcia-Jasso CA, Springer CA, Lane JK, Su BS, Hidalgo IS, et al. Advice on Malaria and Yellow Fever Prevention Provided at Travel Agencies in Cuzco, Peru: Table 1. *J Travel Med.* 1o de janeiro de 2015;22(1):26–30.
11. Zuckerman JN, Batty AJ, Jones ME. Effectiveness of malaria chemoprophylaxis against *Plasmodium falciparum* infection in UK travellers: Retrospective observational data. *Travel Med Infect Dis.* novembro de 2009;7(6):329–36.
12. Douam F, Ploss A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight Against an Old Foe. *Trends Microbiol.* novembro de 2018;26(11):913–28.
13. Jones EMM, Wilson DC. Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. *Bulletin of the World Health Organization* 46:653-657, 1972.
14. Cathey JT, Marr JS. Yellow fever, Asia and the East African slave trade. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1o de maio de 2014;108(5):252–7.
15. Goldani LZ. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. *Braz J Infect Dis.* março de 2017;21(2):123–4.
16. Gossner CM, Haussig JM, de Bellegarde de Saint Lary C, Kaasik Aaslav K, Schlagenhaut P,



FEBRE AMARELA

6



- Sudre B. Increased risk of yellow fever infections among unvaccinated European travellers due to ongoing outbreak in Brazil, July 2017 to March 2018. *Eurosurveillance*.
17. Nishino K, Luce R, Mendez JA, Garnier S, Millot V, Garcia E, et al. Yellow fever in Africa and South America, 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;(32):8.
 18. Chen J, L H. Yellow fever in China is still an imported disease. *Biosci Trends* 2016 May 23;10(2):158-62.
 19. Gubler DJ. Potential yellow fever epidemics in unexposed populations. *Bull World Health Organ*. 1o de maio de 2018;96(5):299–299.
 20. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Ronveaux O, Lewis RF, Staples JE, et al. Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data. Hay SI, organizador. *PLoS Med*. 6 de maio de 2014;11(5):e1001638.
 21. Musso D, Parola P, Raoult D. Yellow fever: the Pacific should be prepared. *The Lancet*. dezembro de 2018;392(10162):2347.
 22. Mendes S L. Febre amarela: problema de saúde pública e ambiental [Internet]. *Revista Visão Socioambiental*. 2017 [citado 24 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://visaosocioambiental.com.br/febre-amarela-problema-de-saude-publica-e-ambiental/>
 23. Mudanças climáticas propiciam expansão de doenças como dengue, diz WWF | Agência Brasil [Internet]. [citado 24 de janeiro de 2021].
 24. Teich V, Arinelli R, Fahham L. Aedes aegypti e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. *J Bras Econ Saúde*. dezembro de 2017;9(3):267–76.
 25. Barreto C. Febre amarela: morte de macacos alerta para possibilidade de surtos no país [Internet]. *PEBMED*. 2020.
 26. CELEPAR. Vacinar-se contra Febre Amarela - PIÁ [Internet]. [citado 24 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.pia.pr.gov.br/servicos/Saude/Vacinas/Vacinar-se-contr-Febre-Amarela-Dqo8Bv3R>
 27. Febre amarela: Brasil vive o maior surto da doença em décadas - UOL Educação [Internet]. [citado 24 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://vestibular.uol.com.br/resumo-das-disciplinas/atualidades/febre-amarela-brasil-vive-o-maior-surto-da-doenca-em-decadas.htm>
 28. Kleinert RDV, Montoya-Diaz E, Khera T, Welsch K, Tegtmeyer B, Hoehl S, et al. Yellow Fever: Integrating Current Knowledge with Technological Innovations to Identify Strategies for Controlling a Re -Emerging Virus. *Viruses*. 2019.
 29. Giovanetti M, Lima de Mendonça MC, Fonseca V, Mares -Guia MA, Fabri A, Xavier J, et al. Correction for Giovanetti et al., “Yellow Fever Virus Reemergence and Spread in Southeast Brazil, 2016 –2019”. *J Virol*. 18 de maio de 2020;94(11):e02008-19, /jvi/94/11/JVI.02008-19.atom.
 30. Vacinação Febre Amarela [Internet]. [citado 26 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/assessoria-de-imprensa/920-saude-de-a-a-z/febre-amarela/10771-vacinacao-febre-amarela>
 31. Miller ER, Moro PL, Cano M, Shimabukuro TT. Deaths following vaccination: What does the evidence show? *Vaccine*. junho de 2015;33(29):3288–92.
 32. Bastos LFCS, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPAS/OMS Brasil - Folha informativa - Febre amarela | OPAS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018 [citado 24 de janeiro de 2021].
 33. Ishak R, de Oliveira Guimarães Ishak M, Vallinoto ACR, De Paula Pinheiro F. Yellow fever virus: historical and current issues regarding recent epidemics and vaccination in Brazil. *Hum Vaccines Immunother*. 2 de abril de 2020.
 34. Nnaji CA, Shey MS, Adetokunboh OO, Wiysonge CS. Immunogenicity and safety of fractional dose yellow fever vaccination: A systematic review and meta -analysis. *Vaccine*. fevereiro de 2020;38(6):1291–301.
 35. “Novo surto de febre amarela virá em cinco anos”, diz pesquisador de Oxford - Época [Internet]. [citado 24 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://epoca.globo.com/novo-surto-de-febre-amarela-vira-em-cinco-anos-diz-pesquisador-de-oxford-23763088>
 36. Fujita DM, da Silva Nali LH, Salvador FS, de Andrade Júnior HF. Recommendations for travellers during the yellow fever outbreaks in Brazil—2018. *J Travel Med*.

GRIPE ESPANHOLA

7

Leonardo Miguel Vasques Tessaro¹
Ana Gabrielli Minaré Machado¹
Julia Souto Faria Navarro¹
Viviane de Andrade Moreira¹
Bárbara Simão Mendes¹
Vitória Marino Farinaci¹.
Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg^{1,2}

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP (SP)

1. HISTÓRIA

É de conhecimento mundial que nenhum outro acontecimento, infecção ou guerra matou tantos seres humanos em um período tão curto quanto a Gripe Espanhola. Porém, ainda que não seja um consenso, estima-se que um terço da população mundial da época tenha sido vítima do vírus, o que em números absolutos corresponderia a mais de 50 milhões de pessoas. Com uma taxa de letalidade de 2,5%, o vírus da gripe^{1,2,3}.

Ainda que até hoje a origem da pandemia de 1918 permaneça desconhecida, existem algumas teorias aceitas pela comunidade científica. Há boas evidências epidemiológicas da Europa de que o vírus já circulava entre a população entre 1917 e

meados de 1918, antes mesmo de seu reconhecimento⁴.



National Museum of Health / AP

Figura 1: Hospital de emergência durante a epidemia de Gripe Espanhola (Camp Funston, Kansas. 1918).

A contaminação de gripe espanhola iniciou-se em 1918 e teve fim no início de 1920. Apesar do curto período temporal, ela pode ser dividida em três grandes ondas de infecção, as quais possuíam diferentes características entre si. A primeira onda foi iniciada na primavera de 1918 e possuía uma morbidade e mortalidade restringida a indivíduos mais jovens. A segunda foi a

GRIPE ESPANHOLA

7



mais devastadora de todas, com um aumento brutal no número de casos em todas as faixas etárias e com uma taxa de 64% de mortalidade comparada aos 10% da primeira onda e aos 24% da terceira onda de infecção. Esta última, por sua vez, iniciou-se no inverno de 1919 e é caracterizada por ser menos letal do que a segunda^{2,5,6}.

A redução na taxa de mortalidade da terceira onda pode ser atribuída à obtenção de certa imunidade protetora adquirida por aqueles que já haviam sido infectados anteriormente, mas isso não explica o notável aumento da gravidade da doença na segunda onda³.

Há ao menos cinco aspectos da época contribuíram fortemente com a severidade da pandemia: a guerra em si, as precárias condições sanitárias da população em geral, a desestruturação dos sistemas de saúde, a ausência de antimicrobianos que seriam úteis no tratamento de infecções bacterianas secundárias e a inexistência da virologia^{3,7,8}.

O treinamento de novos soldados para a guerra requeria a construção rápida de campos de militares, os quais não eram devidamente adequados para comportar muitas pessoas. A aglomeração associada à baixa salubridade e ao stress físico e emocional desestabilizava o sistema

imunológico dos recrutas, o que os expunha à infecção por influenza⁸.



Everett Historical

Figura 2: O 39º Regimento marcha pela 2ª Avenida com máscaras contra a Gripe Espanhola em Seattle, Washington (outubro / novembro de 1918).

2. FISIOPATOLOGIA

O causador da Gripe Espanhola, é o vírus da influenza, que faz parte da família *Orthomyxoviridae*, sendo caracterizado por possuir oito segmentos de RNA de fita simples e, por ainda ser classificado nos tipos A, B e C⁹.

O tipo A é o grande causador das epidemias, infecta tanto homens como outros animais. Suas antigenicidade varia todos os anos, ao

GRIPE ESPANHOLA

7



fazer com que o organismo hospedeiro seja incapaz de criar uma resistência. O tipo B também é capaz de infectar os seres humanos e é o causador da chamada gripe sazonal, podendo causar pequenas epidemias. Por sua vez, o vírus tipo C não é epidêmico⁹.

As mucosas do trato respiratório são comprometidas pela entrada do vírus no organismo, levando a um processo inflamatório intenso à partir de uma superprodução de secreções que comprometem a função respiratória e favorece infecções bacterianas secundárias¹⁰.

Tal vírus se rearranja constantemente nas glicoproteínas de sua superfície, o que gera uma transformação completa devido a tais mutações antigênicas, dificultando a ação do sistema imunológico e a produção de vacinas¹².

As proteínas hemaglutinina (H) e neuraminidase (N) dispostas pelo envelope viral são determinantes do sorotipo do vírus. Tais proteínas são descritas em 16 hemaglutininas e 9 neuraminidases. Por ser o primeiro sorotipo a ser descrito, o H1N1 teve a gripe espanhola como seu marco inicial de infecção no homem⁹.

A fixação e a fusão do vírus na superfície celular são dadas pela hemaglutinina, que é subdividida em 18 tipos diferentes, de H1 a H18. A liberação das partículas virais após a replicação do vírus é papel da neuraminidase que também possui subtipos que variam de N1 a N11¹¹.

3. PÓS PANDEMIA

A irrupção da gripe espanhola influenciou, direta ou indiretamente, na corrida ao desenvolvimento do conhecimento médico-científico no século XX e XXI. Dessa maneira, encorajando avanços do conhecimento científico e tecnológico ao manejo dos pacientes, como antibióticos, ventilação mecânica, compreensão do agente viral influenza, criação de vacinas e antivirais⁴. Por conseguinte, as complicações de uma infecção viral por influenza se tornaram menos comuns, apesar dos riscos de novas pandemias por esse tipo viral ainda existirem^{4,13}.

As vacinas influenza atuais são sazonalmente reformuladas e promovem proteção contra determinadas cepas do vírus da gripe A e B. A OMS conduz estudos de vigilância, ao longo do ano, e por meio deles, recomenda sobre quais cepas de vírus a vacina do próximo ano deverá ser



GRIPE ESPANHOLA

7



direcionada⁴. A vacina sazonal tem uma taxa de eficiência de, aproximadamente, 60%⁴. Desse modo, ela é incapaz de erradicar a doença e promover a imunidade a todos os vacinados, mas é inegável a sua contribuição contra uma diluição maior da enfermidade.

As epidemias sazonais ou pandemias são responsáveis por um fardo significativo sobre a saúde e economia ao redor do mundo¹⁴. Anualmente, durante anos não pandêmicos, infecções por vírus tipo A ou B são responsáveis por, aproximadamente, 200.000 hospitalizações e 36.000 mortes nos EUA¹⁴. A média de efetividade da vacina contra influenza nos EUA, de 2004 a 2018, foi de 10 a 60%, o que delata uma proteção insuficiente¹⁵.

REFERÊNCIAS

1. Taubenberger J, Morens D. 1918 Influenza: The mother of all pandemics. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2006 Jan 12.
2. Luthy I, Ritacco V, Kantor I. A cien anos de la gripe "espanola ". *MEDICINA (Buenos Aires)* [Internet]. 2018 Mar 16.
3. Bombardiere S. La pandemia olvidada de 1918. *Ars Medica* [Internet]. 2007 Aug 07.
4. Michaela E, Nickol, Jason Kindrachuk. A year of terror and a century of reflection: perspectives on the great influenza pandemic of 1918–1919. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Feb 06.
5. Torrijos J, Tuells J. La gripe española según el diario *Espana Medica* (1918 -1919). *Vacunas* [Internet]. 2015 Jul 30.
6. Patterson K, Pyle G. THE GEOGRAPHY AND MORTALITY OF THE 1918 INFLUENZA PANDEMIC. *Bulletin of the History of Medicine*, 65(1), 4-21.
7. Humphries M. Paths of infection: the first world war and the origins of the 1918 influenza pandemic. *War in History* [Internet]. 2014 Jan 08
8. Jester B, Uyeki T, Jernigan D, et al. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. *Virology* [Internet]. 2019 Jan 15.
9. Carneiro M, Trench F, Waib LF, et al. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. *Revista da AMRIGS* [Internet]. 2010
10. HUSAIN, Aliya N. Infecções por influenza. In: KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; FAUSTO, Nelson; ASTER, John C. Robbins and Cotran, *Patologia: Bases patológicas das doenças*, Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
11. Edingert TO, Pohlt MO, Stertz S. Entry of influenza A virus: host factors and antiviral targets. *Journal of General Virology* [Internet]. 12/11/2013.
12. Manickan E, Gopinath R, Rohan N, et al. Reincarnations of Influenza Virus and Challenges with the development of a robust Influenza Vaccine. *British Biomedical Bulletin* [Internet]. 10/04/2014
13. The 1918 flu virus is resurrected. *Nature* [Internet]. 2005 [cited 2021 Mar 2];437(6):794 - 795. DOI The 1918 flu virus is resurrected [published correction appears in *Nature*. 2005 Oct 13;437(7061):940]. *Nature*. 2005;437(7060):794-795.
14. Christopher E Lopez, Kevin L Legge. Influenza A Virus Vaccination: Immunity, Protection, and Recent Advances Toward A Universal Vaccine. *Vaccines* [Internet] 2020.
15. Vaccine Effectiveness: How Well Do the Flu Vaccines Work? [Internet]. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; 2020.

Pietra dos Santos Goularte
Leticia Mendonça
Sabrina Longarini Gonçalves
Chung Man Chin^{1,2}

¹CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, Araraquara, SP.

1. HISTÓRIA

Analisando a história mundial através de seus registros, podemos perceber que desde o século 16, pelo menos três pandemias foram provocadas pelo vírus influenza a a cada cem anos, sendo a maior delas a gripe espanhola, com mais de 50 milhões de mortes no mundo entre 1918 e 1920. A gripe de Hong Kong havia sido a última do século 20, no ano de 1968, com 1 milhão de vítimas¹.

A gripe suína é causada pelo vírus H1N1, que tem como principal alvo os suínos, causando doença respiratória nesses animais. Esse vírus também é capaz de infectar o homem por contato próximo. Possui genes de suínos, aves e do homem, sendo, portanto, uma variante agora capaz de provocar uma infecção inter-humana².

No ano de 2009, no mês de março e nas primeiras semanas do mês de abril, a vigilância epidemiológica da cidade do México notificou alguns casos de infecção em humanos pelo vírus da Influenza A sem subtipos definidos, até então. Em pouco tempo, casos também foram registrados no estado da Califórnia (EUA)³.

O subtipo do vírus, num curto período, foi descoberto, podendo assim, afirmar ser uma associação tríplice de vírus da Influenza suína, aviária e humana, caracterizado com H1N1.² Os suínos são considerados hospedeiros importantes do vírus Influenza H1N1 (*swine-like influenza A*) e vulneráveis às infecções causadas pelo micro-organismo de origem humana e aviária.

Esses animais têm papel fundamental na transmissão viral entre as espécies e nos números epidemiológicos da influenza humana⁴. Inicialmente, a caracterização genética do surto de Gripe Suína (S-OIV) pelos Centros de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), apontou como uma provável fonte, os suínos, tomando como base a sequência genética similar com isolados casos de Influenza suína precedentemente relatados⁵. Os vírus H1N1 suínos clássicos têm circulado em porcos na



América do Norte e outras regiões há, pelo menos, 80 anos⁶. Sendo um dos principais hospedeiros do vírus Influenza A, o porco desempenha papéis importantes na formação da natureza atual da Influenza⁷.

Com a existência do vírus Influenza H1N1 no ano de 2009, foi notório que os porcos podem facilitar, de forma independente, a gênese de uma cepa de influenza pandêmica. Algumas análises genéticas evidenciaram que este vírus se derivou do rearranjo, de pelo menos, dois vírus da Influenza suína (SIV), cujas linhagens eram H1N2 triplo (TR) do norte da América e H1N1 do tipo aviário da Europa (EA)⁷.

A movimentação entre continentes diferentes de suínos vivos, e o subsequente estabelecimento do vírus são pré-condições para que ocorra o rearranjo. Estes animais possuem receptores para vírus que permitem infectar suínos, aves e humanos, sendo assim, são considerados hospedeiros com capacidade ideal para, no processo de multiplicação do vírus, passarem as variáveis por uma recombinação genética e, dessa maneira, produzir um novo vírus com capacidade de afetar seres humanos¹.

Com o rápido desenvolvimento da técnica PROTEIN CHAIN REACTION (PCR, Reação em cadeia da polimerase) foi

possível confirmar a infecção pela nova cepa em pacientes sintomáticos com tosse, febre com ou sem sintomas próprios, irritação na orofaringe, náusea e diarreia.²

Ao final do mês de abril, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um alerta sobre a nova epidemia, e aproximadamente três semanas depois já haviam sido notificados quase 10 mil casos, com 79 óbitos confirmados². Seguindo normas internacionalmente aceitas, em 11 de junho de 2009 a OMS declarou que a gripe suína havia alcançado o nível de pandemia, fazendo com que a mesma elevasse seu alerta de pandemia para o nível 5 de 6, sendo este dia, considerado o ápice da pandêmico⁸.

A decisão de passar do nível 5 para o nível 6 (máximo na escala de alerta de pandemias) foi tomada após a alta no número de casos nos Estados Unidos, na Europa, na América do Sul e em outras regiões. Dessa maneira, a alta abrangência da doença que foi levada em conta e não a aparente periculosidade do vírus, já que sua letalidade foi considerada como baixa².

Para um vírus conseguir provocar uma pandemia, o vírus também precisa conseguir se multiplicar nos seres humanos, ter fácil transmissibilidade entre indivíduos

da nossa espécie e produzir uma grave doença. Foi isto o que ocorreu com o novo subtipo de H1N1. Após a sua descoberta, mais especificamente, quatro meses depois, já havia se alastrado pelo planeta em alta velocidade, por meio do sistema aéreo mundial, chegando a mais de 120 países¹.

Em 2009, no Paraná, foi identificado o primeiro caso no Brasil e depois passou a ser considerado o estado mais afetado no país. No fim do mesmo ano Paraná concentrava 58,6% de todas as infecções no Brasil, e o estado de São Paulo foi o segundo em termos absolutos, totalizando 15,1% do total de casos confirmados em 2009, principalmente entre pessoas que haviam viajado aos Estados Unidos, à Argentina e ao Chile¹.

Houve um crescimento exponencial do total de casos no Brasil, sendo que o pico foi atingido na primeira semana do mês de agosto, dois meses após o primeiro caso confirmado no país. Um estudo do Instituto de Medicina Tropical da USP (IMT), realizado com base nos dados do Ministério da Saúde, mostrou que, nos anos de 2009 e 2010, houveram 105.054 casos notificados no Brasil, dos quais 53.797 (51,2%) foram confirmados como sendo do novo subtipo

de H1N1. Deste total de casos confirmados, 98,2% ocorreram no ano de 2009¹.

O período enfrentado pela pandemia foi cerca de 20 meses) de janeiro de 2009 a agosto de 2010). Logo nos primeiros 12 meses, ela foi capaz de causar entre 151 mil e 575 mil números de mortes, de acordo com dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC)⁹. O vírus H1N1 de 2009 criou a primeira pandemia de influenza em mais de quarenta anos.

Contrariamente às pandemias anteriores, parte da população teve experiência prévia de infecção com este subtipo. Em contraste com os vírus da influenza sazonal, o vírus H1N1 de 2009 acometeu, de forma desproporcional (descabida), as populações mais jovens, e sua virulência foi considerada bem semelhante à dos vírus da influenza sazonal¹⁰.

Os ensaios de vacinas confirmaram que apenas uma dose foi necessária para pessoas com mais de 9 anos e 2 doses para crianças de 6 meses a 9 anos. A farmacêutica Suíça Novartis anunciou um dia após a declaração de pandemia pela OMS (12 de junho de 2009) que tinha desenvolvido uma primeira versão do imunizante contra a nova cepa do H1N1. Passados três meses e três dias

depois, a *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória americana, aprovou quatro tipos de vacinas. No Brasil, a imunização iniciou-se em março de 2010, com o objetivo de evitar uma “segunda onda” a partir dos meses de abril e maio daquele ano. Aconselha-se aos médicos que se mantenham sempre atualizados ao H1N1 para que assim haja uma resposta efetiva às pandemias como esta e uma melhora considerável da morbidade e mortalidade associadas¹⁰.

2. EVOLUÇÃO

Emergido no México, no início do ano de 2009, o novo vírus Influenza A, de origem suína, espalhou-se velozmente pelo mundo originando uma pandemia em fase 6, declarada assim, pela Organização Mundial da saúde (OMS), no dia 11 de junho do mesmo ano¹¹. Este vírus, denominado Influenza H1N1, no seu primeiro ano de circulação, causou cerca de 12.800 mortes mundialmente, e no continente americano tivemos a maior taxa de mortalidade com 76,9 óbitos a cada 10 mil habitantes.

No Brasil, mais de 44 mil casos foram confirmados e 2,051 mortes no mesmo ano, sendo que a maior incidência ocorreu nas regiões Sul e Sudeste, atingindo crianças

menores de 2 anos e jovens com idades entre 20 e 29 anos¹².

Em aproximadamente junho de 2009, alguns dos 79 países que confirmaram casos, cerca de 2% dos pacientes desenvolveram doença grave, algumas vezes com pneumonias de rápida progressão¹³.

Os casos de doença grave ou fatais, na maioria das vezes, atingiram jovens e adultos de meia idade, previamente hígidos, portanto, distinguindo-se da influenza sazonal, na qual a mortalidade é mais frequente entre crianças, idosos ou indivíduos com alguma comorbidade¹⁴.

Entre os dias 30 de agosto de 2009 e 28 de novembro de 2009, foram totalizadas 31.320 hospitalizações associadas à influenza e confirmadas em laboratório, resultando em 1336 mortes. Estas, foram notificadas ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), e mais de 99% dos vírus da influenza subtipados mais recentemente foram Influenza H1N1 de 2009¹⁵.

Considerando apenas o Brasil, até metade de março do ano de 2010, foram confirmados através de exames laboratoriais, 46.355 casos de síndrome



respiratória aguda grave (SRAG), provocada pelo vírus H1N1¹⁵.

Até 06 de julho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) havia registrado 94.512 casos, em 122 países, com 429 mortes (taxa de letalidade de 0,45%). A propagação do vírus H1N1 foi considerada sustentada em sete países, sendo eles: Argentina, Austrália, Canadá, Chile, Estados Unidos, México e Reino Unido¹⁶.

Em 25 de abril de 2009, no Brasil, a epidemia foi decretada como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII)¹⁷ e até o dia 06 de julho de 2009, a totalidade de casos confirmados pelo Ministério da Saúde chegou a 905, com notificações de 23 estados e o Distrito Federal.

Os estados com maior número de casos foram: São Paulo (402), Rio Grande do Sul (111), Rio de Janeiro (91), Minas Gerais (90), Santa Catarina (56), Paraná (36), Distrito Federal (31), Espírito Santo (11), Bahia (8), Mato Grosso (4), a grande maioria com evolução benigna e, apenas, uma morte no estado do Rio Grande do Sul. Foram descartados 3.373 casos¹⁸.

Desde o início do risco de acontecer uma epidemia no Brasil, protocolos de

atendimento, critérios de casos e a forma de manejo clínico dos pacientes com influenza A H1N1, atualizando-os de acordo com a dinâmica que tomara a epidemia¹⁹.

Entre as faixas etárias de 11 e 39 anos, obteve-se a maior incidência de casos, além dos declarados de cor branca. Segundo LENZI (2012), no estado do Paraná, 88,5% dos pacientes que necessitaram de internação tinham idades inferiores à 50 anos de idade, sendo a maioria pertencente à faixa etária entre 20 a 29 anos, sendo que, apenas 2,8% possuíam idade igual ou superior à 60 anos.

Ainda de acordo com LENZI (2012), o perfil epidemiológico da influenza pandêmica difere da sazonal, pois a pandêmica atinge mais adultos jovens, e a sazonal, mais idosos com idade superior à 60 anos e crianças com idades inferiores à 2 anos²⁰.

As mulheres foram as mais infectadas representando 53,54% da população afetada. No âmbito relacionado ao sexo. Estas se distribuía principalmente em idade reprodutiva, e uma taxa de 10,87% destas mulheres estavam gestantes²¹.

As maiores vítimas da pandemia H1N1 foram as crianças menores de 2 anos com



23,45% de um total de 2.083 casos que evoluíram a óbito. A porcentagem de óbitos provocada pelo vírus H1N1, em 2010, foi consideravelmente menor em relação ao ano anterior certamente devido ao êxito e eficácia da campanha de vacinação neste determinado período²¹.

De acordo com GRECO (2009) o que pode ser observado é que o vírus é altamente letal, sendo que a cada 100.000 pessoas infectadas, 3.000 evoluíram a óbito. O valor de corte para óbito, implicado na literatura, é de 1/100, entretanto, os valores obtidos para H1N1, chegam a 3/100, caracterizando uma infecção com alta taxa de letalidade. Tais taxas podem ser explicadas pela evolução do histórico clínico para um comprometimento respiratório mais grave, frequentemente com evolução para uma pneumonia, que pode gerar insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, elevando assim, a probabilidade de agravamento²¹.

A mortandade da doença foi maior dentre os estados do Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e Pará. A probabilidade de uma evolução a óbito provocada pela doença é notoriamente maior em relação aos outros estados²². A taxa de mortalidade pelo vírus está por volta

de 0,5%, e a maioria das mortes foram em pessoas que apresentavam algum tipo de condição mórbida já existente, como doenças crônicas e indivíduos imunossuprimidos²⁰.

Um maior risco para complicações pelo vírus H1N1 de 2009 é apresentado pelo grupo muito semelhante ao já conhecido pela influenza sazonal, que é composto por: crianças menores de 5 anos, crianças e adolescentes de até 18 anos, estando em tratamento com aspirina, gestantes, idosos com idade superior à 65 anos, imunodeprimidos e indivíduos com doenças crônicas (pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, hepáticas etc)²³.

A obesidade, nesta pandemia, (índice de massa corporal [IMC] > 40) mostrou ser um fator de risco independente¹¹. No mês de agosto, no dia 10 de agosto de 2010, a OMS anunciou o fim da pandemia e início do período pós-pandêmico do influenza A H1N1 2009¹¹.

3. FISIOPATOLOGIA

Causada pelo vírus influenza A (H1N1), a doença causa 3 sintomas principais: febre (superior ou igual a 37,8° C), tosse e dor de garganta de etiologia desconhecida²⁴.



A infecção do vírus se dá pelas vias aéreas. Quando o vírus adentra o corpo humano ele se liga em nossas células e interfere na síntese proteica da célula hospedeira. Isso faz com que a célula sintetiza para o vírus novos vírions e que, através da apoptose celular, são liberados para infectar novas células. Essa morte celular em massa vai gerar um quadro de bronquite necrosante, hemorragia intra-alveolar e edema²⁴.

O diagnóstico confiável se dá pelo RT-PCR ou cultura viral do H1N1²⁴.

A transmissão se dá por basicamente 3 vias: exposição por contato, exposição às gotículas infectadas com o vírus e por aerossol (transportado pelo ar)²⁴.

Outros sintomas como vômitos e diarreia podem estar presentes o que torna esses fluidos potencialmente infectáveis²⁴.

O período de incubação do vírus é estimado de 1 a 7 dias e sua transmissão se dá antes do início dos sintomas e pode durar até depois da resolução dos mesmos²⁴.

Uma revisão de 44 casos de H1N1 confirmados em 2009 revelou que tosse (98%), febre (96%), dor de cabeça (82%), dor de garganta (82%), rinorreia (82%), calafrios (80%) e dores musculares (80%) foram comumente relatados²⁵. Menos

pacientes tiveram náuseas (55%), diarreia (48%), dispneia (48%), dores nas articulações (46%) ou dores de estômago (36%)²⁶.

Os pacientes que necessitam de hospitalização devido à infecção pelo vírus normalmente evoluem para asma, DPOC, imunossupressão e doenças cardíacas crônicas²⁴.

A maioria dos casos que necessitam de internação possuem hipóxia e raio -x de tórax alterado, mas geralmente a internação é por um curto período de tempo²⁷.

Os pacientes com maior risco de complicações são crianças menores de 5 anos, idosos acima de 65 anos, mulheres grávidas, imunodeprimidos e pessoas portadoras de doenças crônicas, principalmente os obesos²³. Porém os casos mais graves e fatais foram os que afetaram jovens e adultos de meia idade¹⁴.

O vírus se mostra susceptível ao oseltamivir e ao zanamivir, mas o tratamento só é indicado para os casos mais graves e que possuem potencial de complicações²⁴.

4. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

Enfermidades como essa geram consequências mundiais, não somente no



âmbito da Saúde, mas também da política e economia^{3,28,29}.

Com a pandemia da gripe suína, o sistema de saúde brasileiro sofreu um aumento abrupto de gastos no âmbito hospitalar devido a alta demanda de recursos humanos, materiais e equipamentos.

Outra questão é a alta demanda de licenças-saúde remuneradas pelo sistema. Ao nível econômico, há um grande déficit devido a diminuição da atividade das empresas, prestação de serviços dentre outros seguimentos. Nota-se que os países em desenvolvimento são os mais afetados, consequência da situação socioeconômica e altas densidades populacionais. A baixa produtividade e o incontável número de vidas perdidas contribuem cada vez mais para o colapso do sistema^{3,28,30,31}.

Por fim, um grande impacto social pode ser observado. As pandemias de maneira geral impactam diretamente no turismo e eventos nacionais e internacionais, o que reflete em todos os serviços associados. A perda afetiva também apresenta um impacto social imensurável, no âmbito emocional e muitas vezes econômico da família, uma vez que o membro familiar acometido pode ser o único responsável pelo sustento, o que

leva a problemas financeiros e anos para reestruturação^{3,28,30,31}.

5. PÓS PANDEMIA

O subtipo H1N1 do vírus da Gripe continua a ser o mais presente no Brasil. Em 2019, foram 2,5 mil casos e 572 óbitos pela gripe suína. Até o início de agosto de 2019, foram registrados 29 mil casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e 3 mil óbitos decorrentes da SRAG causada pela doença. A região Sudeste foi a que mais registrou casos de SRAG por influenza totalizando 1,9 mil, de acordo com os dados do Ministério da Saúde³².

Em 2009, o medicamento oseltamivir, um antiviral, foi aprovado para o uso contra influenza dos tipos A e B³³. No Brasil, segundo o Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza, de 08 de julho de 2009, a indicação do tratamento com o fármaco foi para todos aqueles pacientes que apresentaram SRAG, além do fator de risco de gravidade de acordo com a avaliação médica³⁴. O início do tratamento com o antiviral fosfato de oseltamivir deve ser o mais breve possível, de preferência, dentro das primeiras 48 horas após o início dos sintomas, e manter o tratamento por um período de 5 dias³⁴.

Observou-se estatisticamente uma sobrevida bem expressiva em pacientes diagnosticados com a Influenza A (H1N1) tratados com oseltamivir, entretanto, alguns estudos têm mencionado cerca de 15% de óbitos entre os pacientes tratados com esse mesmo medicamento³⁵.

Em 2019, com a pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, provocando a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), causou confusão diagnóstica, aumentando a importância da imunização contra gripe.

A vacina contra o vírus influenza disponibilizada pelo SUS é a trivalente, que contém três cepas de influenza que são escolhidas anualmente por especialistas da OMS. Uma cepa de influenza sazonal A (H1), 1A (H3) e 1B são selecionadas para inclusão³⁶.

Nas clínicas particulares temos a vacina quadrivalente que possui uma proteção a mais do tipo B do vírus, porém ambas as vacinas possuem mesmo nível de eficácia e ambas protegem contra a gripe suína³⁶.

- TRIVALENTE = AH1N1 + AH3N2 + B
- QUADRIVALENTE = AH1N1 + AH3N2 + B + B

REFERÊNCIAS

1. Como o Brasil foi afetado pela pandemia de H1N1, a 1ª do século 21? BBC News Brasil. Rafael Barifouse; 25 de março de 2020.
2. Greco DB, Tupinambás U, Fonseca MO. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. Rev Med Minas Gerais. 2009;19(2):132-9.
3. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, AlpucheAranda C, Hernandez M, Miller MA. 16 de julho de 2009; 361 (3).
4. OLIVEIRA, N. A. S.; IGUTI, A. M. (2010). O vírus Influenza H1N1 e os trabalhadores da suinocultura: uma revisão. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, v. 35 n. 122, p. 353-361.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. Morb. Mortal. Wkly Rep. 58, 400–402 (2009).
6. Shope, R. E. & Lewis, P. Swine influenza: experimental transmission and pathology. J. Exp. Med. 54, 349–359 (1931).
7. Zhu, H.; Webby, R.; Lam, T.T.; Smith, D.K.; Peiris, J.S.; Guan, Y. History of swine influenza viruses in Asia. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2013, 370, 57–68.
8. Pandemic (H1N1) 2009 update 64 World Health Organization. <http://www.who.int/csr/don/en/index.html>. Findings-of-Fatal-2009.
9. Como foi a pandemia de H1N1 em 2009. Mariana Tramontina; 16 de outubro de 2020. [Acesso em: 27 de janeiro de 2021].
10. Smith, G. J. D., Vijaykrishna, D., Bahl, J. et al 2009. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature 459:1122-1125.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. World now at the start of 2009 influenza pandemic. 2009.
12. Influenza pandêmica (H1N1) 2009: análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde, Boletim Eletrônico Epidemiológico, 10: 1-21, 2010.
13. BELLEI, Nancy; MELCHIOR, Thaís Boim. H1N1: pandemia e perspectiva atual. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v.47, n.6, p.611-617. 2011.
14. Greco DB, Tupinambás U, Fonseca MO. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no

- Brasil e no mundo, perspectivas. Rev Med Minas Gerais. 2009;19(2):132-9.
15. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic.
16. influenza activity, including 2009 h1n1. Centers for disease control and prevention 1600 clifton road atlanta, ga 30329-4027, usa. [accessed january 27, 2021]. May 28, 2010.
17. Milanesi R, Caregnato RCA, Wachholz NIR. Pandemia de Influenza A (H1N1): mudança nos hábitos de saúde da população, Cachoeira do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010. Cad Saúde Pública. 2011;27(4):723-32.
18. World Health Organization (WHO) (2005). Avian influenza: Assessing the pan-demic threat.
19. Greco DB, Tupinambás U, Fonseca MO. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. Rev Med Minas Gerais. 2009;19(2):132-9.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública. Protocolo de procedimentos para o manejo de casos e contatos de influenza A (H1N1). Versão 5. Atualizado em 28-07-2009. [Acesso em 26 de janeiro de 2021]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/influenza_protocolo_procedimentos_28_06_2009.pdf
21. Gostin L. Public health strategies for pandemic influenza. JAMA. 2006;295(14):1700-1704.
22. Campos, H. R., Kazikawa, G. T., de Souza Pinheiro, J. P., dos Santos, F. A. L., & Isoton, D. A. (2018). Análise epidemiológica da pandemia pelo Influenza A (H1N1) no Brasil nos anos de 2009 a 2010. TCC -Biomedicina. [Acesso em 28 de janeiro de 2021].
23. CHANG, L. Y. et al. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21st century. J Formos Med Assoc, v. 108, n. 7, p. 526-32, 2009.
24. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. Mayo Clin Proc. 2010 Jan, [access in January 27 2021];85(1):64 - 76. doi: 10.4065/mcp.2009.0588. 800287/
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school - New York City, April 2009 [access in January 27, 2021]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 58(17):470-2.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009 [access in January 27, 2021]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 22;58(19):536-41.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009 [access in January 27, 2021]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Jul 17;58(27):749-
28. Bandeira FH, Leite VO. Swine Influenza: Health in centerpiece. Meridiano 47 - Journal of Global Studies 10 (106):61-63 edition. v. 10 n. 106.
29. Mota A, Marinho MGSMC. As Enfermidades e suas Metáforas: Epidemias, Vacinação e Produção de Conhecimento. Coleção Medicina, Saúde e História da Comissão de Cultura e Extensão Universitária da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - CCEX-FMUSP 2015.
30. Costa SPC. Modelação estatística da evolução da epidemia da gripe: aplicação de modelos de duração. Dissertação apresentada ao Instituto Politécnico de Bragança para obtenção do Grau de Mestre em Gestão das Organizações, Ramo de Gestão de Unidades de Saúde Abril de 2015;
31. Chalita LVAS, Silveira A, Colosimo EA, Passos JRS. Modeling grouped survival data with time-dependent covariates. Communications in Statistics - Simulation and Computation, 35: 4, 975-981, November 23, 2006.
32. Ministério da Saúde. Informe Influenza 31 [publicação online] 2019.
33. Lenzi L, Silva LR, Mello AM, Grochocki MH, Pontarolo R. Fatores relacionados ao óbito pela Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes tratados com Oseltamivir. Rev Bras Enferm. 2013;66(5):715-21.
34. Porta da saúde [homepage na internet]. Protocolo de manejo clínico e vigilância epidemiológica da Influenza.
35. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe Human Influenza Infections in Thailand: Oseltamivir Treatment and risk factors for fatal outcome.
36. Lee RU, Phillips CJ, Faix DJ. Seasonal Influenza Vaccine Impact on Pandemic H1N1 Vaccine Efficacy. Clin Infect Dis. 2019 17;68(11):1839-1846.

Claiver Renato Espreafico Junior¹,
Maria Vitória do Nascimento Antonio¹,
Carlos Henrique L Imperador¹,
Marcus Alexandre Mendes Luz¹,
Daniel Guimarães Tiezzi^{1,2},
Chung Man Chin^{1,3},
Priscila Longhin Bosquesi^{1,3}

¹CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto FMRP – USP, Ribeirão Preto, SP.

³Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, Araraquara, SP.

1. HISTÓRIA

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, também conhecido como bacilo de Hansen.

1279 a.C (Século XII a.C)

Mesmo com o avanço das investigações, a origem da hanseníase ainda é imprecisa. Foi descoberto um papiro, na época de Ramsés II, com relatos da existência da hanseníase no Egito.² Nessa mesma época, há registros da doença também na Índia, China e Japão.

320 a.C

Acredita-se que indivíduos infectados com a doença foram trazidos para a Europa depois que as tropas de Alexandre, o Grande, retornaram de batalhas na Índia.^{3,4}

Século 7 a.C

Os poucos registros que existem sobre os primeiros casos confirmados dessa doença são descrições que foram encontradas na Índia e no Egito, datadas do século 7 a.C, a mesma época que possui citações sobre hanseníase no antigo testamento da Bíblia, mais precisamente nos capítulos 13 e 14 do Levítico, que aparece o termo hebreu “tsaraath” ou “saraath” fazendo referência à infecções de pele (traduzidas como lepra), porém é muito difícil a comprovação de que esses termos se referiam exclusivamente à hanseníase.^{3,4,5}

HANSENÍASE

9



1098 a 1179 d.C

Santo Hildegardo, abade alemão, foi o primeiro a descrever as formas diferenciadas da hanseníase e um tratamento para a doença através do uso de pomadas e longos banhos de suor por dias, além de banhos em sangue de cavalo e emplastos de terra e sangue. Em suas anotações, os tipos de hanseníase eram 3 e descritos como “rubra” (manifestada mais em indivíduos coléricos, com vícios de embriaguez e gula), “ulcerosa” e “alba” (esses dois tipos eram descritos como manifestações típicas em pessoas libidinosas, que tardariam a evoluir para a cura).^{3,4}

150 d.C

A doença era muito conhecida na Grécia, pois Aretaeus e Galeno já faziam referências sobre à mesma. Aretaeus, em seu trabalho “Terapêutica de Afecções Crônicas”, designou a hanseníase como elephas (elefantíase) devido a descrição semelhante da pele doente com a pele espessada do elefante. Esses autores conheciam o tipo de hanseníase virchowiana (pior prognóstico) porém desconheciam os distúrbios de sensibilidade acarretados pela doença.^{3,4}

583 d.C

O isolamento rigoroso dos infectados hanseníacos era regra; com isso, membros da Igreja na França se reuniram para pensar em formas de prevenção da população contra a doença, antes chamada de lepra.^{3,4}

1180 d.C

De uma forma geral, em tempos atrás, o doente era considerado como pecador, impuro e desonroso. Schimitt, em 1990, disse que “a lepra também é a prova corporal do pecado: a corrupção da carne manifesta a da alma”. Devido a falta de um conhecimento mais específico da enfermidade, essa era muitas vezes confundida com outras doenças, principalmente com doenças venéreas. Esses fatos originaram o preconceito em relação ao paciente contaminado: a transmissão da doença pressupunha um contato corporal, muitas vezes de natureza sexual e, portanto, pecaminoso. Com isso, os portadores, na maioria das vezes, não recebiam tratamento e eram apenas marginalizados e fadados a morte.⁶

1600 d.C

Os primeiros casos de hanseníase no Brasil foram registrados em 1600 no Rio de Janeiro, onde a cidade passou a ter um local destinado à segregação de portadores da hanseníase, que ficavam em quarentena, chamado “Lazareto”, mais conhecido como “Leprosário”.^{3,4}

HANSENÍASE

9

1756 a 1848 d.C

Em 1756, também no Rio de Janeiro, foi aprovada uma lei para garantir o isolamento de pessoas infectadas e em 1848, em todo o Brasil, as pessoas com hanseníase foram impedidas de exercer algumas profissões.^{3,4}

As pessoas diagnosticadas com hanseníase eram obrigadas a usar vestes que permitiam a identificação delas. Essas vestimentas eram compostas, muitas vezes, de um manto, um chapéu de abas largas e bermudões com cores escuras, além do uso de luvas.

Final do século 19 d.C

A doença, endêmica na Europa do século 12 ao século 13, havia praticamente desaparecido no final do século 19.¹ A descoberta do bacilo e o isolamento dos pacientes mostraram a eficiência das medidas de controle para a diminuição dos casos da doença.

1904 d.C

No Brasil, até o início do século 20, a hanseníase era uma doença endêmica na maioria das regiões brasileiras e em 1904 entrou em vigor o Regulamento Sanitário da União, documento que determinava a hanseníase como doença de notificação compulsória e que os doentes eram de domínio do poder público.⁴

1869 a 1897 d.C

Gerhard-Henrik Armauer Hansen (Figura 1), médico bacteriologista e dermatologista norueguês, descobriu, em 1873, o *Mycobacterium leprae*, bacilo causador da hanseníase. Em 1869, em seu primeiro trabalho publicado, ele descreveu as alterações patológicas no tecido do leproso.⁷ Em 1897, o médico participou da Conferência de Berlim, onde fez recomendações sobre a conduta indicada com os doentes e ressaltou a importância do isolamento desses para um combate mais eficaz à moléstia. Hansen abordou também que cada caso de lepra deveria ser investigado individualmente para decidir sobre o tipo de isolamento, facultativo ou obrigatório e contribuiu diretamente para o declínio dos casos de lepra na Noruega.⁷

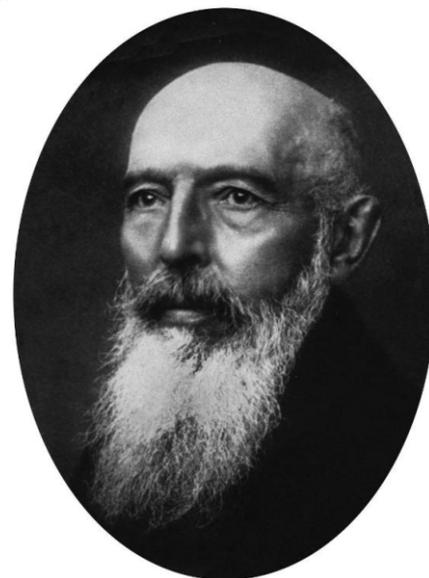


Figura 1. Gerhard-Henrik Armauer Hansen⁸.



1940 a 1980 d.C

O tratamento da doença, até a década de 1940, era realizado com medicamento fitoterápico proveniente da Índia, que era administrado por via oral ou injeções, porém o paciente ainda permanecia isolado do convívio social nos leprosários. Os próprios médicos tinham um certo preconceito com os doentes e muitos até recusavam ficar perto deles. Depois de 1940, foi introduzido o uso das sulfas no tratamento da hanseníase e com isso o controle da doença deixou de ser realizado através do isolamento e da segregação dos pacientes hansênicos. Em 1962, entrou em vigor uma nova lei visando abolir a internação compulsória de pacientes com a moléstia, pois os pesquisadores perceberam que a segregação prejudicava os enfermos, entretanto, existem documentos que comprovam que o internamento forçado existiu até a década de 1980.^{3, 4}

1981 a 2018 d.C

O tratamento poliquimoterápico, usado até hoje para os pacientes com hanseníase, foi estabelecido em 1981, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como tratamento mais indicado para a doença. Em 2018, o Ministério da Saúde e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), com apoio da Fundação Nippon do Japão, criaram um projeto para tentar erradicar a doença no Brasil.⁴

A Talidomida

Um marco histórico no tratamento da hanseníase está relacionado com o ressurgimento do fármaco talidomida.

A talidomida foi descoberta por Wilhelm -Kunz em 1953 na Alemanha e foi sintetizada pelo laboratório Chemie Grünenthal em 1954 e foi amplamente prescrita no mundo início da década de 60 como um fármaco com propriedades sedativa e anti-emética, indicado para o tratamento de enjoos matinais em gestantes.^{9,10} Em 1961, pesquisas associaram relatos de recém-nascidos com malformações e embriopatias ao uso da talidomida por mulheres grávidas na Alemanha e Austrália. O que se seguiu foi a maior tragédia médica de todos os tempos causada pelo homem, onde mais de 10.000 crianças nasceram com uma série de malformações graves e debilitantes atribuídas ao efeito teratogênico deste fármaco. A talidomida foi retirada do mercado entre os anos de 1961 e 1963 e o uso contínuo desse fármaco tem sido um assunto internacionalmente discutido desde o final da década de 50.^{9, 10, 11, 12}

Em 1965, a talidomida foi reintroduzida no tratamento do eritema nodoso hansênico (ENH), uma grave manifestação clínica da hanseníase, pois um dermatologista israelense prescreveu a talidomida como sedativo para seus pacientes com hanseníase que sofriam de insônia. Surpreendentemente, no dia seguinte, observou melhora rápida e significativa do quadro geral dos pacientes com importante regressão das lesões cutâneas (eritema nodoso) causadas pelo *Mycobacterium leprae*, com redução da dor e do processo inflamatório associado ao leproma.^{10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19} Os efeitos benéficos da talidomida podem ser atribuídos às suas atividades anti-inflamatória, imunomoduladora e angiogênica.^{19,20}

Em 1965, foi aprovado o uso da talidomida no Brasil para o tratamento do ENH. No entanto, os regulamentos que delinearão o controle do uso da talidomida no país foram publicados décadas depois. Nos EUA, desde 1998, a indústria Celgene Corporation tem a aprovação do FDA para uso da talidomida no tratamento das manifestações cutâneas moderadas a graves no ENH. Dessa forma, marcava-se definitivamente o ressurgimento desse fármaco.^{10, 11, 21}

2. EVOLUÇÃO

A Hanseníase é uma doença que tem uma significativa relação com as condições precárias dos setores social, ambiental e econômico. Considerada uma doença tropical negligenciada (DTN), ainda ocorre em mais de 120 países, com mais de 200.000 novos casos registrados a cada ano.²²

Em 2017, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil, a Índia e a Indonésia somaram 80,2% da taxa global de novos casos da doença. De forma geral, 210.671 novos casos foram notificados por 150 países naquele ano, com uma taxa geral de detecção de 2,77 casos por 100.000 habitantes. Desses casos, 26.875 eram brasileiros, com taxa de detecção de 12,94 casos por 100.000 habitantes.²²

Em 2018, foram registrados à OMS 208.619 novos casos da doença. Desses, 30.957 ocorreram nas Américas (Norte, Central e Sul), sendo que 28.660 (correspondente a 92,6% dos 30.957 casos das Américas) foram notificados somente no Brasil. Do total de casos novos diagnosticados no país, 1.705 (5,9%) ocorreram em menores de 15 anos.²³ Com isso, a OMS, em 2019, afirmou que o Brasil é o segundo país com

maior número de casos de hanseníase, ficando atrás somente da Índia.

No Brasil, sua distribuição é heterogênea entre as regiões, sendo que Norte, Nordeste e Centro-Oeste se destacam por serem as regiões com maior índice de transmissão da doença e por apresentarem alta prevalência da doença.^{11,24}

Sua endemicidade brasileira intensifica a cadeia de transmissão e acarreta em um grave problema de Saúde Pública no país. Como intensificador desse problema temos a falta de acesso à saúde das populações mais vulneráveis; que evidencia a importância de estratégias de ação - como a detecção precoce dos casos e o exame de contato - para prevenção de incapacidades físicas e favorecer a descontinuidade da cadeia de transmissão da doença.^{22, 23, 24}

A eliminação da hanseníase como problema de Saúde Pública foi alcançada em todo o mundo em 2000, com base na introdução das Estratégias Globais da OMS, implementada desde a introdução da poliquimioterapia na década de 1990.¹¹

Para ilustrar a redução significativa de casos de hanseníase no Brasil, o país apresentou, em 10 anos - de 2007 a 2016 - uma redução de 37,1% no número de novos casos de hanseníase, passando de 40,1 mil

diagnosticados no ano de 2007 para 25,2 mil no ano de 2016.⁴

A estratégia mais recente da OMS (2016 – 2020) para eliminar a hanseníase visa a detecção precoce e o tratamento imediato. Essa estratégia foi elaborada para alcançar um “mundo livre da hanseníase” em longo prazo. Isso se refere a uma situação em que a comunidade está livre de morbidades, incapacidades e consequências sociais devido à hanseníase.^{11, 25, 26}

3. FISIOPATOLOGIA

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica e transmissível, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) descoberto por Gerhard Hansen em 1873 fracamente gram -positivo, que é um parasita intracelular obrigatório com longo período de incubação (de 2 a 7 anos) e possui alta infectividade e baixa patogenicidade. Esse bacilo afeta principalmente os troncos nervosos periféricos (face, pescoço, terço médio do braço e abaixo do cotovelo e dos joelhos) e nervos superficiais da pele. Pode afetar também a região dos olhos e alguns órgãos internos.^{23, 27}

O *M. leprae* migra para o interior das células de Schwann das fibras mielinizadas, provocando lesão em nervos que inervam toda a pele. Estas lesões são responsáveis por áreas hipocrômicas, anestésicas e hipohidrose, além de úlceras plantares, mãos em garra, pé caído e lagofthalmia.

É uma doença que pode ocorrer em qualquer sexo ou faixa etária (inclusive em extremos de idade, representados por crianças e idosos) e tem uma evolução lenta e progressiva. Quando não tratada de uma forma adequada na fase inicial, torna-se transmissível e leva a incapacidades físicas e deformidades, muitas vezes irreversíveis.^{23, 27}

O modo de transmissão ocorre através do contato íntimo e prolongado de uma pessoa com maior probabilidade de adoecer com um indivíduo hansenico não tratado (principalmente o paciente que tem o tipo multibacilar). O bacilo é transmitido pelas vias respiratórias (ar) e a maioria da população tem uma imunidade natural contra essa bactéria. Diante disso, a maior parte da população que teve contato não desenvolverá a doença.²⁷

De acordo com os aspectos clínicos, a hanseníase é classificada por diferentes formas, a saber: indeterminada,



tuberculóide, dimórfica ou borderline e virchowiana ou lepromatosa e também pelo número de lesões cutâneas, sendo paucibacilar (até 5 lesões) os tipos indeterminada e tuberculóide e multibacilar (mais que 5 lesões) os tipos dimorfa e virchowiana.²⁸

A hanseníase indeterminada é o estágio inicial da doença. Tem um quadro mais leve apresentando manchas brancas de contorno mal definido e indolores, devido a diminuição da sensibilidade no local. Essa fase inicial, muitas vezes, pode passar despercebida e o paciente pode ter a cura espontânea ou pode evoluir para uma das formas mais tardias. Isso intensifica ainda mais a importância da detecção precoce dos casos de hanseníase.^{27, 28}

Já a forma tuberculóide, o paciente apresenta até 5 lesões em formato de placa e totalmente indolores com bordas bem definidas e centro claro. Essa é uma forma da doença em que o sistema imune da pessoa infectada consegue destruir.^{27, 28, 29}

As lesões da forma borderline, também denominada de dimorfa, é a forma mais comum da doença (mais de 70% dos casos) e pode apresentar manchas com aspecto avermelhado ou esbranquiçado que possuem bordas elevadas e são mal

delimitadas nas periferias ou pode ter um aspecto de múltiplas lesões delimitadas com a borda externa pouco definida.^{27, 28, 29}

O tipo virchowiano é o mais contagioso da doença. O paciente que está nesse estágio apresenta pele avermelhada, seca, com aspecto infiltrado e poros dilatados (parecido com casca de laranja). Com a evolução desse quadro é comum o surgimento de hansenomas, caroços endurecidos, escuros e assintomáticos. Em uma forma ainda mais avançada da doença pode ocorrer madarose (perda das sobrancelhas) e também queda dos cílios, de outros pelos e até dos fios de cabelo. As queixas de câimbras e formigamentos nas mãos e pés são comuns, assim como a “dor nas juntas”. Os nervos periféricos e seus ramos (facial, ulnar, fibular, tibial) encontram-se espessados e, com isso, a busca por alterações de sensibilidade - térmica, tátil e dolorosa - é de extrema importância, assim como a busca em outros locais como as áreas frias do corpo - cotovelos, joelhos, nádegas e pernas.^{27, 29}

Os sintomas mais comuns da hanseníase incluem lesões cutâneas do tipo manchas de coloração esbranquiçada, avermelhadas ou acastanhadas que possuem alterações de sensibilidade térmica e/ou tátil e/ou

dolorosa; comprometimento da inervação periférica, geralmente apresentando espessamento dos nervos periféricos e podendo ter alterações sensitivas e/ou motoras e /ou autonômicas, queda ou diminuição de pelos, podendo ser localizada ou difusa, especialmente nas sobrancelhas; diminuição da força nas mãos, pés e nos músculos da face; sensação de formigamento, de choque e de câimbra nos membros superiores e inferiores que podem evoluir para dormência; presença de caroços assintomáticos; pele infiltrada podendo ter uma diminuição ou até mesmo a ausência de sudorese no local afetado.^{24,27}

3.1. Diagnóstico

A suspeita da hanseníase pode ser feita pelos médicos ou equipe de saúde, ou, até mesmo, pelo próprio paciente. O diagnóstico é baseado na avaliação clínica das lesões dermatológicas encontradas no paciente, por meio de testes de sensibilidade, palpação de nervos e avaliação da força motora. Caso ainda persista alguma dúvida, na maior parte dos casos o diagnóstico é clínico, poder ser realizada a baciloscopia, que corresponde à coleta da serosidade cutânea, colhida em orelhas, cotovelos e da lesão de pele, e ainda pode ser realizada biópsia da lesão ou de

uma área suspeita, na busca do agente etiológico causador da doença.^{27,29} A análise microscópica utiliza a técnica de coloração Ziehl -Neelsen, que consiste na coloração de bacilos do *Mycobacterium leprae* pelo corante fucsina. Os bacilos podem ser observados dispostos em globias (aglomerados formados por uma substância incolor chamada gléia, que os une forma organizada) ou em forma isolada. O patógeno evidenciado em cor magenta pelo fucsina não descora quando submetido ao tratamento com ácidos e álcoois, o que explica sua denominação de bacilo álcool-ácido resistente.^{30,31}

Para confirmar a suspeita de hanseníase, existem alguns testes muito utilizados durante as consultas: Teste de sensibilidade tátil, não é totalmente específico para hanseníase já que outras doenças podem alterar a sensibilidade; Teste de sensibilidade térmica, feito com tubos de ensaio com diferentes temperaturas e testados nas áreas lesionadas; Teste de sensibilidade dolorosa, feito com agulhas buscando estimular o reflexo de dor nas áreas lesionadas.²⁷

3.2. Tratamento

A hanseníase tem cura e as unidades de saúde devem oferecer o tratamento para os

pacientes hansênicos. O tratamento prescrito no Brasil é o mesmo recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e é oferecido gratuitamente pelo SUS.¹¹

O tratamento integral de um paciente com hanseníase compreende o tratamento quimioterápico específico - a poliquimioterapia (PQT), e seu acompanhamento, a fim de identificar e tratar as possíveis intercorrências e complicações da evolução da doença. Durante o acompanhamento, o paciente pode ter a recidiva (menos que 5% dos casos), com o desenvolvimento de novos sintomas e sinais da doença após o tratamento correto, ou pode ter a reação hansênica (ocorre em quase 50% dos casos tratados), que é o estado de reação do hospedeiro com exacerbação das lesões clínicas pré-existentes (reação inflamatória).^{24, 27}

A prevenção e o tratamento das incapacidades físicas provocadas pela doença devem iniciar precocemente e em conjunto com as outras etapas do tratamento. Para isso, pode usar técnicas diversas, simples e/ou complexas, envolvendo fisioterapia, educação em saúde e autocuidado.

O tratamento medicamentoso é definido de acordo com o número de lesões cutâneas apresentadas pelo paciente: tratamento para paucibacilar e o tratamento para multibacilar.

Como esquema de tratamento paucibacilar (PQT-PB) é recomendado o uso de rifampicina (600mg/mês, dose supervisionada) e dapsona (100mg/dia, dose auto-administrada). A duração desse tratamento é de 6 doses supervisionadas e o critério de alta do paciente é de 6 doses supervisionadas com prazo máximo de 9 meses.^{24, 27}

Já o esquema de tratamento para pacientes hansênicos com a forma multibacilar (PQT-MB), há o uso de rifampicina (600mg/mês, dose supervisionada), clofazemina (300mg/mês, dose supervisionada, e 50mg/dia, dose auto-administrada) e dapsona (100mg/dia, dose auto-administrada). A duração do tratamento é de 12 doses supervisionadas e como critério de alta do paciente tem-se 12 doses supervisionadas em até 18 meses. Os casos multibacilares, com numerosas lesões e/ou extensas áreas de infiltração cutânea poderão apresentar uma regressão mais lenta das lesões. A maioria dos doentes

continuará melhorando após a conclusão das 12 doses supervisionadas.³²

Há algumas situações especiais envolvendo o tratamento de hansenícos. Por exemplo, em gestantes, o tratamento pode ser realizado mesmo durante a gestação e a lactação; em pacientes com tuberculose, é comum a associação e o tratamento deve usar as doses de rifampicina preconizadas para a tuberculose - 300mg/dia; e em pacientes que possuem AIDS, o tratamento PQT não interfere no tratamento da doença viral em questão.^{24, 27}

4. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

Mesmo com o surgimento de outras doenças, como a atual pandemia do COVID-19, a hanseníase ainda merece atenção. Apesar da diminuição de novos casos com o passar dos anos, no mundo cerca de 200.000 de pessoas são diagnosticadas com a doença por ano.³³

A atenção que a hanseníase merece ter vai muito além do diagnóstico e tratamento precoces, pois deve incluir também uma mudança na mentalidade das pessoas para que o paciente hanseníco não seja mais visto com preconceito e possa viver com sua dignidade respeitada.

A “Estratégia Global da OMS para a Hanseníase para 2021-2030” tem como objetivo acelerar as medidas para a erradicação da hanseníase no mundo.

Essa estratégia tem como base os princípios de início da ação, garantia de prestação de contas e promoção da inclusividade das pessoas com a doença. Planos específicos de ação devem ser desenvolvidos de acordo com o perfil de cada país para, assim, reduzir a carga global e local de hanseníase.³³

No Brasil, a estratégia existe com o objetivo de zerar os números de e novos casos de hanseníase a longo prazo, de ter uma comunidade livre de morbidade, incapacidades e problemas sociais decorrentes dessa moléstia.²⁵

REFERÊNCIAS

1. Reibel, F. & Cambau, E. & Aubry, Alexandra. (2015). Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 45. 10.1016/j.medmal.2015.09.002.
2. (PDF) Hanseníase: avanços e desafios. 2014 [Internet]. [citado 7 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/271850021_Hansenise_avancos_e_desafios_2014
3. Cunha AZS da. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. *Ciência saúde coletiva*. 2002;7:235-42.
4. Hanseníase, um problema de 1800 ou 2018? [Internet]. [citado 7 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.metropoles.com/materias-especiais/hansenise-um-problema-de-1800-ou-2018>

5. Eidt Leticia Maria. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. Saude soc. [Internet]. 2004 Aug; 13 (2): 76-88.
6. Invivo ::: História ::: Hanseníase na história [Internet]. [citado 7 de maio de 2021]. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1182&sid=7>
7. Ghosh S, Chaudhuri S. Chronicles of Gerhard - Henrik Armauer Hansen's life and work. Indian Journal of Dermatology. 5 de janeiro de 2015;60(3):219.
8. Figura 1 - Gerhard Armauer Hansen. In: Wikipédia, a enciclopédia livre [Internet]. 2020 [citado 7 de maio de 2021]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Gerhard_Armauer_Hansen&oldid=59904930
9. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? The Lancet. 18 de abril de 1998;351(9110):1197-9.
10. Lima LM, Fraga CAM, Barreiro EJ. The rebirth of a drug: thalidomide. Química Nova. outubro de 2001;24(5):683-8.
11. Jesus SM de, Santana RS, Leite SN. The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. PLOS Neglected Tropical Diseases. 6 de agosto de 2020;14(8):e0008329.
12. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms - Vargesson - 2015 - Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews - Wiley Online Library [Internet].
13. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1965;6(3):303-6.
14. Oliveira MA, Bermudez JAZ, Souza ACM de. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? Cad Saúde Pública. janeiro de 1999;15(1):99-112.
15. Jose Roma Paumgarten F. Novel thalidomide analogues, "me too" drugs and the Brazilian law. Vigilância Sanitária em Debate. 30 de agosto de 2013;1.
16. Grosshans E, Illy G. Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses. Int J Dermatol. novembro de 1984;23(9):598-602.
17. Stirling DI. Thalidomide and its impact in dermatology. Semin Cutan Med Surg. dezembro de 1998;17(4):231-42.
18. Ordi-Ros J, Cortés F, Cucurull E, Mauri M, Buján S, Vilardell M. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. J Rheumatol. junho de 2000;27(6):1429-33.
19. Anti-Inflammatory Drug Design Using a Molecular Hybridization Approach. - Abstract - Europe PMC [Internet].
20. Borges, L. G.; Froehlich, P. E. Talidomida - Novas perspectivas para utilização como anti-inflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 96 -102, jan/mar. 2003.
21. Pannikar V. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. Lepr Rev. setembro de 2003;74(3):286-8.
22. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives [Internet]. [citado 7 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9536>
23. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hanseníase. 1ªed, Jan.2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/31/Boletim-hanseníase-2020-web.pdf>
24. Hanseníase: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Internet].
25. Organização Mundial da Saúde. Estratégia global para hanseníase (2016-2020). Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase [Internet]. Nova Délhi: Organização Mundial da Saúde; 2016 . Disponível em: <http://www.who.int>
26. Nery JS, Ramond A, Pescarini JM, Alves A, Strina A, Ichihara MY, et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. The Lancet Global Health. setembro de 2019;7(9):e1226-36.
27. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. - Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 68 p. : il.
28. O que é Hanseníase ? Tudo que você precisa saber! - DAHW [Internet].
29. Hanseníase - Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet]. [citado 7 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/hanseníase/9/>
30. Brasil, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. 2010.
31. Paro-Pedro H da S, Nardi SMT, Tolentino FM, Carvalho ER de, Montanha JOM, Luz MAM, et al. Hanseníase e laboratório: uma interação desafiadora. Bepa - Boletim Epidemiológico Paulista. 2014;1-14.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
33. Messages for World Leprosy Day 2021 [Internet]. [citado 7 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/30-01-2021-messages-for-world-leprosy-day-2021>



PESTE BUBÔNICA

10



Amanda O. Vicente¹
Amanda S. Pereira¹
João Pedro E. Sant'Ana¹
Pedro V. Bertozzi¹
Rafaela B. C. Mano¹
Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg^{1,2}

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP (SP)

1. HISTÓRIA

A “Praga”, também conhecida como Peste Bubônica ou Negra é uma doença infecciosa causada por uma bactéria normalmente encontrada em marmotas, que são os vetores intermediários aos humanos. No entanto, o organismo causador da Praga (*Yersinia pestis*) só pode ser identificado pelo bacteriologista Frances Alexandre Yersin em Hong Kong, na pandemia do século XIX^{1, 2, 3}.

A aparição mais antiga da Praga na História é na Bíblia no Primeiro Livro de Samuel, em 1000 a.C. no qual os Filisteus foram infectados com uma grave doença devastadora. Pela análise da fala, “cinco tumores e cinco ratazanas” pode ser identificado que a Peste Bubônica era o que

os infectava e que os tumores eram na realidade as bolhas originadas pela doença⁴.

Notavelmente, existiram três grandes pandemias da Peste Negra. A primeira ocorreu no século VI (541) que se iniciou na África central e se espalhou para o Egito e Mediterrâneo. A segunda no século XIV (1347) na Ásia e se espalhou para Criméia Europa e Rússia, onde o mundo já tinha relações muito maiores de troca e conexões entre si, o que facilitou a transmissão da praga, consequentemente aumentando muito o número de mortes em relação a primeira pandemia. A terceira teve início no século XIX (1894) em Yunnan e alcançou Hong Kong, a Índia e depois todo o mundo, terminando apenas no século XX^{2,3}.

Apesar das inúmeras epidemias de Peste Negra durante a História, as citadas acima foram as mais notáveis, não apenas pelo número de mortes, mas pela repercussão na sociedade e o seu impacto na cultura e economia da época. A sociedade evoluiu muito devido a essas pragas, ao adquirir o conhecimento da teoria dos germes, a ciência da bacteriologia, os antibióticos - como a estreptomicina - além de medidas de saúde pública que surgiram, como a “quarentena”. Além disso, a Peste Bubônica



PESTE BUBÔNICA

10



foi classificada pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) como Categoria A de Agente para Bioterrorismo devido a sua grande capacidade, apenas atrás da catapora, pela rápida disseminação entre as pessoas³.

2. EVOLUÇÃO

A Peste Negra foi umas das maiores pandemias já descritas na história da humanidade, sendo responsável pela morte de cerca de um terço da população europeia no século XIV. A epidemia parece ter se originado na Ásia central, chegando na Península Itálica a partir de navios genoveses pela rota da seda. Tendo início em 1348, houveram pelo o menos mais dois surtos da doença no século XIV (em 1362 e 1382)^{5,6,7,8,9}.

Os navegantes que tiveram contato com as cidades portuárias asiáticas assustavam-se com as condições em que os enfermos se encontravam, escurecidos pelas hemorragias subcutâneas e cobertos por furúnculos. Temendo a propagação da doença, diversas cidades portuárias europeias impediam que navios atracassem e impediram a entrada de estrangeiros. Entretanto, a bactéria já havia se espalhado pela população e dentro de poucos dias a

doença já havia se espalhado pelas cidades portuárias. No período de dois anos a doença tinha se alastrado por toda a Europa (1348-1350)^{5,6,8,9}.

Os médicos e estudiosos da época especulavam sobre uma possível contaminação do ar e recomendavam a queima de ervas aromáticas nas ruas. Logo, aqueles com melhores condições financeiras e conseqüente melhores condições higiênicas, apresentavam menor contato com as pulgas (agente transmissor), sendo assim, os ricos foram a classe social menos atingida⁸. Em contrapartida, os próprios médicos foram um dos grandes vetores para a disseminação da doença⁹.

A cada novo surto da doença a população europeia reduzia drasticamente. Segundo estudos, a Inglaterra perdeu 25% de sua população no primeiro ano da pandemia; em 1360 perdeu 22,7% e em 1369, 12,5%. A Normandia Oriental, Paris, Provença e Navarra perderam 70% de sua população entre os séculos XIV e XV. Franco Júnior afirma que a peste negra “foi a maior catástrofe populacional da História Ocidental: num intervalo de tempo bem menor, matou, em termos absolutos, mais do que a Primeira Grande Guerra Mundial”⁸.



3. FISIOPATOLOGIA

A *Y. pestis*, pertencente à família Enterobacteriaceae, trata-se de um cocobacilo Gram-negativo, sem esporos e de tamanho médio entre 0,5 e 0,8 µm de diâmetro e 1 a 3 µm de comprimento. As maneiras as quais a espécie pode adentrar o organismo são: via cutânea e conjuntiva por meio da inoculação (via mais comum), por aspiração, entrando em contato com a mucosa das vias aéreas ou por deglutição¹⁰.¹¹. A figura 1 representa a picada da pulga que inocula o bacilo no indivíduo que será afetado. Existem diferentes formas clínicas

nódulos linfáticos macios (bubões), febre, calafrios, entre dois e seis dias pós contato com o organismo. Sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia também são comuns¹⁰.

3.1. Tratamento

A instituição precoce do tratamento da doença é essencial para conter a gravidade e rapidez de sua evolução, tendo como objetivos principais deter a bacteriemia e superar a toxemia¹¹. Os profissionais de saúde envolvidos devem adotar as medidas de biossegurança necessárias. A prescrição de antibióticos betalactâmicos (penicilinas,

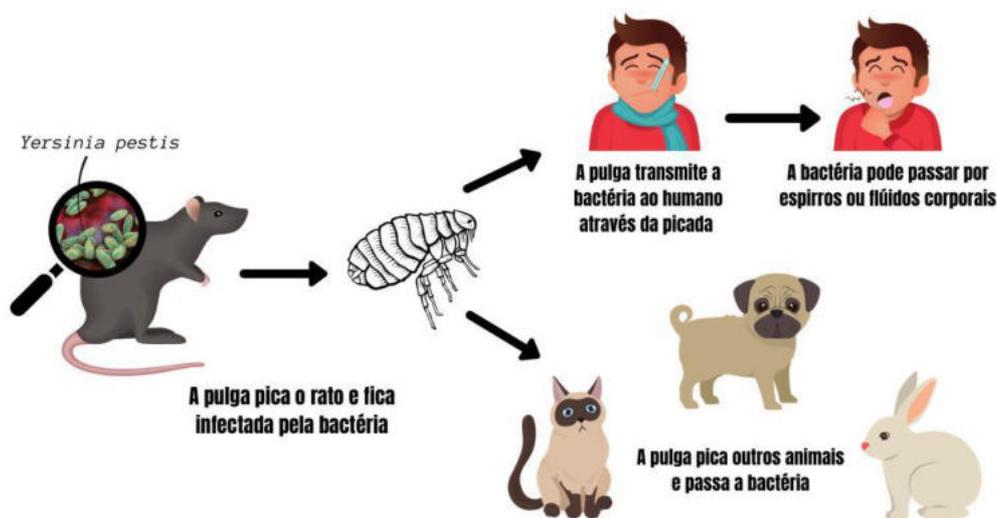


Figura 1: Ciclo de transmissão da *Yersinia pestis*.

que variam desde altas taxas de mortalidade até assintomáticas/ oligossintomáticas¹¹.

A forma clássica da doença é a Praga Bulbônica, caracterizada por dor de cabeça,

cefalosporinas, cefamicinas, oxicefamicinas, carbapanemas e monobactâmicos), de macrolídeos (eritromicina, claritromicina, roxitromicina



PESTE BUBÔNICA

10



e miocamicina) e de azalídeos (azitromicina) na quimioprofilaxia ou no tratamento da peste está contraindicada. As orientações gerais para o paciente são:

- Evitar ingerir os antimicrobianos com leite.
- Não usar antiácidos à base de Al, Mg, Ca e Bi.
- A prevenção e o tratamento de distúrbios pépticos devem ser feitos exclusivamente com ranitidina ou inibidores da bomba de prótons.
- Não prescrever antidiarréicos, principalmente aqueles com caulim e pectina.
- Jamais utilizar sais de ferro e complexos vitamínicos sob o risco de agravar o caso.
- No tratamento parenteral, infundir cada antimicrobiano com seu próprio diluente, evitando-se associações incompatíveis¹¹.

4. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

A pandemia de peste na Europa em meados de 1350, foi capaz de dizimar cerca de 1/3 da sua população, algo entre 75 e 200 milhões de pessoas¹¹. Sua origem é incerta, e existem especulações com relação a sua

origem, se no sudeste da Rússia ou até mesmo nas regiões no norte da África e atingiu toda a Europa, norte da África, Oriente Médio e parte central da Rússia¹². Embora o auge tenha sido no século XIV, pequenos surtos foram encontrados até fim do século XVIII¹³.

Como sua transmissão se dá a partir das pulgas que viviam nos ratos negros, que viajavam pelos barcos através das rotas marítimas de comércio entre as áreas afetadas, muitas especulações de caráter religioso, e até mesmo sobrenatural ocorreram sobre a origem. Como naquela época, não se compreendia a contaminação, médicos que não conseguiram explicar a doença, atribuíram a culpa as estrelas e ira de entidades superiores^{11,15,16}.

Desde a pandemia até a década de 1960 conhecia-se muito pouco sobre sua propagação, por isso, seus efeitos sobre a sociedade foram tão devastadores, com uma taxa de mortalidade acima de 90%. A praga deixou marcas e feitos permanentes para o mundo, dentre eles a criação do termo “quarentena”, referente ao período de 40 dias entre uma viagem e outra que foi imposto nos portos de Veneza, a fim de impedir que os infectados viajassem. Também é originário da peste a invenção de



PESTE BUBÔNICA

10



roupas e máscaras que mantinham afastados os odores das feridas causada pela doença^{11, 13, 14}.

Somente no século XVI, o médico italiano Girolamo Fracastoro (1478 ± 1553), formulou a hipótese de infecção por micro patógenos: “seminaria contagionis”. Essa ideia somente foi superada, quando a evolução nos microscópios ocorreu, e pode-se observar bactérias vivas no sangue dos contaminados em 1674 por Antoni Leeuwenhoek (1632 ± 1723). Da mesma forma, a busca pelo conhecimento e entendimento da peste bubônica, a ideia da criação de vida através da geração espontânea foi quebrada cerca de 100 anos depois por Lazzaro Spallanzani (1729 ± 1799), mas somente provada por Louis Pasteur (1822 ± 1895) em 1864^{15, 16}.

5. PÓS PANDEMIA

Até os dias atuais ainda são relatados casos de infecção por *Y. pestis*, entre os anos de 2010 e 2018, 49 casos foram relatados ao CDC. Especialistas acreditam que existem diversos motivos que uma nova pandemia de grandes proporções causada pela *Y. pestis* serem muito baixas^{17, 18}.

Um dos principais motivos reside no fato da mudança dos hábitos de vida que ocorreram

com a população mundial nos últimos séculos. Nas grandes cidades, locais onde há maior aglomeração de pessoas, grande parte das regiões possui acesso a serviços de higiene e saneamento básico. Além disso existe um controle da população de animais atualmente, tornando o contato entre um humano com o animal vetor mais raro e conseqüentemente diminuindo a probabilidade de novas infecções^{18, 19}.

Outro fator se dá pelo agente causador da doença ser uma bactéria, sendo que, atualmente existem diversas classes de antibióticos capazes de impedir o progresso da infecção no corpo humano; esse tratamento pode, muitas vezes, ser realizado de forma extra-hospitalar evitando problemas de logística para os serviços de saúde¹⁸.

Um estudo que analisou surgimento de casos de peste bubônica em algumas regiões no século XX através de um modelo matemático encontrou um número básico de reprodução (R0) para a transmissão entre pessoas de 1,3. Esse valor representa o número de pessoas que serão contaminadas, em média, a partir de um infectado. O estudo ainda afirma que esse resultado foi encontrado sem quaisquer medidas para controle de infecção implementadas. Assim



PESTE BUBÔNICA

10



sendo, a conclusão é de que as probabilidades de uma nova pandemia emergir são muito improváveis ²⁰.

Atualmente existem vacinas que possuem o patógeno *Y. pestis* atenuado, porém devido à pouca duração da imunidade conferida e a apresentação de algumas reações adversas, esse tratamento não é disponibilizado para a população geral. É recomendada a vacinação para as pessoas que trabalham diretamente com o patógeno ou pessoas que vivem em regiões endêmicas ou em contato com os animais vetores da doença ^{18,19}.

A pandemia da peste na Europa, em meados de 1350, foi capaz de dizimar cerca de 1/3 da sua população, entre os fatores que justificam essa grande repercussão está a falta de conhecimento sobre as vias de transmissão da doença e sobre o seu tratamento. Apesar de seu auge ter ocorrido no século XIV, pequenos surtos foram encontrados até fim do século XVIII. A praga deixou marcas e feitos permanentes para o mundo, tanto em questões econômicas quanto em questões sociais. No que se refere ao quadro atual relacionado com a infecção por *Y. Pestis* o número de casos relatados atualmente é mínimo, e devido as facilidades de tratamento que surgiram com o avanço da medicina, sendo

a de principal destaque o surgimento de antibióticos ²⁰.

REFERÊNCIAS

1. Plague. www.who.int. 2021 [cited 2021 Jan 30]. Available from: https://www.who.int/health-topics/plague#tab=tab_
2. Khan Academy. Bubonic Plague. Khan Academy. 2008 [cited 2021 Jan 30]. Available from: <https://www.khanacademy.org/humanities/world-history/medieval-times/disease-and-demography/a/disease-and-demography>
3. Frith J. The History of Plague – Part 1. The Three Great Pandemics. Jmvh.org. 2011 [cited 2021 Jan 30]. Available from: <https://jmvh.org/article/the-history-of-plague-part-1-the-three-great-pandemics/>
4. Riedel S. Plague: from Natural Disease to Bioterrorism. Proceedings (Baylor University Medical Center). 2005 Apr 1 [cited 2021 Jan 30];18(2):116–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200711/>
5. Neto Ricardo. As conseq uências da pandemia do Covid-19 na geopolítica: notas introdutórias. Pró-Defesa IV - Ciência, Tecnologia e Inovação em Defesa: Cibernética e Defesa Nacional. 2020 Mar 27; [cited 2020 Jul 14]; Available from: <https://redectidc.com.br/assets/files/Rede-CTIDC-AsconsequenciasdapandemiadoCovid-19nageopoliticanotasintrodutorias.pdf>
6. Modelos Matemáticos em Epidemiologia. Universidade Federal de Campina Grande: Célia Maria Rufino Franco; 2020 May 05. Introdução; [cited 2020 Jul 14].
7. Quírico Tamara. Peste Negra e escatologia: os efeitos da expectativa da morte sobre a religiosidade do século XIV*. Electronic Journal of Antiquity, Middle & Modern Ages. 2012 Apr 24;14; [cited 2020 Jul 14]; Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4217154>
8. Bueno André, Birro Renan, Boy Renato. Ensino de história medieval e história pública: estudar a peste negra em tempos de coronavírus: relações entre a idade média e o tempo presente no ensino de história. 1st ed. Sobre Ontens; 2020 [cited 2020 Jul 15]. 199 p. 1 vol. ISBN: 978-65-00-02127-1 199pp.



PESTE BUBÔNICA

10



- Available from:
https://www.academia.edu/43267428/Ensino_de_Hist%C3%B3ria_Medieval_e_Hist%C3%B3ria_P%C3%ABlica
9. A RELAÇÃO ENTRE A PESTE NEGRA E OS JUDEUS. Departamento de Letras Orientais da Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo. 2018 May 12 [cited 2020 Jul 27];20:26-46. Available from:
<https://www.revistas.usp.br/vertices/article/view/179257>
 10. PESTE BUBÔNICA: infecção por *Yersinia pestis*. Faculdade Alfredo Nasser. 2018 Apr 12 [cited 2021 Jan 30]; Available from:
http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_6/12-04-2018-16.09.10.pdf
 11. Manual de Vigilância e Controle da Peste. Manual de Vigilância e Controle da Peste.2008 [cited 2021 Jan 30]; Available from:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_pestes.pdf
 12. World Health Organization: WHO. Plague. Who.int. World Health Organization: WHO; 2019 [cited 2021 Jan 29]. Available from:
https://www.who.int/health-topics/plague#tab=tab_1.
 13. Laurindo J, Cláudia A, De A, Santos O, Vieira De Moraes Filho A, Santiago S. PESTE BUBÔNICA: infecção por *Yersinia pestis* Deyse Meneses do Nascimento. Available from:
http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_6/12-04-2018-16.09.10.pdf.
 14. Quarentena e Isolamento: A Peste Negra e a origem da Quarentena em Veneza | Biblioteca Nacional [Internet]. Bn.gov.br. 2020 [cited 2021 Apr 8]. Available from:
<https://www.bn.gov.br/acontece/noticias/2020/04/quarentena-isolamento-pestes-negra-origem-quarentena>.
 15. Bramanti B, Stenseth NChr, Walløe L, Lei X. Plague: A Disease Which Changed the Path of Human Civilization. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016 [cited 2021 Jan 29];1–26. Available from:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27722858/Benedictow_OJ_La_Peste_Negra_1346_-1353_La_historia_completa_1_Ed_Aristu_JLG_Madrid_Espanha_Edicoes_AKAL_2011_p_8-35.
 16. Zietz BP, Dunkelberg H. The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia pestis*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2004 Jan [cited 2021 Jan 29];207(2):165 –78. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15031959/>
 17. The Plague. 2019. Maps and Statistics; [cited 2021 Jan 30]; Available from:
<https://www.cdc.gov/plague/maps/index.html>
 18. Prentice Michael B., Rahalison Lila. Plague. *The Lancet*. 2007 Apr 07 [cited 2021 Jan 30];369:1196-1207. DOI 10.1016/S0140-6736(07)60566-2. Available from:
<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673607605662/fulltext>
 19. Dennis David T., Gage Kenneth L. Plague manual: epidemiology, distribution, surveillance and control. World Health Organization. 1999 [cited 2021 Jan 30]; Available from:
https://www.who.int/csr/resources/publications/plague/WHO_CDS_CSR_EDC_99_2_EN/en/.
 20. Gani Raymond, Leach Steve. Epidemiologic Determinants for Modeling Pneumonic Plague Outbreaks. *Emerging Infectious Diseases*. 2004 Apr 10 [cited 2021 Jan 30];608 –614. DOI 10.3201/eid1004.030509. Available from:
https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/4/03-0509_article



Maria Júlia Lima Eugenio Dias¹
Letícia Mendonça¹
Tiago Fernandes Cardoso¹
Marina Cavalcante Chini¹
Lucas Rossato Pacheco¹
Vinícius Rosseto Vieira¹
Melyssa Paula Maluf¹
Bruna Letícia Buzati Pereira²
Silvana Regina Perez Orrico^{2,3}

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, São Paulo, Brasil.

1. HISTÓRIA

O Sarampo pode ter surgido na Europa por volta dos séculos II e III da era cristã e, na China, entre os séculos I e II DC, dizimando grande parte da população e levando à queda dos impérios Romanos e Han, respectivamente. A hipótese é que o vírus foi disseminado por meio das rotas comerciais para a Índia e das rotas comerciais com a China. A chegada do vírus na América se deu com Colombo, vindo da Europa e, junto com outras doenças, dizimando a população nativa, levando à destruição de grandes civilizações como Astecas e Incas¹. Assim, embora seja primeiramente um vírus do

Velho Mundo, tornou -se endêmico entre humanos após as imigrações, causando grande devastação e mortes nas populações susceptíveis do Novo Mundo².

Embora a primeira descrição do sarampo seja atribuída ao médico árabe Ibn Razi, entre os séculos VIII e IX, o vírus somente foi isolado em 1954 e a vacina desenvolvida em 1963¹.

2. EVOLUÇÃO

No início da década de 1960, a epidemiologia do sarampo foi bem compreendida. Era sabido que a doença ocorria em todo o mundo, geralmente em periódicos ciclos regulares (cada 2-3 anos). Com exceção de alguns grupos isolados, quase todas as crianças contraíram sarampo antes de chegarem à adolescência, com mais de 90% infectadas entre 10 e 15 anos de idade. Pais, em grande parte, passaram a ver o sarampo como algo desagradável, embora mais ou menos inevitável, em parte da infância. Muitos médicos de cuidados primários compartilharam esta visão^{2,3}.

O Sarampo foi a principal causa global de morbidade e mortalidade infantil, antes da década de 60 e segue como uma das principais causas de óbitos evitáveis na infância, com maior incidência em crianças



SARAMPO

11



menores de cinco anos e na faixa etária entre 15 e 29 anos de idade. Antes do aumento da cobertura vacinal global na década de 80, resultado do Programa Expandido em Imunização, o sarampo foi responsável por mais de milhões de mortes/ano⁴. Taxas de morbidade e mortalidade são elevadas em bebês, hospedeiros imunocomprometidos e crianças desnutridas⁵.

Uma revisão intermediária do plano estratégico da OMS destacou que “ganhos significativos para a eliminação do sarampo foram feitos nos últimos 15 anos, com redução estimada de 79% na mortalidade global pela doença entre 2000 e 2014, resultando em mais de 17 milhões de mortes evitadas relacionadas ao sarampo”⁶.

Entretanto, estima-se que o sarampo tenha causado sete milhões de infecções e 90.000 mortes em 2016. Embora uma vacina eficaz, segura e econômica exista desde a década de 1960, a vacinação em locais de alta carga continua a ser um desafio devido em grande parte à infraestrutura e acesso precário à saúde⁷.

No entanto, faltam medições precisas da incidência e mortalidade do sarampo, uma vez que a maioria dos casos e mortes ocorre em países com registros e sistemas de

vigilância de doenças deficitários. A OMS publica anualmente o número de casos de sarampo e número estimado de mortes, além de estimativas da cobertura vacinal. O número de casos notificados diminuiu em todo o mundo entre 2000 e 2015 em 70% (853.479 para 254.928), embora os relatórios sejam amplamente subestimados⁸.

Algumas estimativas são resultado da modelagem estatística realizada pela OMS. A cada ano, o modelo é ajustado para toda a série temporal – de 2000 ao ano atual. A modelagem de 2019, mostra que em 2018 foram estimados 9.769.400 casos de sarampo e 142.300 mortes relacionadas no mundo⁸.

No Brasil, a doença foi erradicada em 2000 através da vacinação, enquanto foi considerada erradicada nas Américas em 2016. No entanto, novos casos têm sido notificados em toda a América do Sul⁹.

Fatores como redução da cobertura vacinal, movimento anti-vacina, migrações populacionais, exposição de populações vulneráveis não-vacinadas (povos indígenas) e outros, têm levado a novos surtos em regiões recentemente avaliadas como livres do Sarampo. Por exemplo, a falha em vacinar contra o sarampo resultou



SARAMPO

11



em uma epidemia da doença em 2011 com 28.800 casos e, em 2013, 10.271 (91% deles na Alemanha, Itália, Holanda, Romênia e Reino Unido)¹⁰.

Paralelo à vacinação, o sistema de notificação de casos deve ser abrangente e envolver centros de saúde, hospitais, laboratórios e clínicas particulares, devendo existir pelo menos uma fonte de informação para cada município⁹.

3. FISIOPATOLOGIA

O vírus do Sarampo é um RNA vírus pertencente ao gênero Morbillivirus, da família Para -myxoviridae, de apenas um sorotipo. Humanos são os únicos hospedeiros naturais do vírus do sarampo que sustentam sua transmissão^{2,11}.

É uma doença altamente contagiosa, cujo vírus se espalha pelo ar, por meio de gotículas ou secreções respiratórias (aerossóis) e pelo contato pessoal próximo. Além disso, o fato do vírus permanecer ativo e contagioso, no ar e em superfícies contaminadas, por até duas horas aumenta também as chances de contaminação por fômites⁹. Nesse aspecto, o contágio pode ocorrer facilmente em crianças convivendo em creches ou escolas, por meio de brinquedos/objetos de uso comum

contaminados com secreções nasais ou da garganta infectadas, hábito de levar as mãos e objetos à boca, contato interpessoal próximo, imaturidade do sistema imunológico e vacinação incompleta ou não realizada. O vírus se instala na mucosa do nariz e nos seios da face, onde se reproduz, sendo disseminado por meio da corrente sanguínea¹². É altamente linfotrópico, podendo atingir macrófagos alveolares, células dendríticas e linfócitos T e B presentes no tecido linfóide do trato respiratório inferior, infiltrando-se posteriormente no trato respiratório superior. O vírus pode ainda atingir a conjuntiva, pele e outros órgãos, infectando células endoteliais, epiteliais e macrófagos¹¹.

Clinicamente, o sarampo é uma doença febril, exantemática e aguda que apresenta três fases distintas. A primeira, de incubação, é geralmente assintomática (10 a 14 dias), quando ocorre a replicação viral. Já a fase prodrômica ou catarral (2 a 8 dias) apresenta sintomas não específicos como mal estar, tosse produtiva, coriza seromucosa, febre e fotofobia. Alguns pacientes manifestam ainda o sinal de Koplik, caracterizado como manchas brancas ou branco-azuladas (semelhantes a



SARAMPO

11



grãos de areia) com halo eritematoso, que aparecem principalmente na bochecha e mucosa jugal, são assintomáticas e patognomônicas do sarampo. O sinal de Koplik surge nas 24 horas finais dessa fase, auxilia no diagnóstico precoce e desaparece conforme o vírus é eliminado do organismo. Por fim, tem-se a fase exantemática, na qual ocorre a exacerbação sintomática e é principalmente caracterizada pelo surgimento de exantema maculopapular^{4,13-20}. Levando-se em consideração que a transmissão do vírus pode ocorrer quatro dias antes e quatro dias após o aparecimento das erupções cutâneas, tem-se um período relativamente grande de chance de contágio. Após a contaminação pelo vírus, a imunidade contra o sarampo se estabelece pela vida toda, porém, casos de reinfecção já foram relatados⁹.

4. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

Surto de sarampo representam graves eventos, demandando rápida atuação das agências de saúde pública. As ações deflagradas com o surto impõem, entretanto, um alto custo aos países, não somente no tratamento das infecções, mas também com atividades para controle da disseminação.

Na Romênia, durante os anos de 2011 e 2012, os custos totais relacionados ao tratamento de 12.427 casos de sarampo foram avaliados em cerca de US\$ 1,7 milhões (US\$ 133,84 / caso)²¹. Em 2011, os Estados Unidos passaram por 16 surtos de sarampo, com 107 casos confirmados, sendo o número total estimado de contatos identificados variando de 8.936 a 17.450, gerando uma despesa para as organizações públicas de saúde da ordem de US\$ 2,7 milhões a US\$ 5,3 milhões²². Na Etiópia, um surto de sarampo, entre 2011 e 2012, gerou gastos para o país de cerca de US\$ 758.869, incluindo custos com campanha de vacinação²³.

No Brasil, campanhas de vacinação são uma realidade relativamente recente. Segundo o Ministério da Saúde, 50 anos atrás não havia um programa de vacinação, sendo as vacinas oferecidas apenas por alguns estados. Havia, portanto, todos os anos, alta incidência de sarampo (100 mil casos) e poliomielite (10 mil casos). Atualmente, diversas doenças como pólio, difteria e coqueluche estão praticamente extintas devido ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Entretanto, o Brasil perdeu o certificado de país livre do sarampo, registrando surtos em diversos



SARAMPO

11



anos. Deve-se ter em mente, entretanto, que a não vacinação e o retorno de doenças evitáveis leva a impactos familiar, social e econômico²⁴.

O sarampo, pode levar a sequelas importantes como cegueira, surdez, paralisia e alterações neurológicas. Tais sequelas, além de trazerem para o núcleo familiar a responsabilidade por cuidar desse indivíduo com necessidades especiais, trazem principalmente para a criança as limitações inerentes, como dificuldade de aprendizado, necessidade de escolas especiais, limitações de locomoção, dependência em diversos graus, dentre outras. Além disso, diversas complicações relacionadas podem levar até à morte. À parte das sequelas, a não vacinação pode trazer um ônus, impossível de dimensionar, que é o risco de morte pelo sarampo, considerado um dos maiores fatores de risco em crianças com menos de cinco anos. Os pais, dessa forma, quando optam pela não vacinação dos filhos devem entender que estão tirando destes a chance de se protegerem e terem uma vida normal²⁴.

Outros impactos do retorno de doenças infecciosas evitáveis, são o econômico e o social. O espectro do impacto econômico abrange desde custos hospitalares até faltas

ao trabalho, necessidade de licenças -saúde remuneradas pelo SUS, sobrecarga de serviços e perda de produtividade das empresas, até demissões. Surtos de doenças infecciosas impactam também diretamente no turismo e na realização de eventos, refletindo nos níveis de empregos, direta e indiretamente, relacionados. Não menos importante, mas pouco mensurado nos estudos, é o impacto da morte de um membro da família, muitas vezes o único responsável pelo seu sustento, levando à completa desassistência econômica familiar, a qual pode levar anos para se reestruturar²⁴.

Embora existam custos relacionados à vacinação que não podem ser esquecidos/relativizados (insumos, produção, armazenamento, transporte, treinamento de pessoal), um estudo sobre os benefícios econômicos dos programas de imunização foi realizado visando avaliar o retorno financeiro em 94 países de baixa e média renda. Os autores constataram, na abordagem custo da doença, que para cada US\$ 1,0 gasto com o programa de imunização, o retorno de investimento foi de US\$ 26,1 no período de 2011 -20, com previsão de retorno de US\$ 19,8 para o período de 2021-30²⁵.



SARAMPO

11



É concluído que as vacinas, além do inestimável valor de uma vida longa e saudável, também representam um excelente investimento para os países, principalmente de baixa renda²⁴. Segundo a OPAS/OMS, a vacina contra o sarampo está em uso há mais de 50 anos, sendo segura, eficaz e de custo acessível (menos de US\$1,0 / criança). Somente a imunização pode evitar os impactos familiar, social e econômico relacionados a doenças que podem ser prevenidas com a vacinação⁹.

5. PÓS EPIDEMIA

Em 1967, uma convocação foi realizada nos Estados Unidos visando à erradicação do sarampo. Entre 1967 a 2000, foram lançadas 3 campanhas a fim de fortalecer a cobertura vacinal principalmente em crianças em idade escolar. Todavia, somente no ano 2000, especialistas revisaram as medidas epidemiológicas, a distribuição de genótipos virais e a imunidade populacional, e concluíram que o sarampo não era mais endêmico nos Estados Unidos².

No Brasil, a vacinação contra o sarampo foi introduzida no final da década de 60. Contudo, apenas em 1973 esta foi incluída ao Programa Nacional de Imunizações

(PNI) e, em 1977, tornou-se compulsória por meio de leis federais. Após a maior epidemia da década, em 1986, campanhas de vacinação em massa contra o sarampo foram realizadas em 1987 e 1988 nos estados de São Paulo e Paraná, respectivamente, visando o controle e a eliminação da doença. Em 1992, foi implantado o Plano Nacional de Eliminação do Sarampo, o qual priorizava: a vacinação da população entre 9 meses a 14 anos de idade, manutenção da cobertura vacinal de no mínimo 95% e organização de campanhas de seguimento para crianças entre 3 e 5 anos²⁶.

Nos Estados Unidos, a era pós -eliminação do sarampo caracterizou-se por importações de casos e surtos de várias magnitudes, todos os anos. Durante a primeira década após a eliminação (2000 a 2010), foi relatada uma mediana de 60 casos/ano²⁶.

Em julho de 2010, um painel consultivo de especialistas convocado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) concluiu que o sarampo poderia e deveria ser erradicado, sendo essas conclusões endossadas pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas da OMS e pela Assembleia Mundial de Saúde (WHA)². No entanto, em 2011 foram notificados 1311 casos de



SARAMPO

11



sarampo nas Américas - um aumento de 8 vezes em relação à média anual anterior, com três países (Canadá, Estados Unidos e Equador) registrando 95% dos casos²⁷.

O Plano de Ação Global de Vacinas (GVAP) é o principal documento e um guia para os esforços globais de imunização²⁸. Em 2012, a WHA aprovou o GVAP com o objetivo de eliminar o sarampo, até 2020, nas 6 regiões da OMS^{28,29}. A região das Américas foi a primeira a ser considerada livre do sarampo em 2016. As outras cinco regiões do mundo tinham como meta a eliminação da doença até 2020³⁰.

Em 2013 foram notificados 279.776 casos e 145.700 mortes de sarampo ao redor do mundo. No entanto, como o sarampo é subnotificado, foi estimada uma incidência da doença da ordem de 8 a 13 milhões de casos. Apesar disso, no período de 2000 - 2013, a incidência do sarampo diminuiu 72% em todo o mundo enquanto as mortes anuais estimadas diminuíram 75%. Além da redução na incidência global, a diversidade genética do vírus também diminuiu. Dos 24 genótipos conhecidos, aproximadamente metade desaparece de circulação e apenas 8 foram detectados em 2014².

Entretanto, surtos de sarampo continuaram a ocorrer em todas as regiões do mundo,

retardando o progresso para alcançar as metas de eliminação. Entre abril de 2014 a março de 2015, 15 (8%) países tiveram incidência de sarampo de mais de 50 casos / milhão de habitantes. O sarampo permaneceu endêmico na China, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Nigéria e Paquistão². Na Ásia, várias regiões foram alvo de grandes e pequenos surtos. Em 2015, um surto de sarampo em Pequim (397 casos), surgiu como resultado de um grupo de pessoas não vacinadas, representando um aumento de 87,3% em relação ao ano anterior³¹. Ainda em 2015, uma grande epidemia ocorreu na Mongólia, um ano após eliminação do sarampo no país, com um total de 11.181 casos suspeitos em todas as 21 províncias²⁸.

No Brasil, em surto da doença entre 2013 e 2015, foram registrados 1.065 casos, iniciando no estado de Pernambuco (224 casos), com predomínio da doença em crianças menores de um ano de idade. A epidemia espalhou-se para o estado do Ceará, com 694 casos afetando predominantemente indivíduos entre 15 e 29 anos de idade (283; 34,0%), com variação da distribuição de faixa etária entre áreas rurais e urbanas²⁷.



SARAMPO

11



É importante relatar que a grande maioria dos pacientes com sarampo não havia sido vacinada ou não conhecia seu estado de vacinação, apesar da vacina ser usada há mais de 50 anos e mostrar-se segura, eficaz e de baixo custo. Uma grande parcela de indivíduos não vacinados optou pela não vacinação ou negligenciaram a imunização de seus filhos, devido a crenças pessoais, religiosas, naturais e/ou médicas². A análise de dados evidencia, ainda, que os casos de sarampo estavam também relacionados a pacientes que receberam uma quantidade inferior às duas doses de vacina recomendadas, salientando a falha de cobertura vacinal^{2,32}.

Nos EUA, a eliminação do sarampo foi mantida por mais de 15 anos, mas os desafios permanecem, apesar do nível de cobertura nacional de uma dose ser de 92%. Em 2014, a incidência de sarampo apresentou um número recorde: 644 casos em 27 estados³². As fontes mais frequentes de importação de sarampo nos EUA são de norte-americanos não vacinados, voltando do exterior, e que transmitem, subsequentemente, para grupos de pessoas intencionalmente não vacinadas².

Surto de sarampo estão em andamento na União Europeia desde 2017,

particularmente na Romênia e Itália. De 2017 a 2018, 14.732 casos da doença foram notificados na União Europeia, demonstrando agravamento de ocorrências, com o número relatado em 2018 sendo o triplo de 2017 e 15 vezes superior ao de 2016³³. O surto na Europa está relacionado à baixa cobertura vacinal e ao movimento antivacina³⁴.

O aumento da incidência de sarampo é, portanto, um fenômeno global. Na América Latina, apenas um caso foi relatado em 2016, no Equador. Já em 2017, 730 casos e, em 2018, 16.422 casos foram relatados na região, sendo a maioria (10.330) no Brasil. Na Argentina, em 2019, houve um surto com 144 casos confirmados³⁵.

Dessa maneira, a Organização Pan Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS) e o Ministério da Saúde, recomendaram aos países do continente americano o fortalecimento das medidas de vigilância, para rápida detecção da introdução do vírus nas Américas, bem como das medidas de prevenção e controle³⁰.

No Brasil, o intenso êxodo de venezuelanos sem imunização, sobretudo para a região Norte, foi um dos fatores para a reintrodução da doença. A predominância



SARAMPO

11



do surto na região Norte também pode ser justificada pelo aumento populacional sem controle vacinal, clima equatorial e presença de locais sem saneamento básico³⁶.

Em 2017, o Ministério da Saúde alertou que o Brasil passava pelo pior período de cobertura vacinal dos últimos 10 anos. De acordo com a OMS, a cobertura da tríplice viral no Brasil passou de 103,74% (2009) para 90,92% (2018), sendo a taxa recomendada de 95% (29,37). Assim, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) lançou campanhas visando a vacinação da população brasileira e capacitou monitores de abrigos para imigrantes venezuelanos para promover a vacinação das famílias. Além disso, incluiu a vacinação contra o sarampo como parte de uma estratégia Selo Unicef que alcança 1924 municípios, no Semiárido e na Amazônia³⁸.

Entretanto, em 2018 o Brasil foi acometido por um surto de sarampo, com 693 casos suspeitos, dos quais 103 foram confirmados (22 no Amazonas e 81 em Roraima) (32,39). Por outro lado, entre as semanas epidemiológicas 1 a 51 de 2020 (29/12/2019 a 19/12/2020), foram

notificados 16.703 casos, sendo confirmados 8.419 (50,4%)⁴⁰.

Segundo dados da OMS de 2019, a África é o continente com maior número de casos de sarampo (186 mil casos), seguido pela Europa (97,5 mil), Ásia (67,6 mil), Oceania (49,4 mil) e América (6,5 mil). Em relação aos países, aqueles com maior número de casos são: República Democrática do Congo, Madagascar e Ucrânia. O Brasil, assim como Mongólia, Reino Unido, Grécia, República Checa, Venezuela, Colômbia e Albânia, perdeu o certificado de erradicação do sarampo em 2019²⁹.

Além do efeito do vírus para as populações urbanas e rurais, é importante ressaltar o impacto devastador do sarampo perante os povos indígenas, principalmente os mais isolados, nos quais a baixa imunidade, hábitos coletivos e a falta de tratamento tornam a população nativa vulnerável às doenças trazidas por estrangeiros⁴¹.

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o sarampo continua a ser uma das principais causas de morte entre crianças pequenas de todo o mundo, apesar da disponibilidade de uma vacina segura e eficaz. De acordo com a OMS e o CDC, em 2018 foram registradas globalmente mais de 140 mil mortes por



SARAMPO

11



sarampo, sendo que a maioria entre crianças com menos de 5 anos de idade. Os países de baixa renda per capita e com fraca infraestrutura no sistema de saúde são os mais acometidos. Desses, a República Democrática do Congo, Libéria, Madagascar, Somália e Ucrânia foram responsáveis por quase metade dos casos de sarampo no mundo em 2018. Contudo, a ocorrência dos casos não se restringiu a tais países, afetando também a Europa e os Estados Unidos, locais onde houve redução da cobertura vacinal^{2,29}.

Na contemporaneidade, o aumento do número de casos de sarampo pode estar relacionado à baixa cobertura vacinal e ao movimento antivacina, este último caracterizado por indivíduos contrários à imunização. Uma das crenças do movimento é a de que a vacina trivalente (sarampo, caxumba e rubéola (SCR)) provocaria autismo, baseada em um estudo publicado pela revista científica Lancet, em 1998, e que foi formalmente retirado, já que as análises subsequentes não revelaram uma conexão confiável entre autismo e vacinação SCR. Outras premissas do movimento antivacina, de caráter religioso ou filosófico, corroboram a resistência à vacinação⁴².

Ademais, um importante fator que contribuiu para a recusa da vacinação SCR no mundo desenvolvido é que o controle do sarampo sofre, paradoxalmente, de seu próprio sucesso. A redução da prevalência é acompanhada pela perda da consciência da população quanto à sua gravidade. Como consequência, a percepção de risco altera-se fazendo com que e os indivíduos se sintam mais ameaçados pelos possíveis efeitos colaterais da vacinação do que pela doença em si⁴².

Assim, com o aumento dos períodos de baixa incidência de doenças infecciosas, o problema intensifica-se, tornando necessária uma mobilização social e educação pública com o intuito de aumentar a confiança perante as campanhas de vacinação. Além disso, o uso de argumentos científicos em linguagem mais compreensível à população, pode colaborar para a eliminação de falsos conceitos^{32,42}.

Na luta contra o sarampo, alguns especialistas sugerem também o uso de terapia profilática pós-exposição de contatos sociais de alto risco e de casos confirmados da doença. Essa abordagem teria como objetivo extinguir rapidamente os surtos epidêmicos alimentados pela recusa ou falha vacinal, ou diminuição da



SARAMPO

11



imunidade em áreas que desfrutaram de longos períodos de transmissão endêmica interrompida⁴².

Dessa forma, projetos que visam alcançar metas regionais e globais de eliminação e erradicação do sarampo são urgentes e necessários. Além disso, torna-se fundamental buscar a melhor alternativa para fortalecer os serviços de vacinação de rotina, melhorar o acesso e aumentar a cobertura vacinal. Nesse sentido, uma alternativa é o desenvolvimento de vacinas contra o sarampo que não necessitem de uma rede a frio ou que possam ser oferecidas sem agulhas, como os adesivos contendo microagulhas que se dissolvem em contato com a pele e transportam a vacina para a corrente sanguínea. Ademais, é essencial o desenvolvimento de sistemas de vigilância mais precisos e abrangentes que monitorem o processo, realizem a genotipagem viral e desenvolvam abordagens para prever surtos de sarampo em humanos⁴.

REFERÊNCIAS

1. SARAMPO. In: WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2020.
2. Goodson JL, Seward JF. Measles 50 Years After Use of Measles Vaccine. *Infect Dis Clin North Am.* dezembro de 2015;29(4):725–43.
3. Measles vaccination before the measles-mumps-rubella vaccine - PubMed [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
4. Moss WJ. Measles. *Lancet Lond Engl.* 2 de dezembro de 2017;390(10111):2490–502.
5. Bologna R. SARAMPION. EL RIESGO DE NUEVOS CASOS AUTOCTONOS. *Revista enfoques epidemiológicos.*
6. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012-2020 midterm review report: Background and summary - PubMed [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
7. Decreasing measles burden by optimizing campaign timing - PubMed [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
8. WHO | Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 20 de abril de 2021].
9. Sarampo - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
10. Vaccination refusal. Autonomy and permitted coercion [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
11. igf-2020-pt.pdf [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
12. campanha-nacional-de-sarampo-interna.jpg (JPEG Image, 750 × 400 pixels) - Scaled (74%) [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
13. Carvalho AL de, Dorabela A, Andrade JG, Diniz LMO, Romanelli RM de C. Sarampo: atualizações e reemergência. 29(0):S80–5.
14. Mello JN, Haddad DAR. Panorama atual do sarampo no mundo. 2014;102(1):8.
15. Mass gatherings and infectious diseases: prevention, detection, and control - PubMed [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
16. Moss WJ, Griffin DE. Measles. *The Lancet.* 2012;379(9811):153–64.
17. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de bolso. 2010;444.
18. informe-sarampo-25-3out18.pdf [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
19. Sarampo | 2020 | Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
20. Clinical, laboratorial diagnosis and prophylaxis of measles in Brazil [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].



SARAMPO

11



21. Njau J, Janta D, Stanescu A, Pallas SS, Pistol A, Khetsuriani N, et al. Assessment of Economic Burden of Concurrent Measles and Rubella Outbreaks, Romania, 2011–2012. *Emerg Infect Dis.* junho de 2019;25(6):1101–9. - Pesquisa Google [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
22. Ortega-Sanchez IR, Vijayaraghavan M, Barskey AE, Wallace GS. The economic burden of sixteen measles outbreaks on United States public health departments in 2011. *Vaccine.* 5 de março de 2014;32(11):1311–7. - Pesquisa Google [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
23. Wallace AS, Masresha BG, Grant G, Goodson JL, Birhane H, Abraham M, et al. Evaluation of economic costs of a measles outbreak and outbreak response activities in Keffa Zone, Ethiopia. *Vaccine.* 31 de julho de 2014;32(35):4505–14. - Pesquisa Google [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
24. Não vacinar pode causar impactos sociais e econômicos [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
25. Sim SY, Watts E, Constenla D, Brenzel L, Patenaude BN. Return on investment from immunization against 10 pathogens in 94 low- and-middle- income countries. *Health Affairs* 2020; 39 (8): 1343–1353 - Pesquisa Google [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
26. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
27. Dias Leite R, Naaman Berezin E. Measles in Latin America: Current Situation. *J Pediatr Infect Dis Soc.* setembro de 2015;4(3):179–81.
28. Hagan JE, Greiner A, Luvsansharav U -O, Lake J, Lee C, Pastore R, et al. Use of a Diagonal Approach to Health System Strengthening and Measles Elimination after a Large Nationwide Outbreak in Mongolia. *Emerg Infect Dis.* dezembro de 2017;23(Suppl 1):S77.
29. FIOCRUZ [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
30. Sarampo | Saúde do Viajante [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
31. Measles vaccination and prevention in big cities in China - PubMed [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
32. Cerda J, Abarca K, Jiménez J. Brotes de sarampión en países desarrollados: Una lección para Chile. *Rev Chil Infectol.* junho de 2015;32(3):326–8.
33. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Measles in 2019 - Going Backward. *N Engl J Med.* 6 de junho de 2019;380(23):2185–7.
34. Por que o Brasil e a Europa estão registrando surtos de sarampo | Notícias e análises sobre os fatos mais relevantes do Brasil | DW | 22.08.2019 [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
35. Lüthy IA, Kantor IN. [Measles]. *Med B Aires.* 2020;162–8.
36. Silvério SMR. PERFIL EPIDEMIO LÓGICO DO SARAMPO NA REGIÃO NORTE BRASILEIRA NO ANO DE 2018. :27.
37. SPDM T. Mundo vive maior surto global de sarampo desde 2006; cobertura vacinal é uma das mais baixas em anos [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
38. Surto global de sarampo, uma ameaça crescente para crianças [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
39. Avaliação da cobertura vacinal do sarampo no período de 2013–2019 e sua relação com a reemergência no Brasil | Revista Eletrônica Acervo Saúde [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
40. 4boletim_epidemiologico_covid_52_final2.pdf [Internet]. [citado 20 de abril de 2021].
41. Jr C, A CE. O sarampo entre sociedades indígenas brasileiras e algumas considerações sobre a prática da saúde pública entre estas populações. *Cad Saúde Pública.* março de 1987;3(1):22–37.
42. Nathala P, Fatima S, Sumner R, Lippmann S. Measles 101. *Postgrad Med.* novembro de 2019;131(8):574–5.

Felipe Hassan Piedade¹,
Amanda Nascimento Guerin¹,
Dyana Huihan Xiao¹
Karina de Toledo Martins¹,
Chung Man Chin^{1,2}

¹CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das
Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP,
Araraquara, SP.

1. HISTÓRIA

Denominada SARS, sigla em inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*, pela OMS, é conhecida como uma epidemia que surgiu como um surto com rápida proliferação com duração aproximada de 8 meses, apresentando cerca de 8 mil casos e 800 mortes no mundo^{11,12,13}. A SARS teve seu surgimento na China no final do ano de 2002 e início de 2003, resultante da transmissão zoonótica e alta capacidade de acometimento da população. No ano de 2004 os casos diminuíram drasticamente e não foram detectados mais nenhum caso humano de SARS pelo mundo^{11,12,13}.

A SARS é considerada a primeira síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus (SARS-CoV-1) seguida pelo MERS-CoV (*Middle East respiratory*

syndrome), MERS, considerado um novo coronavírus no ano de 2012.

O vírus SARS-CoV-1 é caracterizada por pertencer à linhagem do Betacoronavírus B, e sua transmissão e propagação através do morcego infectando o hospedeiro intermediário conhecido como pangolin que transmite para os humanos¹¹. Os mais afetados pela infecção por meio da aquisição nosocomial, segundo estudos realizados mostraram a alta incidência dos casos entre os profissionais da saúde representando 44% dos casos notificados no Canadá e 22% na China¹².

A MERS foi relatada pela OMS, como a segunda síndrome respiratória aguda grave causada por coronavírus (MERS-CoV) que atingiu, principalmente a região da Península Arábica e Chifre da África, sucedendo o SARS -CoV-1, que atingiu a China, entre 2002 e 2003⁵.

A razão pela qual essa síndrome foge à regra de nomenclatura é, simplesmente, pela concentração de casos na região do Oriente Médio, com poucos registros isolados fora da Península Arábica, tendo como principal meio de transmissão o contato com camelos dromedários portadores do vírus², apresentando casos isolados em que a transmissão entre seres

humanos, a não ser aqueles que vivem na mesma residência ou com vínculo de contato próximo⁵, sendo a principal forma de transmissão entre humanos, as infecções nosocomiais¹.

De junho de 2012 a 31 de março de 2020, a MERS apresentou um total de 2553 casos confirmados por laboratório, com 876 óbitos decorrentes da infecção, apresentando uma taxa de letalidade próxima de 34,5%, atingindo um total de 27 países ao todo, sem nenhum caso confirmado no Brasil⁵. Ainda que o número de casos pareça pequeno, frente aos da COVID-19 ainda sim é uma doença que atinge e preocupa o mundo todo devido sua alta taxa de mortalidade nos pacientes infectados⁴.

2. EVOLUÇÃO

A SARS ocorreu pela primeira vez em Guangdong, China em 2002, e se espalhou para 29 países com 8.422 casos e 916 mortes - Argélia, Áustria, Bahrein, China, Egito, França, Alemanha, Grécia, República Islâmica do Irã, Itália, Jordânia, Kuwait, Líbano, Malásia, Países Baixos, Omã, Filipinas, Qatar, República da Coreia, Arábia Saudita, Tailândia, Tunísia, Turquia, Emirados Árabes Unidos, Reino Unido,

Estados Unidos e Iêmen, Cingapura e Canadá^{21, 26, 27}.

A epidemia foi contida em 7 meses com auxílio da mídia e comunicação eletrônica, através da divulgação rápida de informações e fornecimento de dados, alertando o mundo para uma possível contaminação global¹⁷. Em 23 de março, 1.323 casos suspeitos de SARS foram relatados pela OMS por 14 países. Destes casos, houve 49 mortes, tendo sido calculada a relação de caso fatalidade de 4%¹⁸.

Em março de 2003, um novo coronavírus foi isolado de um paciente com SARS e sequenciado¹⁹⁻²⁴. Este agente identificado foi replicado em células Vero, em contraste com outros coronavírus presentes em humanos, sendo chamado de SARS-CoV e com o aparecimento de um novo coronavírus em 2019, foi denominado SARS-CoV-2²¹. O sequenciamento genético humano e viral permitiu o desenvolvimento de testes diagnósticos específicos, o rastreamento epidemiológico da pandemia, e auxiliou na busca pela origem da doença, após a identificação de amostras virais de SARS em animais como os gatos de Algalia (*Paguma larvata*) e



cães-guaxinins (*Nyctereutes procyonoides*) em um mercado em Shenzhen, China.

As amostras do genoma viral obtidas de swab nasal dos gatos de Algalia foram 99,8% compatíveis ao SARS-CoV-1 humano e representou um grupo filogenético distinto ao do humano isolado²⁰. Os resultados demonstraram que 40% dos comerciantes de animais silvestres e 20% dos comerciantes abatedores de animais apresentaram anticorpos para o coronavírus animal e apenas 5% dos comerciantes de hortaliças foram soropositivos, levantando hipóteses de que o SARS-CoV-1 tenha sido originado nesses animais²⁵.

Nas fases iniciais de disseminação da SARS que ocorreu em Hong Kong (China), Cingapura, e Toronto (Canadá), um número desproporcional de profissionais da saúde adoeceu e supostos casos de disseminação do vírus provavelmente ocorreram em ambiente hospitalar. Estudos apontaram que apenas 15% dos casos de SARS em Hong Kong e 6% dos casos em Cingapura ocorreram no ambiente familiar, representando um baixo espalhamento secundário. Ocorreram exceções, como os surtos pontuais em Hong Kong, no complexo habitacional de Amoy Gardens,

Kowloon Bay, os casos secundários do Metropole Hotel, que levaram à disseminação mundial do vírus¹⁷.

Em uma linha do tempo, o primeiro caso de transmissão da SARS ocorreu em Foshan, na província de Guangdong, China, em 16 de novembro de 2002 tendo se disseminado para Hong Kong em 22 de fevereiro de 2003, através de um hóspede da Metropole Hotel, tendo contaminado secundariamente 10 hóspedes, os quais levaram à disseminação terciária¹⁷.

A SARS espalhou-se rapidamente pelo mundo em meados de março de 2003 por pessoas infectadas que viajavam de avião¹⁷. Entre 23 de fevereiro e 23 de maio de 2003, foram identificados 40 voos com prováveis sintomáticos a bordo. Apenas 29 casos secundários foram associados a casos prováveis de SARS que viajaram enquanto sintomáticos. No entanto, em um voo de Hong Kong para Pequim (China) com um passageiro sintomático, 22 dos 119 passageiros (18%) adoeceram¹⁷.

Ainda em Hong Kong, um surto ocorreu através de um homem de 33 anos que frequentemente visitava o irmão no complexo enquanto realizava um tratamento renal no “Hospital Prince of Wales”. Nos dias 14 e 19 de março de 2003,

após uma visita domiciliar ao seu irmão que morava no bloco E (do edifício Amoy Gardens em Kowloon Bay), o paciente apresentou diarreia. No mês seguinte, 321 casos de SARS ocorreram no condomínio, com 41% dos casos sendo moradores do bloco E, tendo o pico ocorrido em 24 de março de 2003.

Estudos sugerem que os casos secundários do bloco E se contaminam através de partículas aerossóis¹⁷. Este surto tem grande importância epidemiológica, pois estudos demonstraram que crianças hospitalizadas com quadros clínicos de SARS atendidas no Princess Margaret Hospital, em Hong Kong, cerca de 31 (70,5%) foram infectadas advindas do surto no Amoy Gardens.

Os outros países, de acordo com a OMS e CDC (Centers of Disease Control and Prevention) os surtos ocorreram da seguinte maneira.

2.1. Hong Kong

Um paciente identificado como o paciente A, residente de Guangdong apresentou sinais da doença no dia 15 de fevereiro. No dia 21 de fevereiro, o paciente A fez uma viagem de Guangdong para Hong Kong em visita aos seus parentes. O paciente hospedou-se no nono andar de um hotel em Hong Kong, citado pelas investigações

epidemiológicas como Hotel Metropolis. O paciente A foi atendido no “hospital 2” no dia seguinte. No dia 23 veio a óbito. Mais tarde, um dos membros familiares contaminados do paciente faleceu.

No final de fevereiro, um dos pacientes mencionados pelos artigos como “paciente J” fez uma passagem pelo Hotel Metropolis para visitar um amigo no mesmo período em que o paciente A estava acomodado. O paciente J ficou internado no hospital 1 de Hong Kong no dia 4 de março. No dia 11 de março, o hospital 1 de Hong Kong registrou um aumento no número de profissionais da área da saúde com sintomas de pneumonia aguda. Algumas investigações relacionam a alta transmissão decorrente da internação do paciente J com os sintomas compatíveis de SARS.

No dia 25 de março, duzentos e noventa casos relacionados possivelmente aos SARS foram comunicados pelo Departamento de Saúde de Hong Kong (DH). Aproximadamente 329 moradores de um alojamento contraíram a doença e 42 mortes foram confirmadas no final de março de 2003. Acredita-se que a propagação da doença poderia estar ligada aos ralos contaminados do banheiro e pela água dos esgotos ou concentrações do vírus



nos corredores de um hotel, onde foi identificado o primeiro portador da doença.

2.2. Vietnã

No dia 23 de fevereiro, um hóspede (**B**) do hotel Metropolis de Hong Kong, apresentou sintomas após a chegada em Hanói, no Vietnã, tendo sido internado no hospital de Hanoi, em 26 de fevereiro, sendo transferido de volta a Hong Kong em 2 de março. No período em que esteve no hospital em Hanói, alguns profissionais da área da saúde apresentaram sintomas compatíveis com o SARS, tendo sido relatados casos até o dia 24 de março. Entre os pacientes infectados, dois deles se deslocaram para a Tailândia e à França posteriormente. Em 12 de março, o paciente B veio a óbito.

2.3. Tailândia

No dia 23 de março foram declarados 4 casos de SARS, sendo que três dos infectados estavam em Hong Kong antes de apresentarem os sinais compatíveis da doença.

2.4. Taiwan

No dia 25 de março foram declarados 6 casos da doença pelo departamento de saúde da Taiwan. Quatro dos pacientes relatados fizeram uma passagem por

Guangdong e Hong Kong, porém nenhum dos casos hospedou-se no Hotel Metropolis.

2.5. Canadá

No dia 27 de fevereiro, um paciente índice que esteve em Hong Kong, fez uma viagem para o Canadá, que deu início à transmissão de SARS na região metropolitana de Toronto. O paciente foi atendido em um hospital da região metropolitana de Toronto e causou a infecção de um grupo de profissionais da área da saúde e alguns pacientes no hospital. Após esse evento cerca de 100 funcionários de três hospitais contraíram a doença.

2.6. Cingapura

De acordo com as investigações, a transmissão de SARS teve início com a entrada de três pacientes em Cingapura, que previamente encontravam-se em Hong Kong. No início de março, um caso índice foi recebido em um hospital, depois de 6 dias da sua chegada a Cingapura, sem precauções e medidas protetivas contra SARS. Provavelmente, os 21 casos de SARS posteriores estão envolvidos com esse caso.

2.7. Estados Unidos

No dia 15 de março foi identificado o primeiro paciente com suspeita de SARS



que esteve em Cingapura anteriormente à sua admissão nos Estados Unidos. Outros pacientes mencionados que poderiam estar envolvidos com a transmissão nos EUA, são os “paciente I, Le J” admitidos nos Estados Unidos que estiveram no Hotel Metrópolis de Hong Kong no mesmo período em que os pacientes sintomáticos estavam hospedados.

2.8. Outros países

A Alemanha e a Irlanda também foram atingidos pelos SARS. Acredita-se que a transmissão na Alemanha possa estar ligada aos casos de transmissão dos pacientes C, D e E em Cingapura. O paciente K pode estar envolvido com a cadeia de transmissão na Irlanda.

A figura 1 mostra o mapa do caminho do vírus SARS-CoV-1 pelo mundo.

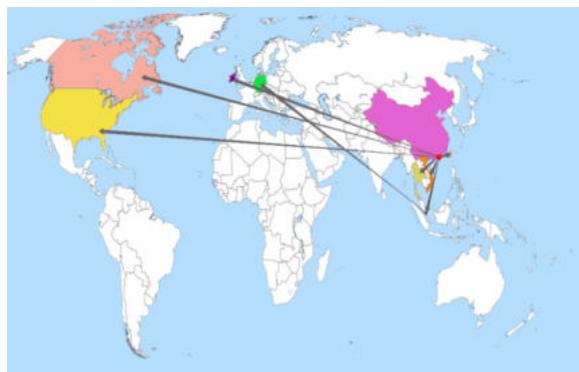


Figura 1. Mapa do caminho do vírus SARS-CoV-1 pelo mundo. Ponto de partida, Hong Kong (vermelho). Fonte: 14, 42 e 43.

A MERS, relatada em 2012, e um ano após o seu surgimento, foram confirmados 178 casos em laboratório e 76 mortes. O vírus MERS-CoV apresenta alta taxa de letalidade e uma propagação relacionada a viagens aéreas¹⁵. Os casos primários estiveram confinados em seis países do Oriente Médio: Arábia Saudita, Emirados Árabes Unidos, Catar, Jordânia, Omã e Kuwait. Espalhando-se pela Península Arábica, os casos secundários de transmissão, relacionados a viagens aéreas foram relatados na Tunísia, Reino Unido, França, Alemanha e Itália, enquanto os casos importados de infecção MERS-CoV na Alemanha e Itália não levaram a infecções subsequentes confirmadas^{15,35}.

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), de 2012 a 2021, o vírus foi identificado em 27 países^{15,35}. De acordo com o último relatório da OMS, no final de maio de 2021, foram confirmados 2.574 casos em laboratório por MERS, incluindo 886 mortes associadas (taxa de letalidade: 34,4%) foram relatados globalmente, e a maioria desses casos ocorreram na Arábia Saudita (2.174 casos, incluindo 808 mortes relacionadas com uma taxa de letalidade de 37,2%)³⁶.

A figura 2 mostra o mapa do caminho do vírus MERS-CoV pelo mundo.

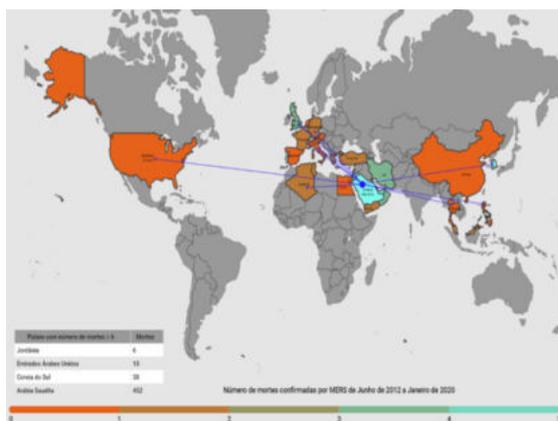


Figura 2. Mapa do caminho do vírus MERS -COV pelo mundo. Em azul, oriente médio. Fonte: World Health Organization (WHO); <http://www.emro.who.int/health-topics/merscov/mersoutbreaks.html>. Adaptado de Distribuição geográfica do surto de MERS -CoV; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106996/pdf/FI-M-71-121.pdf>.

Em 13 de junho de 2012, o primeiro caso relatado de MERS-CoV ocorreu em Jeddah, Arábia Saudita. Esse surto resultou em muitos casos de infecção, principalmente entre profissionais de saúde que estavam em contato direto com os pacientes; ressaltando a alta transmissibilidade do vírus por gotículas aerossóis¹⁶. A primeira evidência relatada de transmissão de MERS-CoV entre humanos ocorreu em um grupo de casos no Reino Unido, por homem que viajou para a Arábia Saudita e transmitiu o vírus a dois de seus familiares¹⁵.

Mais de 80% dos casos de MERS ocorreram na Arábia Saudita, principalmente nas províncias de Riade e do Leste¹⁵. O Ministério da Saúde imediatamente procurou educar a população da Arábia Saudita por meio da internet e palestras, registrando cuidadosamente o número de casos a fim de melhorar e estabelecer estratégias terapêuticas para este vírus¹⁶.

De acordo com o Ministro da Saúde da Arábia Saudita, de 13 de junho de 2012 até dezembro de 2015, um total de 1227 casos de MERS foram notificados, sendo 728 recuperados, um ainda em tratamento e 549 expirados por MERS sintomas relacionados¹⁶.

Em 20 de janeiro de 2014, houveram 178 casos confirmados de MERS, 76 (43%) dos quais foram fatais. A maioria dos casos foram clinicamente graves, e relatos da vigilância revelaram pelo menos 27 infecções subclínicas ou leves. Assemelha-se, que proporção de fatalidade de MERS (43%) é superior quando comparado ao de SARS (CFR 11%)¹⁵.

A tabela 1 mostra os casos e mortes confirmados por MERS no período de junho de 2012 a janeiro de 2020.



Casos e mortes confirmadas por MERS de Junho de 2012 a Janeiro de 2020			
	Casos	Mortos	Fatalidades
Junho de 2020 (OMS)	2519	866	34,3%
Casos confirmados relatados por países			
Arábia Saudita	1029	452	44%
Coréia Sul	184	38	20%
Emirados Árabes Unidos	74	10	14%
Jordânia	19	6	32%
Qatar	10	4	40%
Omã	5	3	60%
Irã	5	3	40%
Reino Unido	4	3	75%
Alemanha	3	1	33%
Kuwait	3	1	33%
Tunísia	3	1	33%
Argélia	2	1	50%
França	2	1	50%
Espanha	2	0	0%
Países Baixos	2	0	0%
Filipinas	2	0	0%
Estados Unidos	2	0	0%
Grécia	1	1	100%

Malásia	1	1	100%
Turquia	1	1	100%
Iêmen	1	1	100%
Áustria	1	0	0%
Egito	1	0	0%
Itália	1	0	0%
Líbano	1	0	0%
Tailândia	1	0	0%
Total relatado	1360	527	39%

Adaptado de WHO 2021. World Health Organization (WHO); <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.

Segundo a OMS (2014), mais da metade dos casos secundários de MERS têm origem no ambiente de saúde¹⁵. O maior grupo de MERS envolveu 23 pacientes na Província Oriental da Arábia Saudita, destacando o potencial de transmissão nosocomial (infecção hospitalar)^{15,37}.

Curiosamente, um paciente com MERS foi precocemente transferido do Catar para um hospital especializado em tratamento de pulmão na Alemanha, onde recebeu tratamento intensivo por quase um mês antes que o hospital soubesse do seu diagnóstico MERS. Não foram identificados casos secundários relacionados àqueles potencialmente



O aumento nos casos foi associado às semelhanças ocorridas com a SARS, em que os procedimentos de atendimento ao paciente de alto risco, como intubação e ventilação manual e o uso inadequado de máscaras cirúrgicas, foi associado transmissão nosocomial (infecção hospitalar) nos profissionais de saúde^{15,38,39}.

A transmissão de vírus foi associada à quantidade de vírus eliminado pelo indivíduo. A localização da infecção MERS-CoV no trato respiratório inferior implica em tosse e exsudatos, sendo estas fontes de eliminação do vírus¹⁵. Ambos os vírus MERS-CoV e SARS-CoV em baixas temperaturas e umidade mantém uma alta viabilidade em superfícies lisas por muito mais tempo, quando comparados a outros vírus respiratórios (Influenza vírus, H1N1, HCoV-229E e HCoV-OC43). Em ambientes com temperaturas controladas, como nos hospitais, podem ser de riscos particulares de fontes de transmissão da MERS¹⁵.

A idade média de casos de MERS é de 52 anos, com uma proporção de homens para mulheres de 1,6:1¹⁵. A proporção de casos fatais, proporção entre homens e mulheres e o risco de letalidade (CRF) tem diminuído - os homens apresentaram CRF de 52%

enquanto as mulheres 24% respectivamente, enquanto que o CRF é de 45%. A transmissão nosocomial esteve implícita em 26% dos casos^{15,34}.

Mais de três quartos dos casos de MERS ocorreram em pacientes com comorbidades (diabetes, hipertensão, obesidade, câncer, e doenças crônicas renais, cardíacas e pulmonares)¹⁵. Mais de 60% dos primeiros 144 pacientes com MERS sofriam de doença grave, exigindo cuidados intensivos (ventilação mecânica e ECMO)¹⁵.

A fonte zoonótica de MERS-CoV reproduz um papel na epidemiologia de surtos por meio de repetidas introduções de vírus na população humana^{15,33}. A OMS identificou 62 casos esporádicos de MERS, ocorridos sem conhecimento de exposição humana¹⁵. Em 14 grupos iniciais, cada caso primário era um homem adulto, sugerindo que atividades exclusivas para adultos homens na Península Arábica podem expô-los a um vírus fonte, ou o uso de burcas nas mulheres pode significar menor exposição ao vírus^{15,34}. A figura 3 mostra a evolução do surto de MERS no mundo.

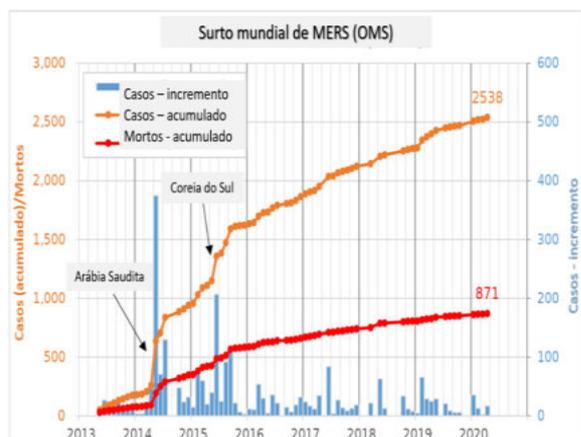


Figura 3. Surto mundial de MERS (WHO)

A gravidade da doença e morte é maior para os casos primários de MERS do que para os casos secundários, apesar de uma prevalência semelhante de comorbidades - fato este que pode estar relacionado às concentrações mais altas de exposição do vírus em pacientes primários¹⁵.

O sequenciamento rápido do genoma forneceu a primeira hipótese sobre a origem do MERS-CoV¹⁵. A análise filogenética mostra um parentesco genético entre MERS-CoV e o grupo C *Betacoronavirus* BtCoV-HKU4 e BtCoV HKU5 detectados em morcegos insetívoros, embora as análises do relógio molecular sugeriram a improbabilidade de ancestralidade direta de MERS-CoV^{15, 32}.

Após a identificação do MERS-CoV em 2012, sequências genéticas de coronavírus foram detectados em morcegos na África, Ásia, Américas e Eurásia, sugerindo uma

ampla circulação de vírus relacionados ao MERS-CoV da ordem *Chiroptera*¹⁵.

Investigações com amostras de morcegos locais com o primeiro caso MERS-CoV em Bisha, Arábia Saudita, revelaram a presença de um fragmento de RNA de 190 nucleotídeos com 100% de correspondência com o RdRp de MERS-CoV nas fezes de um morcego-tumba egípcio, porém, o curto comprimento das sequências de MERS-CoV identificadas em morcegos, limitam análises filogenéticas e conclusões subsequentes sobre a origem do MERS-CoV¹⁵.

O contato direto entre humanos e morcegos é limitado, e as espécies intermediárias desempenham um papel na transmissão de vírus emergentes de morcegos para humanos. Evidência anedótica de contato de paciente MERS-CoV positivo com animais rurais foram relatados em alguns casos, levantando suspeitas sobre a fonte potencial de MERS-CoV concentraram-se na pecuária comum na Península Arábica (cabras, ovelhas, camelos, dromedários e vacas)¹⁵.

A primeira evidência da existência de um hospedeiro intermediário animal foi a detecção de anticorpos neutralizantes



MERS-CoV em dromedários de Omã e do Ilhas Canárias.

Estudos detectaram anticorpos neutralizantes de MERS-CoV em dromedários do Egito, Jordânia, Arábia Saudita, e amostras de soro coletado de camelo em 2003 nos Emirados Árabes Unidos.

A soropositividade dos anticorpos dos dromedários testados passou de 90% em todas as localidades, mesmo em 2003^{15,29}. A alta prevalência de anticorpos neutralizantes nos grupos de camelos, sugere infecção generalizada e precoce de MERS-CoV ou um vírus semelhante ao MERS-CoV^{15,30}.

Há um movimento substancial de pessoas entre o Egito e a Arábia Saudita e os estados da Península Arábica, possibilitando a ocorrência de infecção entre as pessoas, sejam estas através viagens para áreas endêmicas ou mesmo pela transmissão zoonótica dentro do país^{15,30}.

O vírus MERS-CoV foi detectado por RT-PCR em swab de três camelos no Catar^{15,30}. Os camelos estão ligados a dois casos humanos de MERS, e os fragmentos virais sequenciados do animal apresentaram alta semelhança com as sequências humanas^{15,30}.

Os dados fornecem evidências de que os camelos estão relacionados com o surto de MERS, porém a forma de transmissão ainda é incerta. A transmissão pode ter ocorrido dos camelos para humanos e vice-versa, ou mesmo, simultaneamente de uma terceira fonte entre ambos^{15,30}.

Além disso, a detecção de MERS-CoV anticorpos neutralizantes em dromedários em regiões sem nenhum caso humano relatado, como Egito e Ilhas Canárias, levanta questões sobre a extensão do MERS-CoV ou circulação de um vírus semelhante ao MERS-CoV na África, Península Arábica, e Ásia menor^{15,31}.

Estudos mostraram que os casos primários de MERS foram mais graves do que os casos secundários, visto que foram expostos a doses virais mais elevadas. Isso indica que MERS se transmite com uma maior facilidade dos hospedeiros intermediários para os humanos, do que as transmissões entre humanos. Assim, os casos mais brandos de MERS seriam menos susceptíveis de transmitirem de forma eficiente o vírus. Entre os humanos, as formas de transmissão do vírus podem rapidamente se adaptar e sofrer mutações¹⁵.



3. FISIOPATOLOGIA

Tanto o SARS quanto o MERS possuem tropismo pelas células do sistema respiratório, em especial nos pneumócitos tipo I e II, além dos enterócitos^{8,10}. Com isso, há uma regulação negativa de receptores ACE2, induzida pelo patógeno, no epitélio pulmonar que acaba contribuindo para a patogênese aguda e subsequente síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)^{8,10}.

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes infectados, seja pelo SARS ou MERS, são comuns a gripes, devido a isso encontrou-se dificuldade em diferenciar os sintomas iniciais, por apresentarem a febre acompanhada de sintomas respiratórios, calafrios, mal-estar e mialgia, para os dois coronavírus^{8,14}. Entretanto com a evolução da doença os sintomas se agravam e pode apresentar: tosse, dificuldade respiratória e taquipneia¹⁴.

O período de incubação em pacientes sintomáticos da MERS é similar ao da COVID-19, de 2 a 14 dias, com uma média entre o tempo de hospitalização e admissão do paciente dentro do centro de tratamento intensivo, para a MERS, de apenas 2 dias⁸. Em menos de 1/3 dos casos possuem estertores e gravidade menor nos achados

da radiografia do tórax e apresentam melhora significativa. Além disso, no curso da doença 2/3 dos casos apresentam a febre persistente, aumento da taquipneia e falta de ar, dessaturação do oxigênio e início de diarreia. Cerca 20 a 30% dos casos requerem terapia intensiva com respiradores com ventilação mecânica¹⁴.

4. PÓS EPIDEMIA

A OMS (Organização Mundial da Saúde), após enfrentar a pandemia SARS -CoV em 2005, desenvolveu o Regulamento Sanitário Internacional (RSI) para coordenação de respostas globais à saúde emergentes a ameaças. Por meio destes regulamentos, a OMS estruturou-se formando uma emergência com o MERS, criando definições de casos de infecção, e fornecendo atualizações frequentes do surto de MERS através de um alerta global e as respostas do RSI à função.

O Programa de Monitoramento de Doenças Emergentes (ProMED-mail), contribuiu fornecendo às comunidades globais de saúde pesquisa de atualizações, relatórios epidemiológicos e achados científicos¹⁵.

O surgimento dos vírus SARS -CoV-1 e MERS-CoV altamente patogênicos destacam a importância de uma resposta

global coordenada incorporando as medidas de vigilância, para contenção, prevenção, isolamento e controle do vírus. Ainda não há tratamento medicamentoso eficaz, sendo o mesmo, de suporte e baseado na condição clínica do paciente³⁶.

REFERÊNCIAS

1. Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2017). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23(2), 130–137.
2. Zumla, A., Hui, D. S., & Perlman, S. (2015). Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*, 386(9997), 995–1007.
3. Arabi, Y. M., Balkhy, H. H., Hayden, F. G., Bouchama, A., Luke, T., Baillie, J. K., ... Fowler, R. A. (2017). *Middle East Respiratory Syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 376(6), 584–594. doi:10.1056/nejmsr1408795
4. Ahmed, A. E. (2017). The predictors of 3 - and 30-day mortality in 660 MERS -CoV patients. *BMC Infectious Diseases*, 17(1).
5. World Health Organization. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). WHO MERS Global Summary and Assessment of Risk. July 2019.
6. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl J Jr. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 326: 905–8.
7. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, Li PT, Dai J, Mok FK, Chen H, Hayden FG, Yuen KY. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect.* 2013; 67: 606–16.
8. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; 160: 389–97
9. Al-Tawfi q JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis* 2014; 20: 42–46.
10. Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). *COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?* *Clinical Microbiology and Infection*.
11. Gao, H., Yao, H., Yang, S., & Li, L. (2016). *From SARS to MERS: evidence and speculation*. *Frontiers of Medicine*, 10(4), 377–382.
12. Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2017). *MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia*. *Respirology*, 23(2), 130–137.
13. De Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). *SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses*. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523–534.
14. Peiris, J. S. M., Yuen, K. Y., Osterhaus, A. D. M. E., & Stöhr, K. (2003). *The Severe Acute Respiratory Syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 349(25), 2431–2441.
15. Shauna Milne Price, Kerri L. Miazgowiec, Vincent J. Munster, The emergence of the Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, *Pathogens and Disease*, Volume 71, Issue 2, 1 July 2014, Pages121–136.
16. Al-Osail, A.M., Al -Wazzah, M.J. The history and epidemiology of Middle East respiratory syndrome corona virus. *Multidiscip Respir Med* 12, 20 (2017). <https://rdcu.be/claga>
17. Cherry, J., Krogstad, P. SARS: The First Pandemic of the 21 st Century. *Pediatr Res* 56, 1-5 (2004). <https://rdcu.be/clae4>
18. CDC. Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome – worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52.
19. Peiris, J. S., Yuen, K. Y., Osterhaus, A. D., & Stöhr, K. (2003). The severe acute respiratory syndrome. *The New England journal of medicine*.
20. Marra, Marco A et al. “The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus.” *Science (New York, N.Y.)* vol. 300,5624 (2003): 1399 - 404. doi:10.1126/science.1085953
21. Drosten, Christian et al. “Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome.” *The New England journal of medicine* vol. 348,20 (2003).
22. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1394-1399.
23. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory

- syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003 May 15;348(20):1953-1966.
24. Holmes, K. V., & Enjuanes, L. (2003). Virology. The SARS coronavirus: a postgenomic era. *Science (New York, N.Y.)*.
 25. Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., Cheung, C. L., Luo, S. W., Li, P. H., Zhang, L. J., Guan, Y. J., Butt, K. M., Wong, K. L., Chan, K. W., Lim, W., Shortridge, K. F., Yuen, K. Y., Peiris, J. S., & Poon, L. L. (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science (New York, N.Y.)*.
 26. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England of medicine*, 367(19), 1814–1820.
 27. Kuiken, T., Fouchier, R. A., Schutten, M., Rimmelzwaan, G. F., van Amerongen, G., van Riel, D., Laman, J. D., de Jong, T., van Doornum, G., Lim, W., Ling, A. E., Chan, P. K., Tam, J. S., Zambon, M. C., Gopal, R., Drosten, C., van der Werf, S., Escriou, N., Manuguerra, J. C., Stöhr, K., ... Osterhaus, A. D. (2003). Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*, 362(9380), 263–270.
 28. Corman V M , Eckerle I , Bleicker T , Zaki A , Landt O , Eschbach-Bludau M , van Boheemen S , Gopal R , Ballhause M , Bestebroer T M , Muth D , Müller M A , Drexler J F , Zambon M , Osterhaus A D , Fouchier R M , Drosten C . *Detection of a novel human coronavirus by real -time reverse-transcription polymerase chain reaction* . Euro Surveill. 2012;17(39): pii=20285.
 29. Hemida M G , Perera R A , Wang P , Alhammedi M A , Siu L Y , Li M , Poon L L , Saif L , Alnaeem A , Peiris M . Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013. Euro Surveill.2013;18(50):pii=20659.
 30. Haagmans, Bart L et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation, December 2013. *The Lancet Infectious Diseases*, vol.14, Issue 2, 140-145.
 31. Perera R A . *et al*; *Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013*. EuroSurveill. 2013;18(36):pii=20574.
 32. Woo, P. C., Lau, S. K., Li, K. S., Tsang, A. K., & Yuen, K. Y. (2012). Genetic relatedness of the novel human group C betacoronavirus to *Tylosycteris bat coronavirus HKU4* and *Pipistrellus bat coronavirus HKU5*. *Emerging microbes & infections*, 1(11), e35.
 33. Cotton M , Watson S , Kellam P *et al* . (2013) Transmission and evolution of the Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study . *Lancet* 382:1993–2002.
 34. Penttinen P M , Kaasik-Aaslav K , Friaux A , Donachie A , Sudre B , Amato-Gauci A J , Memish Z A , Coulombier D . *Taking stock of the first 133 MERS coronavirus cases globally – Is the epidemic changing?*. EuroSurveill. 2013;18(39):pii=20596. <https://doi.org/10.2807/15607917.ES2013.18.39.20596>
 35. Buchholz U . *et al*; *Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital*, OctoberNovember2012. EuroSurveill. 2013;18(8): pii=20406.
 36. <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
 37. Assiri, Abdullah et al. “Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus.” *The New England journal of medicine*. 2013.
 38. Nishiyama A, Wakasugi N, Kirikae T, et al. Risk factors for SARS infection within hospitals in Hanoi, Vietnam. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2008 Sep;61(5):388-390
 39. Ofner-Agostini, M., Gravel, D., McDonald, L., Lem, M., Sarwal, S., McGeer, A., . . . Simor, A. (2006). Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome Among Toronto Healthcare Workers After Implementation of Infection Control Precautions: A Case Series. *Infection Control & Hospital Epidemiology*.
 40. Kang CK, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Cho SI et al. Clinical and epidemiologic characteristics of spreaders of Middle East respiratory syndrome coronavirus during the 2015 Outbreak in Korea. *J. Korean Med. Sci*. 2017; 32: 744–9
 41. Zhao J, Li K, Wohlford -Lenane C, et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:4970-5
 42. World Health Organization 2003 Severe acute respiratory syndrome (SARS). Report by the Secretariat EB113/33.
 43. CDC. Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome — worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003.



Beatriz Oliveira de Negreiros ¹
Isabela Correa Brandolezi ¹
Juliana Sansão Pala ¹
Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg ^{1,2}

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP (SP)

1. HISTÓRIA

Em meados de 1492 a sífilis se disseminava para o continente Europeu. No entanto, ganhou mais força em 1495, quando soldados do rei Carlos VIII da França retornaram de uma invasão bem-sucedida na Itália. Iniciando-se então uma epidemia. Espalhou-se pelo mundo quando não havia tratamento conhecido e sua forma de transmissão transformou-a numa condição estigmatizada ¹.

Em busca da etiologia da doença e da cura, alguns cientistas, em meados do século XVIII se auto-inocularam com o patógeno, até então pouco conhecida e estudada. O cirurgião John Hunter se auto-inoculou com secreção uretral de um paciente, a fim de demonstrar experimentalmente a transmisibilidade da doença via sexual. Desde o momento em que o contágio sexual da sífilis se tornou conhecido, o dilema

instalado na época foi diferenciá-la da gonorréia ¹.

Ao final do século XIX, com avanços sobre a bacteriologia, houveram descobertas que disseminaram ideias individuais sobre cada doença sexualmente transmissível (DST), ajudando a esclarecer a etiologia da sífilis e facilitando a diferenciação de outras DSTs ^{1,2}.

Em março de 1905, em Berlin, os pesquisadores Schaudinn e Hoffmann descobriram o agente causador da sífilis através de microscopia de campo escuro, devido ao seu formato de saca-rolhas e sua baixa afinidade por corantes. Eles o chamaram de *Treponema pallidum* ¹.

Durante o ano de 1928 Alexander Fleming descobriu a penicilina, e em meados dos anos 30 iniciou sua utilização em humanos. Somente com a chegada da Segunda Guerra Mundial, foi possível melhorar seu manejo e aumentar a sua fabricação, generalizando o uso de tal medicamento amplamente utilizado até os dias atuais ¹.

As duas grandes Guerras mundiais provocaram deslocamentos maciços de civis e tropas. Com isso, as autoridades perceberam que as DSTs representavam uma epidemia entre os soldados e tropas. A forma de prevenir, diagnosticar e tratar



tornou-se o objetivo principal na época. O fato de o microrganismo já ter sido identificado e a existência da penicilina, estabeleceram bases para o estudo sobre a transmissão, diagnóstico e tratamento da Sífilis¹.

Apesar Ministério da Saúde Alemã ter criado diretrizes – no início dos anos 1900- que protegiam os direitos das pessoas submetidas a experimentos científicos, não houve cumprimento nos anos 30 pela Alemanha Nazista. Sifilíticos eram considerados como classes que poderiam levar a degeneração da raça ariana. Existem poucos dados conhecidos sobre experimentos relacionados a sífilis nos campos de concentração, mas há documentos que registram sorologias realizadas em prisioneiros¹.

A virada na deontologia médica, foi marcada com o fim da Segunda Guerra Mundial, principalmente devido ao conhecimento de atrocidades cometidas na época. Apesar da promulgação do código de Nuremberg, em 1947, alguns procedimentos continuaram a ocorrer desviando de normas morais elementares¹.

Ainda que a ocorrência das epidemias em todo o mundo venha expandindo desde a década de 1960, com a sífilis inicia uma

decadência no ritmo de contágio quando surge os primeiros indícios de uma nova epidemia, a AIDS, cujos estereótipos são semelhantes aos que, anteriormente e simultaneamente, eram delegados à sífilis³.

Com isso, o que vale ser salientado é que, durante todo o período assinalado, a sífilis permeou sendo uma das patologias mais graves da medicina, além de um grande problema de saúde pública, do mesmo modo que foi descrita pelos sifilógrafos, predominantemente os europeus³.

Sem pormenorizar, brasileiros disseminavam seus conhecimentos, conquistando, grande renome para o meio médico conterrâneo. Em território nacional, a sifilografia desenvolveu-se com relativo sucesso. Claramente, ao se alocar em “solo novo”, o impasse venéreo integrou-se com questões propriamente locais, moldando as estratégias de saúde e determinando o ritmo e a intensidade da luta contra a epidemia³.

1.2. Visão geral

Classificando-se como uma moléstia de diversos estágios com manifestações diversas e abrangentes; os estágios distintos da sífilis foram descritos em detalhes pela primeira vez por Philippe Ricord em meados de 1800⁴.



Tal patologia é transmitida através do contato sexual com lesões infecciosas das membranas mucosas ou pele lacerada, via transfusão de sangue ou transplacentária de uma gestante a seu feto. Sem tratamento, a doença dura muitos anos e é dividida em fases ⁵.

A sífilis inicial consiste em sífilis primária, secundária e sífilis latente precoce, enquanto sífilis tardia consiste em sífilis latente tardia e sífilis terciária (neurossífilis, cardiosífilis) ⁵.

2. FISIOPATOLOGIA

A sífilis primária classicamente se apresenta de forma solitária, e presença de cancro indolor no local da inoculação. No entanto, o cancro primário pode passar despercebido pelos pacientes. Se não for tratada, a doença progride para o estágio secundário, caracterizado por generalizadas lesões mucocutâneas afetando tanto a pele, mucosas, membranas e linfonodos ⁵.

A erupção da sífilis secundária pode variar amplamente e imitar outras doenças infecciosas e condições não infecciosas, mas caracteristicamente acomete as mãos, principalmente, as palmas e plantas dos pés. Os sintomas e sinais da sífilis secundária se resolvem espontaneamente, mesmo sem

tratamento, e se não for tratada, inicia-se estágio latente ⁵.

A sífilis latente é assintomática, caracterizada por sorologia positiva para sífilis sem manifestações clínicas. É frequentemente dividida em duas fases: a sífilis latente precoce que é definida como infecção por menos de dois anos, enquanto a sífilis latente tardia é a presença da doença há dois anos ou mais ⁵.

2.1. Manifestações clínicas

Os períodos de atividade da doença diferem quanto a características clínicas, imunológicas e histopatológicas, sendo classificados em sífilis primária, secundária, terciária, ou ainda, latente. A sífilis pode também ser classificada em recente (diagnóstico em até um ano depois da infecção) e tardia, diagnóstico realizado após um ano ^{6,7}.

Embora a resposta inflamatória local induzida por espiroquetas seja a causa principal de todas as manifestações clínicas da sífilis, os mecanismos que causam danos aos tecidos, bem como as defesas do hospedeiro sobre a bactéria, ainda estão mal definidos. Devido às suas manifestações variadas e frequentemente sutis que podem imitar outras infecções, a sífilis ganhou o apelido de “grande imitador” ^{6,7}.

Na sífilis primária, a lesão principal é o cancro duro, encontrada nos genitais (90 - 95% dos casos) ou em regiões do corpo envolvidas no contato sexual, em média três semanas após a infecção. Além dessas, ânus, boca, língua, mamas e quirodáctilos também podem ser acometidos. O cancro se inicia como uma pápula rósea que gradativamente se torna vermelho vivo até sofrer exulceração. De forma geral, é uma lesão indolor, única, sem sinais flogísticos, que se resolve espontaneamente dentro de 5 semanas^{3,6}.

Ocorre, então, o chamado período de latência (com duração de seis a oito semanas) até que a doença entre novamente em atividade, caracterizando a sífilis secundária. Nessa fase o *T. pallidum* se dissemina por todo o corpo, acometendo pele (surto de lesões de forma simétrica, rash maculopapular nos flancos, ombros, braços, tórax e dorso), órgãos internos, além da presença de adenomegalia generalizada. As manifestações incluem febre, cefaleia, mal-estar, astenia, anorexia, artralgias e mialgias. Frequentemente atinge também as palmas das mãos e a região plantar. Na face, as pápulas circundam o nariz e a boca, simulando dermatite seborréica^{6,8}.

Em alguns pacientes é possível observar alopecia difusa, perda dos cílios e da porção final das sobrancelhas⁸.

À medida que os sinais e sintomas diminuem, os pacientes entram na fase latente, que pode durar muitos anos. Estudos sugerem que 15–40% dos indivíduos não tratados desenvolverão sífilis terciária, que pode se manifestar como doenças cardíacas ou neurológicas destrutivas, lesões cutâneas ou viscerais graves (gomas) ou envolvimento ósseo, hepático e muscular⁸.

A lesão principal da sífilis terciária é o granuloma destrutivo (goma). Este se caracteriza por ser solitário (ou em pouca quantidade), assimétrico, endurecido, com pouca inflamação, bordas bem delimitadas, tendência à cura central, formação de cicatrizes e hiperpigmentação periférica⁸.

2.2. Diagnóstico

Para a investigação da sífilis, diversas ferramentas podem ser utilizadas, dentro delas estão: testes diretos e os imunológicos. Para o Ministério da Saúde, para o diagnóstico de sífilis devem ser utilizados: testes treponêmicos e não treponêmicos⁸.

Testes diretos: detectam o *T. Pallidum* diretamente na lesão. Não estando sujeitos a mecanismos cruzados, ou seja, não sofrem interferência de falso-positivo, com isso o diagnóstico pode ser definitivo ⁸.

É indicado utilizá-los na sífilis primária e secundária, em lesões bolhosas, nas mucosas e nos condilomas, ou seja, quando os microrganismos presentes nas lesões são muito numerosos. Os testes diretos constituem: exame de campo escuro e pesquisa direta do microrganismo com material corado ⁸.

A respeito dos testes imunológicos, temos que o *T. pallidum* promove, no organismo, o aparecimento de dois tipos de anticorpos: os inespecíficos IgM e IgG contra cardiolipina, chamados de reagina, esse classificado como teste não treponêmico, e anticorpos específicos contra o *T. pallidum*, chamados de testes treponêmicos ⁸.

a) *Sorologia treponêmica*

É utilizada para confirmação do diagnóstico. Os testes MHA-TP (Microhemaglutination Assay for *Treponema Pallidum*), FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption), ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), TPI (*Treponema Pallidum* Immobilization) e testes rápidos

(imunocromatográficos) são alguns exemplos da sorologia treponêmica. Esses são os primeiros a positivar. Reativam entre sete a quinze dias da infecção. São capazes de permanecer positivos e detectáveis no organismo, mesmo após tratamento eficaz da moléstia ⁸.

b) *Sorologia não treponêmica*

Favorável para triagem de grupos populacionais e monitorização do tratamento. Detectados por essa técnica, os anticorpos, são encontrados três semanas após o aparecimento do cancro, aumentam suas concentrações progressivamente até o máximo durante a fase secundária da doença, com praticamente 100% de positividade nesse período. Durante a fase terciária, a positividade do teste é de aproximadamente 90% ⁹.

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory, TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) e RPR (Rapid plasma Reagin), se tornam positivos 3-6 semanas após o contágio ou 2-3 semanas após o aparecimento da lesão primária (cancro duro) ⁹.

VDRL falso positivo: reações não treponêmicas, não são específicas e geralmente estão presentes em patologias diferentes da sífilis, como em colagenoses ⁹.



Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) é indicado para pacientes com diagnóstico de sífilis, independente do tempo de contaminação e diagnóstico, que tenham sintomas neurológicos ou em pacientes que mantiveram as titulações elevadas nas reações sorológicas sanguíneas, mesmo após o tratamento correto⁹.

2.3. Tratamento geral

OMS (Organização Mundial da Saúde), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e as diretrizes europeias para tratamento de sífilis inicial em adultos são as mesmas, porém o CDC não oferece penicilina procaína como tratamento⁵.

As diretrizes da OMS para o tratamento são:

a) *Sífilis precoce*

- Penicilina G benzatina intramuscular (dose única)
- Ou penicilina procaína intramuscular (doses diárias de 10 a 14 dias)
- Se o tratamento à base de penicilina não puder ser usado, doxiciclina oral (doses duas vezes ao dia por 10–14 dias) - contraindicado durante a gravidez - ou ceftriaxona intramuscular (doses diárias por 10–14 dias)⁵

b) *Sífilis tardia*

- Penicilina G benzatina intramuscular (doses semanais durante 3 semanas)
- Ou penicilina procaína intramuscular (doses diárias por 20 dias)
- Se o tratamento à base de penicilina não puder ser usado, doxiciclina oral (doses diárias por 30 dias)⁵

Alérgicos à penicilina são tratados com doxiciclina ou ceftriaxona (embora a alergia às cefalosporinas seja mais comum em pessoas alérgicas à penicilina) com necessidade de repetição de teste não treponêmico para acompanhamento. A doxiciclina é contra-indicada na gravidez⁵.

3. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

Algumas complicações da sífilis tais como infertilidade, complicações durante a gestação e no parto, morte fetal e prejuízos para saúde da criança são de suma importância. Estas exercem papel fundamental na saúde reprodutiva e infantil fazendo com que a doença seja um problema de saúde pública com alta taxa de transmissibilidade¹⁰.

Segundo a OMS, no Brasil, o cenário é preocupante diante do elevado número de casos, sendo necessário intervenções para o controle da infecção. Somente em 2019



foram notificados 152.915 casos de sífilis no país, com taxa de detecção de 72,8 casos por 100 mil habitantes, segundo relato do Boletim Epidemiológico de Sífilis , sendo que o maior número de notificações se deu entre jovens de 20 e 29 anos (36,2%)¹⁰.

Observou-se também uma queda do número total de casos no ano de 2020 (158.966).

Isso pode ser explicado pelo cenário instalado pela pandemia COVID -19, pois esta levou a uma mobilização dos profissionais de saúde com consequente atraso na notificação e no controle da base de dados da sífilis¹⁰.

É notório também o aumento do número de casos da sífilis congênita nos últimos 10 anos, visto que em 2009 a taxa de incidência se baseava em 2,1 casos para 1000 nascidos vivos, já em 2019 este número aumentou para 8,2 casos/1000 nascidos vivos. O mesmo se diz sobre a taxa de mortalidade que passou de 2,2 por 100 mil nascidos vivos em 2009 para 5,9 por 100 mil nascidos vivos em 2019¹⁰.

Diante deste quadro, torna-se imprescindível a atuação de programas de controle das infecções sexualmente transmissíveis e de saúde materno -infantil, assim como o progresso dos serviços de

atenção básica à saúde tendo em vista a erradicação da sífilis¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Cuerda-Galindo E. *et al*; Experimentación en sífilis hasta la Segunda Guerra Mundial: historia y reflexiones éticas. Actas Dermo - Sifiliográficas. 2014.
2. López Piñero JM, Aguirre Marco CP, Báguena Cervellera MJ, Barona Vilar JL, Díaz Rojo JA, Fresquet Febrer JL, et al. Bibliographia médica hispánica, 1996.
3. Carrara S. Tributo a vênus: a luta contra a sífilis no Brasil, da passagem do século aos anos 40 SCIELO BOOKS 1996.
4. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev. 2006.
5. WHO. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) 2016
6. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nature Reviews Disease Primers. 2017
7. Peeling RW, Hook III EW. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. The Journal of Pathology. 2006;208(2):224-32.
8. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2006.
9. Belda Junior W, Shiratsu R, Pinto V. Abordagem nas doenças sexualmente transmissíveis. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2009;84:151-9.
10. Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Número Especial Out. 2020.



Juliana Xavier Accorsi¹;
Ingrid Aparecida Mendes dos Santos^{1,2};
Daniela Xavier Accorsi¹;
Julia Souto Faria Navarro¹;
Chung Man Chin^{1,2}.

¹CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, Araraquara, SP.

1. HISTÓRIA

A origem do tifo é um dos grandes mistérios da humanidade ainda sem solução. Médicos e historiadores vêm estudando tal assunto há séculos, e jamais descobriram onde e quando tudo começou, ademais, o futuro não reserva muitas esperanças para que isso ocorra, restando somente hipóteses e suposições sobre o quão antiga é essa doença¹.

O primeiro evento mais antigo que após cuidadosa tradução e análise de documentos históricos apresenta uma possibilidade de ter vivenciado uma epidemia do tifo epidêmico, foi a praga ateniense. De acordo com documentos gregos, a praga ocorreu aproximadamente no século 50 a.C durante a guerra do Peloponeso, caracterizada por uma série de conflitos entre Atenas e Esparta. Uma invasão mal sucedida de

Atenas, levou a sua vulnerabilidade frente a Esparta e consequente derrota em uma batalha, como resultado os sobreviventes e cidadãos de Atenas se abrigaram em meio a aglomerações, e situações precárias de higiene e alimentação. A praga os atingiu, vitimando milhares de civis e soldados, levando-os à iminente derrota na guerra^{1,2}.

No Irã, há um documento datado de 865 - 925 e um tratado médico de 983-4, os quais no primeiro há relatos de uma sintomatologia semelhante a do tifo epidêmico, e no segundo, registros de uma descrição ainda mais precisa da doença³⁻⁶.

Documentos encontrados na Irlanda fundamentam a teoria de um surto de tifo que acometeu a população do país em 1225. Caso seja verídico, a doença surgiu em meio a um estado catastrófico do país devido à fome e guerras que ocorreram nesse período^{1,7,8}.

Ainda não provado cientificamente, outra possibilidade é a de ocorrência na Idade Média (Séc. V -XV), em específico a partir das cruzadas realizadas em 1096-1270, que promoveram uma migração populacional massiva durante esse período além das condições precárias que uma guerra proporciona. Alguns historiadores acreditam que infecções tenham sido a



maior causa de morte nessa época, mais do que aquelas envolvidas na batalha em si.

Dentre essas infecções, ainda não foi excluída a possibilidade do tifo epidêmico ter sido uma delas¹.

Uma hipótese estabelecida pelo pesquisador Zinsser, declara, por meio dos seus estudos de documentos históricos, que a doença foi primeiramente estabelecida no extremo oriente ou continente africano, em seguida se estabeleceu na Espanha no século 15, e daí por diante se alastrou pelo resto da Europa e América nos anos seguintes, por meio da exploração espanhola e imigração de espanhóis para outros países e continente^{1,9}.

Um dos eventos que apresenta apoio de certos autores para representar a origem verídica da doença é a Conquista de Granada em 1492. Os registros descrevem um surto de alta mortalidade, uma febre maculosa maligna, com descrições próximas do nosso conhecimento atual da doença. Ela foi denominada “tabardillo”¹.

Em seguida, os relatos reaparecem no período da Guerra de Trinta Anos que assolou a Europa no século 17, e depois nas guerras napoleônicas em 1812 com um surto grave após a invasão russa. Daqui em diante temos a doença comprovada

cientificamente na primeira guerra mundial (1914-1918)^{1,3,10}.

2. EVOLUÇÃO

A partir do século 20 tem se descrito as condições ambientais e individuais que estavam relacionadas ao surgimento de surtos da doença. A primeira relação feita foi a de eventos como guerras, invasões e outros tipos de turbulências sociais que promoviam condições necessárias para a proliferação do vetor da doença. Essas condições são a de precarização sanitária e higiênica, somado à movimentação densa populacional que esses conflitos geram. Outra relação estabelecida foi a climática, em que períodos frios alinhados com o uso de vestimentas pesadas também estimulavam a proliferação do vetor, isso explica o porque grande parte da repercussão da doença na história, ocorrer na Europa.^{1,7,11}

O início devidamente registrado da doença foi na primeira guerra mundial (1914-1918), com surtos na Sérvia, centro e leste da Europa. A Sérvia enfrentou uma reincidência de casos do tifo epidêmico transformados em um surto grave.^{1,12}

Anteriormente ao início da guerra, em 1912-1913, relata-se que após uma



expedição militar nas montanhas da Albânia, em que soldados foram forçados a se abrigarem em cabanas e cavernas infestadas de piolhos devido ao frio rigoroso, na volta desses soldados ocorreram os primeiros casos de tifo na Sérvia. Porém, com a chegada do verão, o aparecimento de casos cessou. No entanto, o tifo reapareceu de forma intensa após a guerra contra a Áustria-Hungria, isso porque uma grande população composta por feridos, refugiados, civis, tropas e prisioneiros de guerra entraram em contato com soldados vindos da fronteira com a Albânia, e deram início a proliferação do vetor e da doença.¹²

A Rússia foi outro país que sofreu graves consequências por um surto de tifo epidêmico. Houveram cerca de 25 milhões de pessoas doentes, com uma estimativa de 3 milhões de mortes entre 1917-1925 durante a revolução de Bolshevik.^{1,3,13}

Durante a segunda guerra mundial (1940 - 1945), vários outros países foram afetados por surtos de tifo epidêmico, casos no norte francês africano, Egito, Irã, centro e leste europeu com destaque para surtos graves em campos de concentração nazistas. Há relatos de que os nazistas chegaram a realizar experimentos infectando 600

prisioneiros para testes de eficácia de tratamento com fenol ou de vacinação.^{1,3,14}

A epidemia relatada mais recente é a envolvendo os países do Congo, Ruanda e Burundi. Uma infestação de piolhos resultando em surto do tifo epidêmico foi consequência da guerra civil que a África central passou desde 1993.^{1,11}

E apesar de não ser uma doença tão frequente nos últimos 40 anos, ainda sim foram registradas epidemias na África (Etiópia, Nigéria, Burundi), México, América do Sul, América Central, Europa Oriental, Afeganistão, Índia e China.^{15,16}

3. FISIOPATOLOGIA

Em 1909, o papel do piolho do corpo, *Pediculus humanus corporis* na transmissão do tifo epidêmico foi demonstrado por Charles Nicolle, o qual observou que os pacientes infectados não eram mais contagiosos após serem submetidos à higienização pessoal básica, concluindo que os hábitos de higiene dos seres humanos desempenharam um papel imprescindível na proliferação da doença³.

No ano de 1916 finalmente é descrito o agente patogênico por Rocha Lima, uma bactéria intracelular nomeada *Rickettsia prowazekii*. No mesmo ano, mais uma



conquista no estudo dessa doença, com o desenvolvimento do teste diagnóstico de aglutinação denominado Weil-Felix. Alguns anos depois, em 1922, o pesquisador Wolbach descreve a histopatologia humana pela infecção com o *R. prowazekii*^{17,18}.

O estudioso Maxcy discutiu sua hipótese em 1926 que relatava a possibilidade de existência de outros tipos de tifos, um associado às condições já conhecidas de inverno e aglomerações, e outro associado a meses de verão e representando uma diferente forma da doença. Sua hipótese foi comprovada mais tarde pelo isolamento do *R. typhus* a partir de ratos e pulgas, o agente patogênico do mais tarde denominado tifo murino^{19,20}.

A diferenciação entre tifo epidêmico e murino ocorre, principalmente, pela gravidade da doença. O tifo epidêmico é uma doença grave, de alta letalidade se não tratada e fortemente associada aos surtos relatados em guerras e conflitos ao longo da história. Já o tifo murino trata-se de uma forma branda do tifo epidêmico, sendo atualmente considerada uma doença endêmica de maior predominância que o tifo epidêmico^{19,20}.

O tifo murino tem distribuição mundial devido a sua resistência a ambientes rigorosos como regiões quentes, úmidas, semi-áridas e montanhosas. Ele ocorre mais comumente em locais que têm alta população de roedores, como portos e cidades costeiras. A transmissão ocorre através da pulga do roedor, mordida ou inoculação de fezes desta^{20,21,22}.

Com o decorrer do tempo, foram descobertas novas espécies do gênero *Rickettsia*, as quais foram associadas ao surgimento de diferentes doenças que por vezes apresentavam algum sintoma semelhante ao tifo. Todas essas doenças passaram a ser englobadas em um grupo maior denominado Rickettsioses²⁰.

O piolho do corpo, *Pediculus humanus corporis*, transmissor do tifo epidêmico, é um ectoparasita hematófago que habita nas roupas durante todo o seu ciclo de vida. É específico para seres humanos em condições naturais, principalmente no que se refere à temperatura corporal, pois a fisiologia do piolho depende da temperatura. Deste modo, estes tendem a abandonar hospedeiros febris para buscar novos indivíduos saudáveis²³.

Em regiões temperadas, a infecção ocorre mais frequentemente no inverno ou



primavera, quando as práticas de higiene e saneamento estão comprometidas, muito provavelmente por guerras ou condições de mazelas sociais. Essas circunstâncias são propícias para a infestação do principal vetor, o piolho¹.

A transmissão da bactéria *R. prowazekii* ao hospedeiro não ocorre diretamente através das picadas, mas sim pela contaminação dos locais das picadas pelas fezes de piolhos infectados. Já a transmissão humana ocorre apenas por contato físico próximo entre os hospedeiros. Ainda, há relatos de infecção por aerossóis de poeira fecal, o que representa o principal risco de contaminação por tifo epidêmico para profissionais da saúde¹.

A gravidade clínica do tifo epidêmico é amplamente determinada pelo estado nutricional da população infectada e nas situações mais extremas de desnutrição. Após aproximadamente 14 dias de incubação tem-se um início súbito de febre alta, fadiga, cefaléia intensa, vômito e dores nos membros superiores e inferiores. Por volta do terceiro dia surge nos membros proximais e tronco uma clássica erupção, constituída de máculas rosadas e irregulares as quais se tornam escurecidas e não hemorrágicas. Epistaxe e tosse seca podem

acompanhar o quadro clínico, além de comumente ocorrer esplenomegalia e linfadenopatia generalizada²⁴.

A síndrome meningoencefálica é uma complicação grave que se inicia com meningismo, zumbido e hiperacusia, seguida de surdez, disforia, agitação e coma. Ademais, outras complicações como, gangrena, infecção bacteriana secundária, miocardite e tromboembolismo venoso podem surgir durante o período de infecção²⁴.

Indivíduos que sobreviveram ao tifo podem desenvolver uma condição na qual a bactéria *Rickettsiae* continua latente no organismo por toda a vida, podendo entrar em fase ativa sob condições estimulantes como estresse e imunodepressão, assim reagudizando a doença. Essa condição é conhecida como doença de Brill-Zinsser, e seus sintomas são, em geral, mais brandos que a do tifo, porém o fator mais importante é que esses pacientes podem se tornar a fonte de uma nova epidemia se forem infectados pelo piolho^{25,26,27}.

4. PÓS PANDEMIA

As repercussões mundiais causadas por surtos de tifo, sobretudo o tifo epidêmico



variam de cada região e época em que se decorreram.

Com ressalva de incerteza, o registro de Tucídides sobre a "grande praga de Atenas" demonstra que tal epidemia presumivelmente alterou o curso da história ocidental, pois segundo historiadores a vitória na guerra do Peloponeso para Esparta se decorreu após tal surto, fazendo com que Atenas jamais retornasse a um nível comparável de influência no mundo grego²⁸.

Na Europa, o tifo acompanhou praticamente todas as batalhas de Napoleão. O seu exército iniciou as batalhas em 1812, com 500.000 a 700.000 soldados, e terminou em 1813, com 3.000, sendo de longe a epidemia mais devastadora de tifo que se tem registro²⁸.

Na América, no século XX o tifo desempenhou um papel significativo causando devastação sobre populações nativas americanas, além de, provavelmente ter sido o responsável por prolongar a Revolução Americana¹.

Durante a Primeira Guerra Mundial surtos de tifo acompanharam praticamente todas as batalhas, vitimando somente entre os russos cerca de 3 milhões de pessoas, alterando drasticamente a economia do país.

Além do mais, a ruptura social na Rússia após a queda do comunismo em 1989, foi associada a surtos de tifo²⁹.

Desta maneira durante a evolução da humanidade sucederam-se diversos surtos, alguns sugestivos, outros comprovados de tifo em praticamente todos os continentes, e principalmente durante guerras e batalhas, vitimando milhões de pessoas e mudando o curso da história de diversos países e regiões. Alterando economias, reinados, territórios, causando fome, mais guerras e migrações.

REFERÊNCIAS

1. RAOULT, D.; WOODWARD, T.; DUMLER, J. The history of epidemic typhus. *Infectious Disease Clinics of North America*, v.18, p. 127-140, 2004. DOI: 10.1016/S0891-5520(03)00093-X.
2. CUNHA, B. A. The cause of the plague of Athens: plague, typhoid, typhus, smallpox or measles? *Infect Dis Clin North Am.* v. 18, p. 29-43, 2004. DOI: 10.1016/S0891-5520(03)00100-4.
3. AZIZI, M. H.; BAHADORI, M.; AZIZI, F. An Overview of epidemic Typhus in the world and Iran during the 19th and 20th centuries. *Archives of Iranian Medicine*, v. 19, p. 747 - 750, 2017.
4. HAFIZI, M. A. History of Typhus Disease. *Nāma-ye mähāna-ye Dāneskada-ye Pezeski (The monthly journal of Faculty of Medicine) [in Persian]*, 1943: 8-9: 342, 373.
5. NAJMĀBĀDI, M. Tārik-e tebb dar Irān pas az Eslām (History of medicine in Iran after Islam) [in Persian], Theran, Vol. II, 1993: 404 -7,425.
6. MINOVI, M. Yagmā, Hedāyat al -mota allemin dar tebb [in Persian]. 1950(3):12: 497-510.
7. KELLY, B. D. Plagues, pandemics and epidemics in Irish history prior to COVID -19: what can we learn? *Irish Journal of*



- Psychological Medicine, v. 37, p. 269 -274, 2020. DOI: 10.1017/ipm.2020.25.
8. HANSEN, W.; FRENEY, J. Le typhus épidémique, sa transmission et la découverte de l'agent étiologique [The typhus epidemic, its transmission, and the discovery of the etiologic agent]. Lyon Pharm 1996;47: 130-8 [in French].
 9. ZINSSER, H. Varieties of typhus and the epidemiology of the American form of European typhus fever (Brill's disease). Am J Hyg 1934;20:513.
 10. VASOLD, M. The epidemic typhus of 1813-14 in the area of lower Franconia. Wurzburg Medizinhis Mitt.2004; 23: 217-232.
 11. RAOULT, D. et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet 1998;352:353-8.
 12. SOUBBOTITCH, V. A Pandemic of Typhus in Serbia in 1914 and 1915. Section of Epidemiology and State Medicine, p. 31 -39, nov. 1917.
 13. MCCALLUM, J. E. Military Medicine: From Ancient Times to the 21st Century, ABC-CLIO; 2008: 355-356.
 14. WEISS, K. The role of rickettsioses in history. In: Walker DH, editor. Biology of rickettsial diseases. Boca Raton (FL): CRC Press, Inc; 1988. P. 1-14.
 15. RAOULT D., ROUX V. The body louse as a vector of re-emerging human diseases. Clin Infect Dis 1999;29:888-911.
 16. PERINE, Peter L et al. A Clinico-Epidemiological Study of Epidemic Typhus in Africa. Clinical Infectious Diseases, [s. l.], v. 14, ed. 5, p. 1149 -1158, 1 maio 1992. Doi: 14.5.1149.
 17. ANGELAKIS, E.; BE CHAH, Y.; RAOULT, D. The History of Epidemic Typhus. Microbiology Spectrum, v. 4, 2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.PoH-0010-2015
 18. MAZUMDER, R. N. et al. Typhus Fever; an overlooked diagnosis. J Health Popul Nutr. 2009; 27(3):419-421.
 19. MAXCY, K. F. Typhus fever in the United States. Public Health Rep 1926;44:1735-42.
 20. KELLY, D. J. et al. The Past and Present Threat of Rickettsial Diseases to Military Medicine and International Public Health. Clinical Infectious Diseases, v. 34, p. S145-S169, 2002. DOI: 10.1086/339908.
 21. TRAUB, R. WISSEMAN, C. L. Jr. Ecology of chigger-borne rickettsioses. J Med Entomol 1974;11:237-303.
 22. AZAD, A. F. Epidemiology of murine typhus. Annu Rev Entomol 1990;35:553-69.
 23. BECHAH Y, CAPO C, MEGE J.L, RAOULT D. Epidemic typhus. Lancet Infect Dis. 2008 Jul;8(7):417-26. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70150-6. PMID:18582834.
 24. COWAN G. Rickettsial diseases: the typhus group of fevers- a review Postgraduate Medical Journal 2000; 76:269-272.
 25. EWEISSMANN, Gerald. Rats, lice, and Zinsser. Emerging Infectious Diseases, [s. l.], p. 492-496, 11 mar. 2005. doi: 10.3201/eid1103.AD1103.
 26. LUTWICK, Larry. Brill -Zinsser disease. The Lancet, [s. l.], v. 357, ed. 9253, p. 1198 -1200, 14 abr. 2001. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04339-7.
 27. STEIN, Andreas et al. Brill -Zinsser disease in France. The Lancet, [s. l.], v. 353, p. 1936, 5 jun. 1999. doi:10.1016/S0140-6736(99)01995-9.
 28. WOODWARD T.E. A historical account of the rickettsial diseases with a discussion of unsolved problems. J Infect Dis 1973;127:583-94.
 29. TARASEVICH I., RYDKINA E., RAOULT D. Epidemic typhus in Russia. Lancet 1998;352:1151.



TUBERCULOSE

15



Dyana Huihan Xiao¹;
Felipe Hassan Piedade¹;
Amanda Nascimento Guerin¹;
Marcus Alexandre Mendes Luz¹;
Priscila Longhin Bosquesi^{1,2};
Chung Man Chin^{1,2}.

¹CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, Araraquara, SP.

1. HISTÓRIA

+ 150 milhões de anos a.C.

Historicamente, a hipótese de que o gênero *Mycobacterium* tenha se originado há mais de 150 milhões de anos é amplamente difundida na comunidade científica¹³.

3 MILHÕES DE ANOS a.C.

O *Mycobacterium tuberculosis* (MT) pode ter infectado os primeiros homínídeos na África Oriental e 20.000-15.000 anos atrás, pela primeira vez, o ancestral comum de cepas modernas.

Evidências paleopatológicas sugerem que a tuberculose (TB) afetou humanos em torno de 3700 a.C no Egito e de 2500-1500 a.C. na Europa e também na América do Norte e do Sul pré-colombiana¹⁵.

GRÉCIA

Hipócrates descreveu a TB como *Phthisis*, considerada uma doença fatal por afetar adultos jovens com lesões pulmonares. Sócrates supõe que a TB era uma doença infecciosa, já Aristóteles considerou ser de natureza contagiosa da "maldade do rei" em porcos e bois².

EGITO 2.400 a.C.

Evidências de TB foram encontradas nas múmias egípcias, conhecidas como deformidades de Pott, (deformações esqueléticas ou espondilite tuberculosa ou tuberculose vertebral, uma infecção da coluna). Também, foram encontrados documentos hebraicos descrevendo a TB bem como nos livros bíblicos de Deuteronômio e Leviticus^{2,17}.

O esqueleto mais antigo com TB foi datado de 5.000 a.C. Contudo, não há certeza etiológica, uma vez que a presença da *Mycobacterium* pode estar relacionada a outros germes que se desenvolveram no solo daquela região¹⁸. A primeira evidência confirmada de tuberculose, foi encontrada na região de Tebas, onde foram descobertas 44 múmias, datadas de 3.700 a 1.000 a.C. ainda bem preservadas, nas quais apresentavam lesões pleurais e sangue nas vias aéreas superiores, algumas ainda contavam com destruições e sínfises de vértebras compatíveis com mal de Pott, (figura 1). Com estes achados, arqueólogos concluíram que muitos faraós foram infectados e morreram jovens¹⁷.

ÍNDIA E CHINA

Primeiros relatos escritos sobre casos de TB, com aproximadamente 3300 e 2300, respectivamente para Índia e China².



ROMA

Durante o Império romano a TB foi citada por vários pensadores, entre eles Celso, Arateus da Capadócia e Caelius Aurelianus, no entanto não compartilhavam a mesma etologia entre si².

Em 174 d.C. Marcus Aurelius definiu os principais sintomas da TB: sudorese, febre, manchas de sangue presentes na tosse com expectoração. Além disso, este recomendou como tratamento ingerir leite, mar e viagens de ar fresco².

Após a queda do império romano ocorreu a disseminação da TB por toda a Europa nos séculos VIII e XIX².

Posteriormente, Aetius de Amida, Alexander de Tralles e Paul de Aegina, doutores bizantinos, foram os responsáveis pela descrição das formas pulmonares e glandulares da TB².

A recuperação recente de DNA de MT de lesões pulmonares em uma múmia peruana de 1000 anos confirma a existência da TB no Novo Mundo pré-colombiano¹⁶.

IDADE MÉDIA

Descoberta da TB extrapulmonar e “Mal do rei” na Inglaterra e França².

INGLATERRA E FRANÇA

1363: Guy de Chauliac, cirurgião francês, propôs uma intervenção para a cura do “mal do rei”².

Nesses países a TB era conhecida por “Mal do rei”, como forma de crença em que as pessoas doentes poderiam se curar após o toque real. A Rainha Anne foi a última monarca inglesa a usar esta prática, no ano de 1712. Em 1714, George I pôs fim a essa prática, enquanto na França perdurou até 1825².

1679

Descrição da anatomia macroscópica patológica da TB por Francis Sylvius, em seu trabalho Opera Medica, em que descreveu os tubérculos, com progressão para abscessos, cavidades e empiema nos pulmões. República de Lucca, em 1699 emitiu um edital após a legislação sanitária italiana, onde apresenta a primeira referência oficial à natureza infecciosa da doença².

Século XVI

Ocorreu a descrição da TB por Girolamo Fracastoro como uma doença de natureza contagiosa².



1720

Benjamin Marten, médico inglês autor de “A New Theory of Consumption”, conjectura a origem infecciosa da tuberculose (TB), indicando, já em meados do século XVIII, um grau de percepção epidemiológica significativo^{1,2}.

1735

O conselho de Saúde da República ordenou a notificação compulsória e o isolamento dos doentes, proibindo sua internação em hospitais públicos e estabelecendo locais específicos para o seu tratamento².

Meados do século XVIII

Vários termos referentes à TB foram cunhados no decorrer deste século, dentre eles, o próprio nome da doença, criado por LukasSchönlein, substituindo os termos consumo e tísico, anteriormente utilizados. “Peste branca”, outro termo de origem no século XVIII, devido a palidez anêmica dos infectados por TB. Ainda no século XVIII a TB recebeu o nome de “ladão de jovens”, devido a uma taxa de mortalidade de 900 mortes por 100.000 habitantes, superior entre os jovens².

1779

Sir Percivall Pott descreve a “doença de Pott”. Seus achados de tubérculos físicos extrapulmonares observados nos intestinos, fígados, meninges e em outros órgãos, foram essenciais para a descrição da doença, uma espondilite tuberculosa ou TB vertebral, causa de colapso vertebral e paralisia medular decorrente da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*².



Figura 1. Doença de Pott (tuberculose vertebral) em múmia egípcia da época da 21ª Dinastia (cerca de 1000 aC).

Fonte: Marc A. Ruffer: *Estudos na Paleopatologia do Egito*, ed. Por Roy L. Moodie, Chicago, 1921. (Figura em domínio público).



1793

Matthew Baillie, patologista escocês, idealizou o termo “tubérculos”, amplamente utilizado até os dias atuais. O termo refere-se à necrose caseosa, abscessos típicos em aspecto de “queijo”¹.

1810

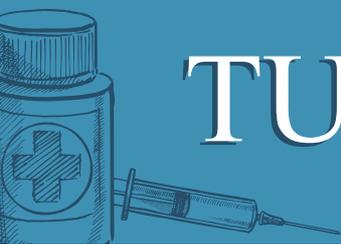
Descrição da TB miliar por Gaspard - Laurent Bayle de Vernet, em sua obra “Recerches sur la phthisie pulmonaire”. A partir de 1810 a TB já era mais considerada uma doença apenas pulmonar, mas sim uma patologia mais generalizada^{1,2}.

Meados do século XIX

Neste período, grandes debates aquecia as discussões científicas da época, sobre a origem etiopatogênica da TB. Os pontos da discussão eram se a TB era uma doença infecciosa, de origem hereditária ou uma forma de neoplasia. Um século após o surgimento do termo “peste branca”, a TB foi denominada “*Captain of All These Men of Death*” (capitão de todos estes homens da morte), devido a sua proporção de 1 em cada 4 mortes na Europa e na América do Norte^{1,2,3}.

1838/1839

Concomitantemente, a Revolução Industrial perto de seu término, com condições de trabalho insalubres, ambientes de trabalho superlotados e privados de circulação de ar, moradias mal ventiladas e superlotadas, com saneamento primitivo, indivíduos desnutridos, foram fatores de risco correlacionados com a disseminação da TB. Neste período, 1/3 dos empregados e comerciantes morreram de TB, contudo, na classe alta, essa proporção caía para 1/6, refletindo na relação entre a disseminação da doença e condições insalubres^{1,2}.



1839

Johann Lukas Schönlein declara os tubérculos como base da TB².

1854

Hermann Brehmer, paciente acometido pela TB e graduado em medicina no ano anterior, defende em sua tese de doutorado “**A tuberculose é uma doença curável**”. A tese consistia em uma cura por meio de sanatórios, locais com oferta de “ar puro” para melhor circulação pulmonar, prática de exercícios e boa nutrição. Brehmer foi o fundador do sanatório Görbersdorf, na Silésia, em 1854^{1,2}. A figura 2 mostra a foto de um sanatório para tuberculosos.



Figura 2. Pacientes do sexo masculino são mostrados sentados em espreguiçadeiras ao ar livre, durante a 'hora de descanso' no Sanatório destinado ao tratamento de tuberculosos, Monte Alto, Pensilvânia, Estados Unidos. Fotografia, 1920/1940.

1865

Jeon-Antonie Villemin, cirurgião militar francês, comprovou que a TB é transmissível e infecciosa. O método utilizado por Villemin consistiu em inocular amostras de tecido infectado de cadáveres em coelhos saudáveis observando que, mesmo sem sintomas, coelhos infectados apresentaram tubérculos extensos. A hipótese surgiu quando Villemin observou a maior frequência da TB nos soldados que permaneciam durante longos períodos dentro dos quartéis, quando comparados aqueles que iam a campo. Esse argumento refutou o pensamento da época que consistia na espontaneidade da recorrência da TB em indivíduos predispostos^{1,2,3}.

1867

Theodor Albrecht Edwin Klebs, um dos primeiros cientistas a tentar isolar o bacilo da TB, utilizou da técnica de semear o material tuberculoso na clara do ovo em frascos estéreis. Rapidamente, foi possível reconhecer bacilos móveis que após a inoculação na cavidade peritoneal em cobaias, os mesmos desenvolveram a doença. E, com a utilização da coloração azul de metileno, recomendada por Paul Ehrlich, **Robert Koch** foi capaz de identificar, cultivar e isolar o bacilo da TB em soro animal^{1,2}.



24 de Março de 1882

Robert Koch apresenta um novo método decoloração de escarro de paciente com TB à Sociedade de Fisiologia em Berlim. Este marco histórico na luta contra TB estabeleceu o *Mycobacterium tuberculosis*, posteriormente denominado “**bacilo de Koch**”, como etiologia e causa da TB. A coloração ácido-resistente microscópica Ziehl-Neelsen, utilizada por Koch em sua descoberta, foi desenvolvida em conjunto por Franz Ziehl e Friedrich Neelsen^{1,2,3}.

1890

Apresenta um extrato de glicerina extraído do bacilo da TB como fármaco para doença, denominando-o de tuberculina. No entanto, não foi eficaz¹.

1895

Wilhelm Konrad Roentgen desenvolve a radiografia, avançando o diagnóstico da TB¹.

1905

Robert Koch recebe o Prêmio Nobel¹.

1908

A vacina BCG foi elaborada por Albert Calmette e Camille Guerin, através da atenuação das cepas de *Mycobacterium bovis*¹.

1944

A estreptomicina foi considerado o primeiro tratamento efetivo para TB, descoberta por Selman Waksman, Albert Schatz e Elizabeth Bugia. Ainda no mesmo ano, Jörgen Lehmann descobre o ácido para -amino salicílico (PAS) como um tratamento antimicrobiano para TB¹.

1950

William Wells comprova que gotículas emitidas no ar poderiam transmitir a TB¹.

1952

Primeiro ensaio clínico com a isoniazida realizados por E.H. Robitzek e I.J. Selikoff, demonstrando a eficácia terapêutica¹.

1962

Descoberta do fármaco etambutol¹.



TUBERCULOSE

15



1966

A rifampicina foi introduzida na terapia padrão em combinação tripla, com isoniazida e estreptomicina para evitar a resistência das cepas¹.

1995

Os DOTS (Tratamento Diretamente Observado de Curta Duração) foram implementados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o combate da TB¹.

2006

Criou-se o segundo *Global Plano Stop TB* com intuito de alcançar as metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODMs) e consolidar as metas do primeiro plano para os anos de 2006 até 2015⁶.

2001

No Brasil, foi implementado o primeiro *Global Plano Stop TB* com objetivo de frear os números de casos de TB para os anos de 2001 até 2005^{4,5}.

2007

Criado o **Guia de Vigilância Epidemiológica da TB Multirresistente** para direcionar os profissionais da saúde sobre as informações sobre a doença, o diagnóstico, a conduta terapêutica, os cuidados, a prevenção e a notificação dos casos⁷.

2012

Aprovado o uso da bedaquilina pela “ FDA (*Food and Drug Administration*) para os casos de TB resistente a vários tipos de fármacos³.

2014

O **Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Brasil** apresenta uma nota sobre indicação do uso do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) com o objetivo de identificar as cepas resistentes à rifampicina¹².

A estratégia de **END TB** planeja reduzir o número de mortes em 95% e a taxa de incidência de 90% para o ano de 2035 em referência aos dados do ano de 2015³.

2. EVOLUÇÃO

As maiores incidências de casos confirmados de TB são encontradas em países de baixa e média renda, entre eles a África como principal acometido. Já os países com menores números de casos de TB são aqueles que possuem maior renda, com destaque para o Canadá, Estados Unidos, Austrália, países da Europa ocidental e Nova Zelândia¹⁹.

De acordo com dados da OMS são comunicados anualmente 1,5 milhão de óbitos e 10 milhões de casos confirmados por TB¹⁹. A TB está entre as doenças infecciosas que causam maior número de mortes no mundo, com o ranking acima do HIV/ Aids desde 2007^{22,23}. Portanto, para reduzir os números alarmantes sobre a tuberculose, a OMS, juntamente com ONU (Organização das Nações Unidas) a para 2020 e 2030, entre elas está a estratégia “End TB” da OMS e os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da ONU²³.

Estas ações provocaram uma queda de pelo menos de 100 vezes nas mortes provocadas pelo TB nos Estados Unidos e Europa Ocidental nos entre 1900 a 1980, declínio decorrente, também, à descoberta de medicamentos eficazes para o tratamento e

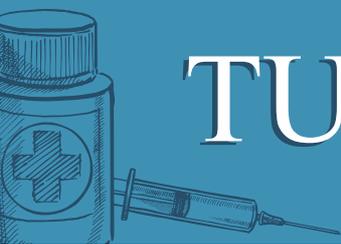
a população teve melhora nas condições socioeconômicas e de higiene e principalmente devido a vacina da BCG. O uso da vacina e os tratamentos salvaram cerca de 43 milhões de vidas entre os anos de 2000 a 2014¹⁹.

3. FISIOPATOLOGIA

A TB é conhecida como uma doença infecciosa que possui seu patógeno pulmonar que afeta diretamente o trato respiratório, mas também pode ser a causa de doenças do trato respiratório².

A infecção pode evoluir por meio de um estado contagioso e que pode ser transmitido de maneira interpessoal, conhecida como TB ativa, e também por meio da contenção no hospedeiro, onde as bactérias estão isoladas dentro de granulomas, sendo um estado não transmissível e assintomático da doença⁸.

O *M. tuberculosis* contamina o hospedeiro por meio do trato respiratório e após a inalação é levado até o trato respiratório inferior, onde encontrará os macrófagos alveolares⁸. Os quais facilitam a internalização das bactérias por meio da fagocitose, e com a presença do surfactante que está presente de forma abundante no fluido revestindo o epitélio pulmonar⁸.



TUBERCULOSE

15



Após estar internalizado o *M. tuberculosis* possui acesso ao interstício e parênquima pulmonar, ocasionando no recrutamento de células para o local da infecção, induzindo a uma resposta multicelular do hospedeiro, conhecida como granuloma. Logo após o estabelecimento da infecção primária, as células dendríticas infectadas transportam o patógeno para os linfonodos pulmonares e sendo assim garantem o tráfego das células T para o pulmão⁸.

3.1. Tratamento

O tratamento da TB é realizado de acordo com o quadro de tuberculose, através do uso de medicamentos antimicrobianos como: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. No ano de 1948, foi observado que o MT apresentou sensibilidade resistente no tratamento com os fármacos: isoniazida, rifampicina e da fluoroquinolona, sendo esta resistência justificada por meio da mutação genética⁸.

Além do tratamento medicamentoso, existe o tratamento preventivo, realizado através da vacina BCG, administrada logo após o nascimento⁸. Também existe o tratamento cirúrgico, utilizado em casos de resistência medicamentosa e agravamento da tuberculose pulmonar, apresentando

hemoptise severa, empiema pleural, pneumotórax e fistula broncopleural^{8,9}.

Nesses casos, a cirurgia para retirada das áreas destruídas do tecido pulmonar necrótico não está amplamente disponível nas regiões de alto risco¹⁰. Todavia, os pacientes que são resistentes à rifampicina ou MDR-TB, por meio da lobectomia ou ressecção pulmonar parcial eletiva trouxe resultados mais positivos para o tratamento desses infectados⁸.

A tuberculose latente é a forma mais conhecida, referente a uma pessoa portadora da bactéria cuja manifestação é assintomática devido à capacidade do organismo suprimir o crescimento e o desenvolvimento das bactérias⁸.

De acordo com a OMS, o tipo de tratamento para ILTB (infecção latente por tuberculose) inclui de 6 a 9 meses de isoniazida, 3 meses de rifampicina mais isoniazida, de 3 a 4 meses de isoniazida mais rifampicina ou de apenas rifampicina. Mas, em populações com altos números de pessoas mono-resistentes à isoniazida, os tratamentos contendo rifampicina de curta duração podem ser mais eficazes para este tipo de pacientes⁸.



4. REPERCUSSÕES MUNDIAIS

4.1. Tuberculose e a COVID-19 no Brasil

A TB, como já discutida, é uma das doenças mais antigas do mundo, perdurando por milênios e, ainda hoje, com dados epidemiológicos assustadores, principalmente entre aqueles imunocomprometidos¹⁹. Atualmente, em meio à pandemia do COVID-19, a busca pelo atendimento médico de casos suspeitos ou aqueles com intuito de realizar o teste para COVID-19 vem aumentando consideravelmente, chegando a 50 mil testes diários²⁰.

A partir do momento em que os resultados negativos para COVID-19 eram apresentados, a busca por outras doenças com os sintomas relacionados se inicia. Dentre as principais está a TB, cujo estigma social ainda é visto em nossa sociedade, podendo ser um dos motivos para a negação do paciente na busca do diagnóstico²¹. Sem contar que estudos prévios indicam que a TB é fator de risco relevante para deterioração das condições clínicas em casos de COVID-19¹¹. A importância do diagnóstico da TB é extrema, pois, sem ele, não é possível o início do tratamento, ponto chave para a interrupção da transmissão da TB.

Observou-se, assim, na busca pelo diagnóstico de COVID-19, um crescimento do número de comunicações quanto aos casos de TB, devido a busca pelos serviços de saúde e atendimentos médicos. Ainda que a busca pelo diagnóstico de TB não tenha sido facultativa, mas sim induzido pela pandemia, é de extrema relevância para a população o conhecimento da doença, para que o tratamento possa ser estabelecido e iniciado.

REFERÊNCIAS

1. Pezzella, A. T. (2019). History of Pulmonary Tuberculosis. *Thoracic Surgery Clinics*, 29(1), 1–17. doi:10.1016/j.thorsurg.2018.09.002.
2. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*. 2017 Mar;58(1):E9–E12. PMID: 28515626; PMCID: PMC5432783.
3. Agarwal, Yatish & Chopra, RajeshK & Gupta, DipendraK & Sethi, Ravinder. (2017). The tuberculosis timeline: Of white plague, a birthday present, and vignettes of myriad hues. *Astrocyte*. 4. 7. 10.4103/2349-0977.217662.
4. Global plan to Stop TB 2011–2050 Partnership, Genève, Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/globalplan/GLOBAL_PLAN_TO_STOP_TB_2011_2050.pdf> Acesso em: 28 de abril de 2021.
5. The Stop TB strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2006. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/2006/who_tm_tb_2006_368.pdf?ua=1>. Acesso em: 28 de abril de 2021.
6. Stop TB Partnership and World Health Organization. Global plan to stop TB 2006–2015. Geneva: World Health Organization; 2006. Disponível em: <<http://www.stoptb.org/assets/documents/globalplan/GlobalPlanFinal.pdf>>. Acesso em: 28 de abril de 2021.
7. Tuberculose multirresistente. Guia de Vigilância Epidemiológica, Rio de Janeiro, 1ª edição, 2007. Disponível em:



TUBERCULOSE

15



- <http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_670024370.pdf>. Acesso em: 28 de abril de 2021.
- Pai, M., Behr, M., Dowdy, D. et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16076 (2016). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
 - Rabahi M, Júnior J, Ferreira A, Tannus -Silva D, Conde M. "Tratamento da tuberculose". *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol.43 no .6 São Paulo, Nov./Dec. 2017.
 - Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 1;51(1):6-14. doi: 10.1086/653115. PMID: 20504231; PMCID: PMC4013786
 - Yu Chen, Yaguo Wang, Joy Fleming, Yanhong Yu, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID -19 and disease severity. *MedrxivmedRxiv preprint*. Mar. 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>.
 - Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação -Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota Informativa no. 9 de 2014. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/Most_rar_Arquivo.aspx?C=tOjQoGNWGNw%3 > Acesso em: 30 de abril de 2021.
 - Kapur V, Whittam TS, Musser JM. Is Mycobacterium tuberculosis 15,000 years old? *J Infect Dis*. 1994;170(5):1348-1349., 1993:1-20
 - Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, Garnier T, Gutierrez C, Hewinson G, Kremer K, et al. A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(6):3684-3689
 - Ayvazian LF. History of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York: Marcel Dekker
 - Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb T A. Identification of Mycobacterium tuberculosis DNA in a pre -Columbian Peruvian mummy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:2091-4.
 - MORSE D, BROTHWELL DR, UCKO PJ. TUBERCULOSIS IN ANCIENT EGYPT. *Am Rev Respir Dis*. 1964 Oct;90:524-41. doi: 10.1164/arrd.1964.90.4.524. PMID: 14221665.
 - ROSEMBERG, José. Tuberculose - Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. *Bol. Pneumol. Sanit.*, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 5-29, dez. 1999.
 - WHO. Global tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
 - <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/03/21/brasil-realiza-cerca-de-50-mil-testes-de-covid-por-dia>
 - Touso, M. M., Popolin, M. P., Crispim, J. de A., Freitas, I. M. de, Rodrigues, L. B. B., Yamamura, M., Arcêncio, R. A. (2014). Estigma social e as famílias de doentes com tuberculose: um estudo a partir das análises de agrupamento e de correspondência múltipla. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(11), 4577 – 4586. doi:10.1590/1413-812320141911.46062013
 - WHO: Global TB progress at risk. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at-risk>>. Acesso em: 2 de maio de 2021.
 - Bacille Calmette-Guérin (BCG) Vaccination and COVID-19. Geneva: World Health Organization;2020(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331745/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-BCGvaccination-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
 - Jabri H, et al. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin* (2016). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2016.06.003>



VARÍOLA

16



Viviane de Andrade Moreira¹;
Vitória Marino Farinaci¹;
Bárbara Simão Mendes¹;
Ana Gabrielli Minaré Machado¹;
Leonardo Miguel Vasques Tessaro¹;
Julia Souto Faria Navarro¹;
Sthefano Atique Gabriel¹.

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina,
Faculdade de Medicina UNILAGO, União das Faculdades
dos Grandes Lagos, SJRP, SP.

1. HISTÓRIA

A varíola (varíola) é uma doença infecciosa aguda de origem viral (gênero Orthopoxvirus) que causou epidemias devastadoras. Durante o século 20, foi responsável por 300–500 milhões de mortes e, no último milênio, estima-se que tenha sido responsável por 10 % das mortes em todo o mundo.¹

As descrições mais antigas e incontestáveis da varíola apareceram no século IV na China, e depois na Índia (século VII) e no Sudoeste Asiático e Mediterrâneo (século X).² Prevaleceu no sul da Europa durante o século 13, quando começou a se espalhar pela Europa, causando milhões de mortes ao longo dos séculos.^{3,4} No século 18, a varíola era endêmica na Europa, e picos significativos no número de mortes foram observados - 14.000 em 1716, 20.000 em

1723 e 14.000 em 1796 em Paris⁵ matando 10% dos recém-nascidos e um em cada três pacientes adultos. Ele dizimou as populações ameríndias durante a conquista do Novo Mundo a partir do início do século 16,² e foi a sucessão de epidemias de varíola e outras doenças infecciosas importadas do Velho Mundo que destruiu o que restou da cultura Inca.⁶

A disseminação da doença na Europa e na África Ocidental foi sugerida inicialmente em escritos que datam dos séculos V e VI dC., em que é concebível que a introdução da varíola nas populações europeias estivesse ligada principalmente à guerra e eventos históricos.⁷ Então, durante os séculos 11 e 13 dC, as Cruzadas contribuíram enormemente para a disseminação da varíola na Europa. A propagação da varíola foi persistente durante os séculos subsequentes e, por volta de 1500, a doença era considerada endêmica na maioria dos países europeus, da Islândia à Espanha. As casas reais também foram afetadas, como exemplificado pela doença da Rainha Elizabeth I da Inglaterra em 1562, que permaneceu desfigurada.⁸

A partir disso, a introdução da doença no Novo Mundo, no início do século XVI,



VARÍOLA

16



esteve ligada à criação das colônias espanholas e portuguesas.⁷ Como consequência das expedições do Conquistador e das guerras contra os impérios asteca e inca, estima-se que a varíola matou cerca de 3 milhões a 4 milhões de habitantes.⁶ Ainda, nesse mesmo período, outra fonte de importação do vírus foi a contaminação de portos na África Ocidental; assim, a varíola se espalhou pela América Central por meio do tráfico de escravos.⁹ As populações do Peru e do Brasil foram posteriormente devastadas (1524 e 1555, respectivamente) e, no início do século XVII, surtos de varíola foram identificados em toda a América do Sul.²

Já na América do Norte, as primeiras epidemias ocorreram em 1617 a 1619 (Massachusetts) como resultado da colonização por colonos europeus; outros portos, incluindo Boston e Nova York, o quais sofreram grandes epidemias durante o século XVII.⁷

Vale ressaltar que a varíola afetou todos os níveis da sociedade e matou cerca de 400.000 indivíduos europeus a cada ano, em uma população de aproximadamente 160 milhões de pessoas em 1750,^{9,10} como foi o caso de vários outros monarcas que também

sucumbiram à doença: Rei Luís XV da França, Czar Pedro II da Rússia, Rei Luís I da Espanha, entre outros.⁷

Ademais, a doença apareceu no sul da África em 1713 (Cidade do Cabo) e, no final do século 18, a varíola foi considerada a principal doença endêmica global após sua introdução no continente australiano em 1789.⁷

Destaca-se também a técnica primitiva desenvolvida por Edward Jenner, em 1776, a variolação, a qual consistia na inoculação com 'varíola benigna' das pústulas de um paciente, onde os resultados foram, entretanto, muito aleatórios, e muitos indivíduos ainda morreram, apesar dessas tentativas de variolação.¹ Entretanto, somente após a descoberta de Edward Jenner foi possível avançar com os protocolos de vacinação mais eficientes, que foram desenvolvidos durante o século XIX, e assim pode-se afirmar que contribuíram para reduzir progressivamente a incidência da doença.⁷

Episódios de epidemia severa foram, no entanto, ainda observados na década de 1800 (por exemplo, em cidades europeias e norte-americanas), e a doença também esteve presente durante a Guerra Franco-Prussiana de 1870 a 1871,¹⁰ pois a varíola



VARÍOLA

16



ainda era endêmica em muitos países no início do século XX.²

A situação evoluiu favoravelmente após a Segunda Guerra Mundial e a subsequente decisão decisiva da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1959, de iniciar um programa de erradicação contra a varíola,⁷ através da aplicação do plano de ação estratégico, o Programa Intensificado de Erradicação da Varíola (1967 a 1980), que resultou em campanhas de vacinação em massa e no desenvolvimento de sistemas de vigilância, o último caso foi relatado na Somália em 1977. Enfim em 1979, a OMS declarou oficialmente a erradicação da varíola.^{4,10}

2. FISIOPATOLOGIA

O vírus varíola é do gênero Orthopoxvirus, da subfamília Chordopoxvirinae da família Poxviridae. O vírus tem uma estrutura complexa com uma membrana externa, dois corpos laterais e um núcleo em formato de haltere que contém uma única molécula de DNA de fita dupla. É um dos vírus mais resistentes, em particular, aos agentes físicos.^{11,12}

A transmissão ocorre a partir de secreções das vias aéreas superiores de pessoa a pessoa. Gotículas respiratórias têm um

alcance provavelmente não superior a 2 m e, portanto, são uma ameaça apenas para as pessoas nas imediações do paciente afetado.¹³ Os vírus se multiplicam no trato respiratório e então se espalham para os linfonodos regionais por meio de macrófagos circulantes. A multiplicação dentro dos gânglios linfáticos leva a uma viremia primária com disseminação do vírus para órgãos linfóides, como o baço. Após um breve período de viremia, ocorre um período de latência de 4 a 14 dias, durante o qual o vírus se multiplica no sistema reticuloendotelial. A multiplicação viral dentro dos órgãos linfóides leva a uma viremia secundária, que está associada ao início dos sintomas e à erupção cutânea característica da varíola. O vírus invade o epitélio capilar da camada dérmica da pele, levando ao desenvolvimento de lesões. Além disso, lesões orofaríngeas e cutâneas contêm partículas virais abundantes, principalmente no início da doença. O vírus também está presente na urina e nas secreções conjuntivais, com os níveis diminuindo durante a convalescença. O baço, os linfonodos, o fígado, a medula óssea, os rins e outras vísceras podem conter grandes quantidades de vírus. O vírus pode ser encontrado a partir de

amostras da orofaringe, lesões cutâneas, medula óssea, baço, fígado e rins.^{11,12}

As vesículas da pele características da varíola ocorrem devido à presença do vírus dentro de pequenos vasos sanguíneos dérmicos, produzindo edema endotelial e infecção das células epidérmicas.^{11,12}

A migração de macrófagos infectados para

os linfonodos após a infecção inicial provocam a produção de células T citotóxicas, células B, anticorpos neutralizantes que aparecem durante a primeira semana da infecção viral e a produção de interferons. Essas respostas imunes restringem a replicação viral e induzem imunidade prolongada nos pacientes que se recuperam.^{11,12,13}

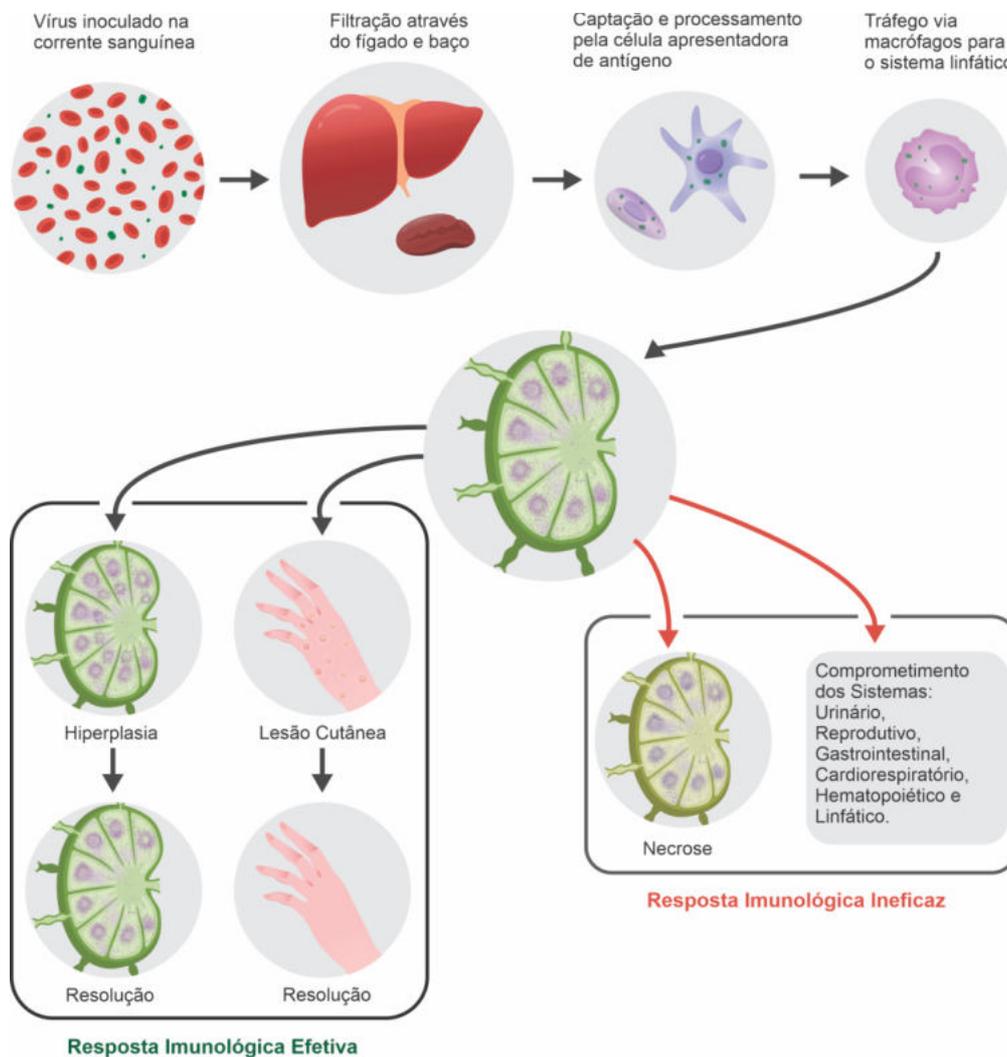


Figura 1. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Varíola. Accorsi, Daniela . 2021.



2.1. Quadro clínico

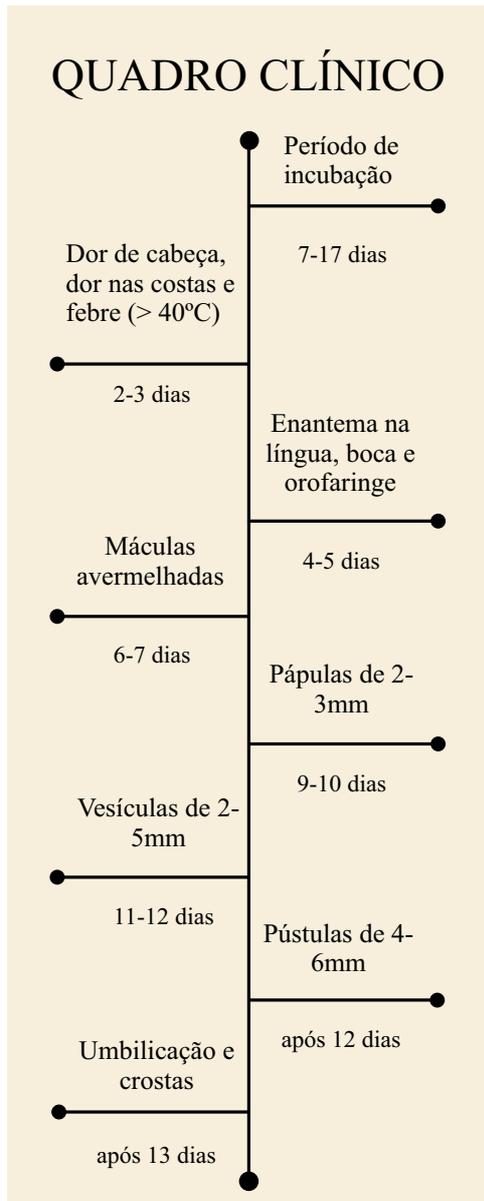


Figura 2: Quadro clínico da varíola. Farinaci, Vitória . 2021.

2.2. Vacina

No início da história da varíola, ficou evidente que as pessoas que sobreviveram a uma infecção nunca mais desenvolveram a doença, também ficou evidente que muitos

indivíduos infectados por lesões cutâneas sofriam de uma forma menos severa de varíola do que aqueles infectados pela via respiratória. Isso levou a um procedimento de imunização precoce que ficou conhecido como variolação.¹⁴ Com base nessas observações, Edward Jenner, em 1796, inoculou um menino com material retirado de uma lesão na mão de uma leiteira, que havia contraído a infecção em gado. Supôs-se que essa infecção fosse o vírus da varíola bovina (CPXV), embora faltem provas disso. Após estudos adicionais, Jenner publicou seu Inquérito que marcou o início da era da vacinação. No início do século XIX, este método de vacinação (vacca, Latim para vaca) se tornou muito popular porque alcançou o mesmo nível de proteção que a variolação, juntamente com um risco consideravelmente menor de efeitos adversos. No entanto, o fornecimento limitado da vacina não permitiu vacinações generalizadas. Para superar essa escassez, o vírus da vacina foi transmitido por transferência de braço para braço em humanos durante o século XIX. Um passo adicional para o sucesso da vacinação foi a produção de CPXV e, posteriormente, do vírus vaccinia relacionado (VACV) na pele dos animais.^{14,15}



3. REPERCUSSÃO MUNDIAL

3.1. Impactos socioeconômicos

As pandemias, são conhecidas como as epidemias com base na propagação mundial e causam número excessivo de doenças, mortes no mundo e causam perturbações para a situação socioeconômica dos países que foram afetados. Muitas pandemias ocorreram ao longo da história da humanidade. Principalmente a peste, a varíola, a cólera e a gripe espanhola são as mais duradouras, repetitivas e causaram um grande número de mortes humanas. As pandemias são inerentemente incertas, considerando as experiências e preparações que ganhamos em pandemias anteriores, as características epidemiológicas da pandemia devem ser avaliadas.¹⁶

No contexto histórico-social através de diferentes épocas, as pandemias têm desencadeado eventos relevantes, entre os quais se destacam a sua distribuição global, em todas as latitudes, rápida propagação, desconfiança na população pelo medo da contagiosidade, elevada perda de vidas desolação humana e social. Do ponto de vista da saúde, as pandemias podem causar colapso nos sistemas de saúde, falta de recursos humanos, tecnologias e procedimentos para o rápido diagnóstico da

doença em questão. Mas o mais importante em todos os tempos tem sido a preservação da vida humana por meio da atuação das administrações e governos das nações, bem como da organização de saúde pública.¹⁷

Infelizmente, a repercussão na nossa América é famosa, na chamada era das conquistas, onde temos o choque de duas culturas, embora tenha sido o domínio pelo poder dos conquistadores - que em busca de riquezas dizimaram os povos indígenas e, pior, a eles transmitiram esta doença terrível. Dessa forma, a varíola afetou gravemente os nativos e representou, junto com outras infecções, um fator importante para a eliminação definitiva dos aborígenes em muitos territórios do continente americano. A varíola representou uma das epidemias mais catastróficas, matando 90% da população nativa do continente.¹⁸ Os jesuítas reconheceram rápido que grandes faixas de despovoamento se formavam e que parte se baseava na escravização em massa, praticada pelos colonizadores, além da alta mortalidade nativa pelas doenças infectocontagiosas.¹⁹ Formou-se, assim, um cruel círculo de causa e efeito: quanto mais indígenas morriam, maior se tornava a necessidade de mão de obra africana que, doente, disseminava no Novo Mundo



VARÍOLA

16



epidemias avassaladoras.²⁰ A América do Sul foi integralmente contaminada até 1588 e supõe-se uma mesma relação de morbimortalidade entre os nativos de ambos os lados dos Andes: 30% a 50% dos indígenas morriam logo nos primeiros dias após o contágio.^{21,22}

Sabe-se que a varíola foi reconhecida no início das populações humanas, com isso, houveram a tentativas de prevenção - variolação, quarentena e isolamento de indivíduos infectados - até a descoberta de Jenner dos primeiros passos da vacinação no século XVIII. As primeiras campanhas de vacinação, realizadas na primeira metade do século 20, e o programa de triagem da OMS, conduzido a partir de 1967, foram muito bem-sucedidos e a varíola foi declarada erradicada em 1980, com o último caso relatado foi em 1977 na Somália. Então, por meio das observações epidemiológicas, juntamente com a descoberta de 1967 na Nigéria de que um surto generalizado poderia ser eliminado rapidamente com um pequeno número de vacinações, a OMS enfatiza a estratégia de vigilância e contenção após 1967 -68 até então.² Após campanhas de vacinação ao longo dos séculos 19 e 20, a OMS declarou a erradicação da varíola em 1980, graças ao

desenvolvimento das técnicas de microscopia, a caracterização estrutural do vírus iniciado no século 20, que possibilitou em 1990, que os genomas de diferentes vírus da varíola poderiam ser classificados para investigar sua origem, difusão e evolução,¹ o que propicia a base para dinâmica e ação de outras pandemias.

Outro impacto da vacinação da varíola, no início do século 19, que se espalhou rapidamente por todo o mundo ocidental,²³ e foi o grande responsável pela mudança observada na demografia mundial; visto que a demografia mundial antes da vacinação é denominada pré -Jenner; no curso de várias gerações, para 1000 nascimentos, um terço dos indivíduos morreu entre o nascimento e a idade de 1 ano, e um terço entre 1 ano e 18 anos de idade. Se as taxas de natalidade permanecerem constantes, ocorre uma explosão populacional, e foi o que ocorreu na Europa no século 19 por causa da vacinação. A população mundial aumentou para aproximadamente 1 bilhão em 1800 e para > 1,5 bilhão em 1900.²⁴

3.2. Morbidade e mortalidade

A história da varíola remonta a mais de 10.000 anos. Essa terrível condição foi a primeira doença contagiosa do mundo,



VARÍOLA

16



afetou e desfigurou milhões de humanos no planeta, com grande expansão no território europeu desde a Epidemia Antonina, atingiu mais de 30% no decorrer do século XVIII. da população mundial.¹⁸

A varíola não tem hospedeiro não humano nem portadores subclínicos. Os pacientes recuperados são imunes e não podem transmitir a infecção.⁴ A varíola que ocorre naturalmente não se espalha tão rapidamente quanto o sarampo ou a coqueluche. A taxa de ataque secundário de varíola maior em contatos domiciliares não vacinados variou de 37% a 88% com uma média de 58%,^{2,26,27} em comparação com 90% para sarampo ou coqueluche. A transmissão é geralmente via contato face a face de longa duração e é mais eficiente quando o paciente índice está a menos de 2 metros do receptor.^{28,29,30} O vírus não é secretado do trato respiratório até o final do pródromo prostrado, portanto, a maioria dos pacientes fica acamada quando se torna infecciosa, o que limita a transmissão.²

A varíola é uma das doenças mais temidas do mundo, pois sua taxa de mortalidade varia de 1% para os casos de Variola minor a > 97% para os casos de varíola hemorrágica em indivíduos não vacinados.²⁵ Dessa maneira, a

epidemiologia da varíola foi crucial para sua erradicação.³¹

4. PÓS PANDEMIA

A varíola apresentou, ao longo de sua "existência", expressões diferenciadas: de doença temida, e com alta mortalidade, a enfermidade branda e, em seguida, erradicada. É a ela apregoada uma das principais descobertas da imunoterapia a vacina antivariólica, que abriu espaço para importantes contribuições no controle das doenças transmissíveis.²⁵

Após ser erradicada, seu contexto pós-epidemia conta com desafios sociais e médicos, visto que muitas populações que vivem em áreas remotas, onde a varíola se tornou endêmica apenas recentemente, migrarão para viver em ambientes urbanos ou suburbanos. Assim, casos menores da doença podem resultar em novas epidemias, por meio da redução gradativa do número de vacinados e das principais mudanças ambientais que os afetam.¹

Além disso, os humanos constituem o único reservatório conhecido do vírus, mas não está excluída a emergência de um reservatório animal ou de um vírus animal intimamente relacionado que poderia se adaptar aos humanos.¹ Observe que as



VARÍOLA

16



cepas atuais de poxvírus animal podem infectar humanos, mas a virulência difere entre as cepas.³² Os governos devem, portanto, controlar cepas vivas do poxvírus e permanecer informados sobre os perigos do vírus, seu potencial de mutação durante as epidemias (que pode acelerar a epidemia e / ou torná-la mais duradoura) e o potencial para competição entre diferentes cepas.

Também é necessário identificar essas cepas e distinguir entre o ressurgimento natural da doença e sua manipulação genética em laboratório.¹¹ Isso também é importante porque a varíola pode ser desenvolvida para atos de bioterrorismo, visto que após a erradicação da varíola em 1980, dois conservatórios contendo as cepas virais vivas foram criados: no CDC em Atlanta, EUA, e VECTOR em Novosibirsk, Federação Russa. Embora o objetivo desses conservatórios seja regularmente discutido,³³ seu objetivo é armazenar cepas vivas para estabelecer estratégias médicas e de vacinação em caso de ressurgimento ou bioterrorismo. Atualmente, eles armazenam cepas vivas de varíola que foram coletadas entre 1944 e 1977.^{23,34} Seus genomas foram completamente sequenciados e são de acesso aberto. Essas cepas seguem a distribuição filogeográfica global; o

primeiro agrupamento agrupa V principais cepas da Ásia, Índia e África, excluindo o Ocidente, e o segundo agrupamento agrupa os dois subaglomerados da África Ocidental e América do Sul.¹

A varíola possuiu, ao longo da sua existência, vários termos: de doença temida, e de alta mortalidade, a um problema brando e, em seguida, erradicada; tem um papel relevante na descoberta da imunoterapia com sua vacina, contribuindo para controle das doenças transmissíveis.²⁵

Vale ressaltar que as doenças transmissíveis assumiram significado importante para a saúde pública internacional ao longo dos séculos, com efeitos nas relações diplomáticas, principalmente diante da ampliação do contato internacional os países e do trânsito de pessoas e das doenças, facilitado pelas tecnologias e consequente globalização.²⁵ Então, cabe a esses órgãos o controle e erradicação das doenças transformou -se, neste sentido, se torna uma importante meta para os organismos internacionais que, devem se prontificar de orientar as instituições de saúde nos diversos países através da prestação de auxílio técnico, do incentivo à pesquisa e da normatização e padronização de ações.



VARÍOLA

16



REFERÊNCIAS

1. Thèves C, Biagini P, Crubezy E. The rediscovery of smallpox. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014.
2. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization, 1988.
3. Albou P. La variole avant Jenner (XVIIe–XVIIIe siècles). *Histoire des sciences médicales*. 1995.
4. Geddes AM. The history of smallpox. *Clinics in Dermatology*. 2006.
5. Sartori E. Napoleon mene l'assaut contre la variole. *La Recherche*. 2011.
6. Mann CC. 1491 Nouvelles re'v'elations sur les Ame'riques avant Christophe Colomb. Albin Michel Littérature. 2007
7. Thèves C, Crubézy E, Biagini P. History of Smallpox and Its Spread in Human Populations. *Microbiology spectrum*. 2016
8. Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiological Reviews*. 1983.
9. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2005.
10. Eyler JM. Smallpox in history: the birth, death, and impact of a dread disease. *Journal of laboratory and clinical medicine*. 2003
11. Breman Joel G, Henderson D.A. Diagnosis and Management of Smallpox Breman. *New England Journal of Medicine*; 2002.
12. Wahl-Jensen V, Cann JA, Rubins KH, et al. Progression of pathogenic events in cynomolgus macaques infected with variola virus. *PLoS One*; 2011.
13. Weiss MM, Weiss PD, Mathisen G, Guze P. Rethinking smallpox. *Clinical Infectious Diseases*. 2004.
14. Meyer, H., Ehmann, R., Smith, G. L. Smallpox in the Post-Eradication Era. *Viruses*. 2020
15. Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox. 1798
16. Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turkish journal of medical sciences*. 2020
17. Castañeda CG, Ramos GS. Principales pandemias en la historia de la humanidad. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020
18. Ledermann WD. El hombre y sus pandemias a través de la historia. *Revista Chilena de Infectología*. 2003
19. Gurgel CBFM.; Rosa, CAP. História da Medicina: A Varíola no Brasil Colonial (Séculos XVI e XVII). *Revista de Patologia Tropical*. 2012.
20. Gurgel C. Doenças e Curas - O Brasil nos Primeiros Séculos. Editora Contexto. 2010.

the 1990s, the number of people with a mental health problem has increased in the UK, and the number of people with a mental health problem who are in contact with mental health services has also increased (Mental Health Act 1983, 1990, 1994, 1997, 2003, 2007, 2010, 2013, 2017, 2020).

The 1990s saw the introduction of the Mental Health Act 1990, which replaced the Mental Health Act 1983. The 1990 Act was replaced by the Mental Health Act 1994, which was replaced by the Mental Health Act 1997, which was replaced by the Mental Health Act 2003, which was replaced by the Mental Health Act 2007, which was replaced by the Mental Health Act 2010, which was replaced by the Mental Health Act 2013, which was replaced by the Mental Health Act 2017, which was replaced by the Mental Health Act 2020.

The 2020 Act was replaced by the Mental Health Act 2023, which was replaced by the Mental Health Act 2024, which was replaced by the Mental Health Act 2025, which was replaced by the Mental Health Act 2026, which was replaced by the Mental Health Act 2027, which was replaced by the Mental Health Act 2028, which was replaced by the Mental Health Act 2029, which was replaced by the Mental Health Act 2030.

The 2030 Act was replaced by the Mental Health Act 2031, which was replaced by the Mental Health Act 2032, which was replaced by the Mental Health Act 2033, which was replaced by the Mental Health Act 2034, which was replaced by the Mental Health Act 2035, which was replaced by the Mental Health Act 2036, which was replaced by the Mental Health Act 2037, which was replaced by the Mental Health Act 2038, which was replaced by the Mental Health Act 2039, which was replaced by the Mental Health Act 2040.

The 2040 Act was replaced by the Mental Health Act 2041, which was replaced by the Mental Health Act 2042, which was replaced by the Mental Health Act 2043, which was replaced by the Mental Health Act 2044, which was replaced by the Mental Health Act 2045, which was replaced by the Mental Health Act 2046, which was replaced by the Mental Health Act 2047, which was replaced by the Mental Health Act 2048, which was replaced by the Mental Health Act 2049, which was replaced by the Mental Health Act 2050.

The 2050 Act was replaced by the Mental Health Act 2051, which was replaced by the Mental Health Act 2052, which was replaced by the Mental Health Act 2053, which was replaced by the Mental Health Act 2054, which was replaced by the Mental Health Act 2055, which was replaced by the Mental Health Act 2056, which was replaced by the Mental Health Act 2057, which was replaced by the Mental Health Act 2058, which was replaced by the Mental Health Act 2059, which was replaced by the Mental Health Act 2060.

The 2060 Act was replaced by the Mental Health Act 2061, which was replaced by the Mental Health Act 2062, which was replaced by the Mental Health Act 2063, which was replaced by the Mental Health Act 2064, which was replaced by the Mental Health Act 2065, which was replaced by the Mental Health Act 2066, which was replaced by the Mental Health Act 2067, which was replaced by the Mental Health Act 2068, which was replaced by the Mental Health Act 2069, which was replaced by the Mental Health Act 2070.

The 2070 Act was replaced by the Mental Health Act 2071, which was replaced by the Mental Health Act 2072, which was replaced by the Mental Health Act 2073, which was replaced by the Mental Health Act 2074, which was replaced by the Mental Health Act 2075, which was replaced by the Mental Health Act 2076, which was replaced by the Mental Health Act 2077, which was replaced by the Mental Health Act 2078, which was replaced by the Mental Health Act 2079, which was replaced by the Mental Health Act 2080.

The 2080 Act was replaced by the Mental Health Act 2081, which was replaced by the Mental Health Act 2082, which was replaced by the Mental Health Act 2083, which was replaced by the Mental Health Act 2084, which was replaced by the Mental Health Act 2085, which was replaced by the Mental Health Act 2086, which was replaced by the Mental Health Act 2087, which was replaced by the Mental Health Act 2088, which was replaced by the Mental Health Act 2089, which was replaced by the Mental Health Act 2090.