

MEDICINA

Reação desmedida

Causador da gripe suína, o vírus *influenza A* (H1N1) induz inflamação que destrói células do pulmão

RICARDO ZORZETTO

Em meio à primavera chegou ao fim no Brasil a temporada de gripe de 2009, na qual o principal vilão foi o vírus *influenza A* (H1N1), causador da gripe suína, a primeira pandemia deste século. Na segunda semana de outubro o Ministério da Saúde registrou no país apenas 78 casos graves de infecção pelo vírus, uma redução brutal (97%) em comparação com o pico de ocorrência da enfermidade na segunda semana de agosto. Em seis meses o H1N1 deixou ao menos 19 mil brasileiros com febre alta, dores musculares intensas e uma angustiante falta de ar e matou 1.368 – quase um terço dos 4.735 óbitos por gripe contabilizados no mundo nesse período em que foram confirmados 399 mil casos. Enquanto o Brasil e outros países começavam a se preparar para a segunda onda de gripe suína, que já se espalha pelo hemisfério Norte com a proximidade do inverno, pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) concluía as primeiras análises dos prejuízos causados no organismo pelo H1N1. Nos casos mais graves, verificou o grupo paulista, o corpo reage com uma ofensiva imunológica tão intensa que mata o vírus, mas também provoca destruição nos pulmões tão grave a ponto de fazê-los parar de funcionar.

O sinal mais evidente desse estrago é a falta de ar (dispneia) intensa, bastante frequente nas pessoas que desenvolveram a forma mais grave – e por vezes letal – da gripe suína. “Todo médico deve ficar aler-

BOC

ta a esse sintoma, indicador de que a infecção pode ser mais grave”, afirma a patologista Thais Mauad, da USP, primeira autora do estudo publicado *on-line* em 29 de outubro no *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, o primeiro a descrever de modo sistemático as lesões fatais induzidas pelo H1N1.

Thais e outros 14 pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP que trabalharam sob a coordenação dos patologistas Paulo Hilário Saldiva e Marisa Dolhnikoff chegaram a essa conclusão ao examinar amostras de diferentes órgãos de 21 pessoas mortas na cidade de São Paulo em decorrência da gripe suína. “Esses casos são representativos das regiões Sudeste e Sul, que concentraram o grosso das ocorrências no país”, afirma a epidemiologista Denise Schout, da equipe da USP.

Danos intensos - Em quase todos os casos – precisamente 20 dos 21 –, os pulmões apresentavam destruição em massa de alvéolos, bolsas microscópicas no interior das quais ocorrem trocas gasosas. Em uma proporção menor (29% das pessoas), havia também inflamação intensa e morte celular nos bronquíolos, ramificações dos tubos que conduzem o ar da traqueia até os pulmões, enquanto em 24% dos casos também foi detectado sangramento (hemorragia), decorrente do rompimento dos vasos que irrigam os alvéolos.

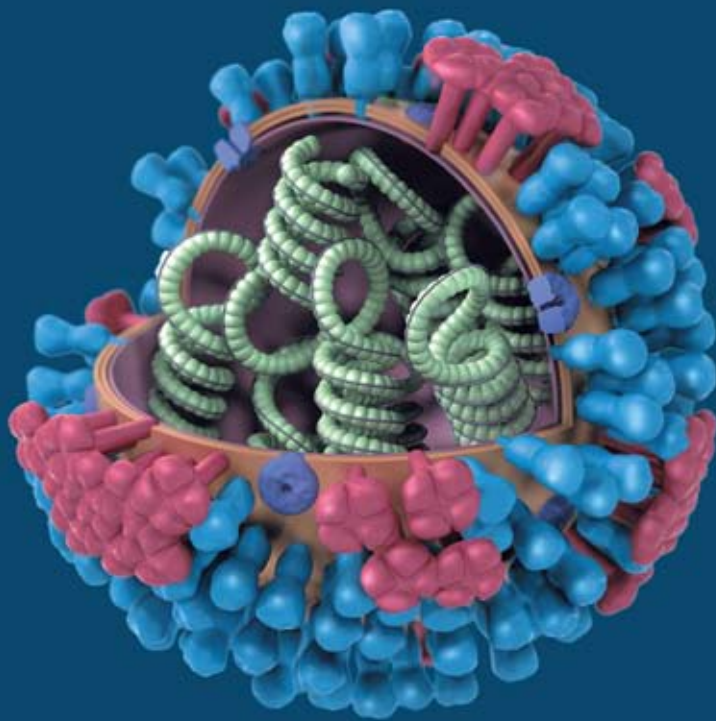
“O tipo de dano encontrado é semelhante ao que já se observou em outras pandemias de gripe, como a de 1918, a de 1957 e a de 1968, embora nas anteriores, em especial na primeira, a taxa de mortalidade fosse muito mais elevada”, comenta Thais. Outro achado chamou a atenção dos pesquisadores: 38% desses pacientes também apresentavam infecção por *Streptococcus pneumoniae*, bactérias causadoras de problemas nas vias aéreas. “Em casos como esses é importante associar antibióticos ao tratamento com antivirais”,

Antes da vacina:
bióloga avalia
qualidade de ovo,
usado para gerar
cópias de vírus
como os da
página ao lado



JAMES GATHAN/VCDC

Por dentro do vírus



Hemaglutinina
Proteína da superfície usada para aderir às células das vias respiratórias



Neuraminidase
Proteína que auxilia o vírus a sair de uma célula infectada e invadir outra



Material genético
Oito genes armazenados em uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA)

diz Thais. “Essas informações ajudam a compreender como a infecção se instala e avança e, no futuro, podem orientar o tratamento”, comenta Denise.

Assassinas naturais - A concentração dos danos nos pulmões não significa que o H1N1 atinja apenas esses órgãos. Na quase totalidade dos casos, o vírus invade as células que recobrem internamente as vias aéreas superiores (nariz e garganta), provocando apenas os sinais típicos de gripe: tosse, dor e coriza. Apenas em uma proporção muito pequena o H1N1 escapa à camada de muco que ajuda a proteger as vias aéreas superiores e alcança também os pulmões, normalmente estéreis, complicando a situação – em 7% desses casos, segundo os dados da equipe da USP, a infecção pulmonar se agrava a ponto de levar à morte.

A análise microscópica e bioquímica dos pulmões indicou, no entanto, que os danos no órgão não são causados di-

retamente pelo vírus. Uma vez infectadas pelo H1N1, que assume o controle da maquinaria genética, as células dos alvéolos passam a produzir um sinalizador químico – o interferon-gama – que inibe a multiplicação do vírus e aciona as células de defesa conhecidas como assassinas naturais (*natural killers* ou simplesmente NK, em inglês). As NK, por sua vez, despejam sobre as células infectadas compostos tóxicos que induzem à morte programada ou à apoptose. Em níveis adequados, essa sequência de ações do sistema de defesa elimina os agentes infecciosos e ajuda a restabelecer a saúde do órgão. Mas, quando excessiva, acaba por danificá-lo – em alguns casos, de modo irreversível.

No pulmão de quem morreu com a gripe suína, Thais e Ludhmila Hajjar encontraram níveis de interferon-gama e número de células NK muito superiores aos observados nos pulmões de pessoas saudáveis. Ainda não se sabe ao certo o que, nesses casos, disparou

a resposta imune exacerbada. “Algum fator que ainda não identificamos deve ter gerado esse desequilíbrio”, diz Thais. Das 21 pessoas analisadas pela equipe da USP, 16 já apresentavam alguma outra enfermidade grave, como alguma forma de doença cardiovascular ou câncer, antes de contrair a gripe suína. Na opinião de Thais, é provável que a imunidade dessas pessoas já estivesse comprometida a ponto de permitir o agravamento da infecção. Enquanto não se descobrem as repostas para essas questões, especialistas de todo o mundo acreditam que a forma mais segura de se proteger do vírus é tomar a vacina, que já começa a ser distribuída em alguns países. ■

➤ Artigo científico

MAUAD, T. *et al.* Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** No prelo.

A segunda onda e a vacina

Países do hemisfério Norte iniciam imunização antes do inverno

Semanas atrás os Estados Unidos e a China iniciaram campanhas de vacinação contra o vírus *influenza* A (H1N1) de origem suína, causador da pandemia de gripe registrada no primeiro semestre de 2009 e motivo de pânico em muitos países. Autoridades da saúde do mundo todo veem na imunização a principal forma de prevenir mortes por gripe suína e conter o espalhamento do vírus, que começou a se disseminar pelo hemisfério Norte antes mesmo do início do inverno e deve se tornar o principal causador da gripe nos próximos anos.

Apesar da confiança dos gestores da saúde na imunização, em países como os Estados Unidos parte da população ainda não se convenceu da necessidade de tomar a vacina. Por trás da dúvida está o mesmo sentimento despertado pelo vírus no início do ano: medo. Se antes as pessoas temiam a agressividade do vírus, agora têm receio da segurança da vacina e dos efeitos que possa causar. É que, antes que fossem concluídos os testes de segurança e eficácia, a agência norte-americana de controle de medicamentos e alimentos (FDA) liberou a produção e a aplicação de duas formas de vacina contra o H1N1 – uma injetável, produzida a partir de vírus inativos, indicada para qualquer pessoa a partir de 1 ano de idade; e outra inalável, feita com vírus enfraquecidos e recomendada para pessoas saudáveis na faixa etária dos 2 anos aos 59 anos. Como protege apenas contra o vírus da gripe suína, essa vacina vem sendo aplicada com outra, contra a gripe sazonal.

Danielle Ofri, professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Nova York, publicou em novembro no *New England*

Journal of Medicine um artigo relatando o comportamento contraditório das pessoas atendidas no Bellevue, o hospital público mais antigo dos Estados Unidos. No início da epidemia o medo do vírus desconhecido as fazia exigir uma vacina que ainda não existia. Agora que a vacina está disponível a maior parte delas, já menos ansiosa e mais habituada ao vírus, recusa-se a tomá-la.

Entre os especialistas, ninguém duvida de que a vacina funcione, embora alguns discordem do nível de proteção que oferece. “Ainda que a vacina não proteja 100% das pessoas, ao menos uns 75% ela deve proteger”, afirma Edison Durigon, chefe do Laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Segundo o virologista, quem é vacinado até pode pegar gripe, mas ela será menos grave. “A vacina só perderá eficácia se a variedade do vírus predominante na epidemia sofrer alterações genéticas muito drásticas, o que é raro.” Se ocorrer, essa perda de eficácia será

conhecida daqui a algum tempo, depois que mais pessoas forem vacinadas e a proteção da vacina analisada.

Até meados de novembro a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimava que em 16 países 65 milhões de pessoas já tivessem sido vacinadas contra o H1N1. Em um informe a organização relatou que na China 11 milhões de pessoas foram imunizadas – houve registro de 15 casos de efeitos colaterais graves e duas mortes, não necessariamente decorrentes da imunização. Como não deve haver vacina para todos – a OMS prevê a produção mundial de 3 bilhões de doses por ano –, a prioridade é imunizar as pessoas mais suscetíveis: crianças com mais de 1 ano, portadores de doenças graves e profissionais da área da saúde. No Brasil, onde a taxa de mortalidade causada pelo H1N1 ficou em 0,8 pessoa por grupo de 100 mil (a da gripe sazonal é 0,5 por 100 mil), a vacina contra a gripe suína deverá estar disponível antes do inverno de 2010. ■



Atendente prepara dose de vacina em hospital universitário chinês