

PNEUMONIA ASIÁTICA: UMA PEQUENA REVISÃO

Severe acute respiratory syndrome (sars): a brief review

Luciane Teresinha Lovato¹, Mário Celso Sperotto Brum², Helton Fernandes dos Santos³

RESUMO

Neste artigo abordam-se alguns aspectos da “SARS” (Severe Acute Respiratory Syndrome) ou Pneumonia Asiática como ficou conhecida no Brasil. A epidemiologia, os sinais clínicos, o diagnóstico e as estratégias de tratamento utilizadas para controlar a enfermidade são aqui revisados de forma resumida. Enfatiza-se a história natural desta importante doença infecciosa emergente e seu rápido controle através da ação conjunta de microbiologistas, epidemiologistas, e clínicos de vários países. Esta ação não teria sido possível sem o conhecimento acumulado ao longo de muitas décadas de pesquisa básica.

Palavras-chave: Pneumonia Asiática, SARS, *Coronavírus*, doenças respiratórias, doenças emergentes

¹Médico Veterinário, Mestre, PhD, Professor Adjunto 2, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

²Médico Veterinário, Mestre, Doutorando na área de Virologia, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria

³Médico Veterinário, Mestrando na área de ornitopatologia, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2002 emergiu na China uma doença respiratória previamente desconhecida que foi denominada “Severe Acute Respiratory Syndrome” (SARS) e ficou conhecida no Brasil como Pneumonia Asiática. A enfermidade posteriormente propagou-se mundialmente e um novo *Coronavírus* humano foi identificado como o agente etiológico (2,4,5,6,7).

A taxa de mortalidade atingida pela doença ficou próxima de 10%, o que pode ser considerada baixa quando comparada a taxas de mortalidade de outras doenças que provocaram pandemias como é o caso da Influenza (4). A rápida mobilidade permitida hoje às pessoas através das viagens aéreas, a facilidade das comunicações e a globalização da economia foram todos fatores que contribuíram para o grande impacto causado pela Pneumonia Asiática (4).

O objetivo desta revisão é compilar os dados mais significativos de forma resumida focalizando principalmente sobre a origem do vírus e a ação da ciência no controle da infecção.

A Pneumonia Asiática ou SARS e o novo *Coronavírus*

A enfermidade foi observada inicialmente na província de Guandong em novembro de 2002 e permaneceu restrita ao território chinês até o final de fevereiro de 2003, quando ultrapassou a fronteira daquele país. A disseminação da SARS no cenário internacional deu-se a partir de um médico de Guandong em viagem a Hong Kong, que havia tratado pacientes com a enfermidade na província. Foram infectadas dezesseis pessoas de diferentes países, entre eles Estados Unidos e Canadá, que estavam hospedadas no mesmo hotel que o médico (2,4,5,6,7).

Nos meses seguintes a enfermidade propagou-se por 29 países (2) afetando mais de 8000 pessoas nos cinco continentes e causando a morte de 774 pessoas (2,4,5,6,7). A Organização Mundial da Saúde (WHO-OMS) lançou um alerta global sobre a doença em 12 de março de 2003 (7) e estabeleceu uma rede de cooperação internacional entre laboratórios de todos os países onde foram registrados casos da doença (4,7). O último caso registrado desta epidemia inicial ocorreu em Taiwan em junho de 2003. Posteriormente a esta data foram descritos casos em Singapura,

Taiwan e China, sendo o relato mais recente de abril de 2004 (2).

A etiologia da doença era desconhecida no início da epidemia e alguns microorganismos como *Metapneumovírus*, *Rinovírus* e *Clamídia spp.*, foram incriminados como sendo o agente causador (5,7). Em março de 2003 um novo coronavírus foi identificado independentemente por três laboratórios em amostras clínicas de pacientes com SARS (5,7). A identificação viral foi realizada através de isolamento em cultivo celular e detecção por microscopia eletrônica e o novo vírus foi denominado coronavírus da SARS ou SARS-CoV (5,8).

A associação do novo coronavírus com a enfermidade foi confirmada em estudos posteriores (4,5,7). Após a identificação inicial do vírus, foi desenvolvida uma técnica de RT-PCR (transcrição reversa e reação de polimerase em cadeia) para a detecção deste vírus em amostras clínicas. Através desta técnica o novo coronavírus foi detectado em pacientes com manifestações clínicas de SARS em Hong Kong, Singapura e Vietnã (4,5,7). Estudos sorológicos determinaram a presença de soroconversão em amostras pareadas coletadas de 32 pacientes com SARS (5). O vírus isolado de pacientes doentes foi inoculado em macacos e reproduziu uma doença similar à observada em humanos. O vírus foi recuperado a partir destes macacos doentes e seus antígenos identificados nos tecidos (5). Em abril de 2003, baseado nos resultados clínicos e experimentais, a OMS declarou este novo coronavírus como a causa definitiva da SARS ou Pneumonia Asiática (7).

Os coronavírus são agentes etiológicos de doenças gastroentéricas e respiratórias em humanos e animais. Embora estes vírus causem importantes doenças em diferentes espécies animais, os coronavírus humanos já circulantes na população antes da Pneumonia Asiática são pouco patogênicos sendo associados principalmente à produção de resfriados (3,4). A presença de um envelope lipídico com longas projeções externas dá ao vírus uma aparência característica de coroa vista na microscopia eletrônica. Estes vírus possuem um genoma RNA de sentido positivo. O processo de replicação viral ocorre no citoplasma da célula infectada através de um complexo sistema de transcrição de RNAs subgenômicos (RNA de tamanho menor que o RNA genômico). Esta forma

de replicação do vírus facilita a ocorrência de recombinações entre diferentes coronavírus (3).

A origem deste novo coronavírus causador da Pneumonia Asiática não foi totalmente esclarecida. A hipótese mais aceita é a da transmissão inter-espécies de algum animal silvestre para o homem (2,4,5,7). Estudos filogenéticos iniciais indicaram que o novo vírus era distinto de qualquer outro coronavírus humano ou animal conhecido (4). Na China alguns animais silvestres típicos daquela região são vendidos vivos em mercados das cidades e consumidos como alimento. Estudos retrospectivos mostraram que as pessoas que apresentaram a doença durante a primeira epidemia tinham algum tipo de ligação com o mercado de animais silvestres de Guandong (5). Amostras foram coletadas de várias espécies animais e em alguns destes animais foi detectado um vírus antigênica e geneticamente semelhante ao SARS-CoV (5).

O seqüenciamento genético dos isolados revelou que os vírus provenientes de duas espécies animais eram particularmente semelhantes ao SARS-CoV. Os vírus identificados em "*masked palm civet cats*" (*Paguma larvata*) e um "*racoon dog*" (*Nyctereutes procyonides*) apresentaram 99% de homologia com o novo vírus humano (2,4,5,7). Estudos sorológicos realizados entre trabalhadores do mercado de animais de Guandong detectaram 13-40% de reagentes, enquanto que a população geral apresentou uma prevalência de apenas 1-3% de anticorpos contra o SARS-CoV (2,4,5). Esse fato reforça a idéia de uma espécie animal como fonte do vírus humano. No entanto o reservatório do vírus na natureza não foi demonstrado de forma conclusiva, apesar de muitas evidências envolvendo o *civet cat* como o mais provável candidato (2,4,5).

Evidências demonstram que o vírus circulante entre humanos evoluiu ao longo do tempo, tornando-se mais adaptado e mais eficiente na transmissão entre humanos (2,4,5). Os vírus isolados no período final da epidemia apresentam uma deleção no seu genoma que não é encontrada no coronavírus orinagário dos animais e nem nos primeiros isolados do vírus (4). Estes rearranjos genômicos são um aspecto característico dos coronavírus. Alguns cientistas acreditam que essa característica possa ter alguma importância na adaptação do vírus ao novo hospedeiro (5). A evolução do vírus observada ao longo da epidemia

e a presença de anticorpos contra o vírus em trabalhadores do mercado que nunca apresentaram a doença levaram à suspeita de que o precursor do SARS-CoV tenha cruzado várias vezes a barreira entre as espécies mas apenas ocasionalmente obteve sucesso na transmissão de humano para humano (4). Esta adaptação teria ocorrido em 2002 e pode ocorrer a qualquer momento novamente (4).

O vírus é transmitido através de gotículas de secreções respiratórias sendo necessário um contato muito próximo e prolongado da pessoa doente com o suscetível para que haja a transmissão (7). Durante o surto da enfermidade a transmissão ocorreu principalmente nos hospitais. Os grupos de pessoas mais afetadas foram profissionais de saúde e familiares próximos que tiveram contato com os doentes (7). A transmissão a partir de pessoas com infecção assintomática não foi observada, e pacientes enfermos foram mais infecciosos ao redor do décimo dia após a infecção (7).

O período de incubação observado variou entre 4-7,2 dias, porém uma pequena diferença foi observada entre as amostras da Ásia e Canadá (4-6 dias) com os isolados da Europa (7,2 dias) (7). As manifestações clínicas de SARS são típicas de uma doença do trato respiratório (4). Pessoas infectadas apresentam febre, calafrios, cefaléia, dispnéia e evidência radiológica de pneumonia (7). Muitos indivíduos apresentaram diarreia aquosa (4,7) e em vários casos foi observada uma pronunciada linfocitopenia periférica de células T, com grande redução do número de linfócitos T CD8+ e CD4+ (4).

A técnica de RT-PCR é um dos métodos mais utilizados para a confirmação da infecção pelo vírus (7). Também foi usada a RT-PCR em tempo real que apresenta uma maior sensibilidade detectando casos positivos mais cedo. O isolamento do agente é importante para a caracterização dos isolados virais. Porém devido ao tempo necessário para a sua realização é um método pouco prático para o diagnóstico (5). Os testes de microneutralização, imunofluorescência indireta e ensaio imuno-enzimático (ELISA); desenvolvidos para a detecção de anticorpos no soro de pacientes da Pneumonia Asiática também auxiliam no diagnóstico, embora não possam ser usados como único recurso (5,7).

Várias estratégias de tratamento foram

experimentadas durante a epidemia de Pneumonia Asiática. Utilizou-se antibióticos, agentes antivirais, corticosteróides e imunoglobulinas em diferentes doses e combinações (1). Foram aplicadas aos pacientes as drogas antivirais já utilizadas na terapia de outras doenças víricas conhecidas como a ribavirina, que é usada na hepatite C, e os inibidores de protease lopinavir/ritonavir, usados contra HIV-1 (1). Embora a maioria dos tratamentos descritos tenha obtido alguma melhora clínica, não é possível tirar conclusões definitivas sobre a terapêutica recomendada uma vez que não foi realizado nenhum estudo controlado com a utilização de placebos (6).

Recentemente foi confirmado através de testes *in vitro* que os inibidores de protease e interferons apresentaram uma atividade antiviral consistente, enquanto a ribavirina nas concentrações terapêuticas não inibiu a replicação do vírus (1,4). Até o momento apenas o interferon- α 2 foi testado em um modelo animal de primatas, no entanto os resultados demonstraram pouca eficácia na proteção contra o vírus (4). Após o fim da epidemia outras opções de tratamento foram também testadas *in vitro* (1,4,6). As drogas antivirais glicirrizina, baicalina, reserpina, niclosamida e luteolina apresentaram atividade antiviral (4). Novos alvos para drogas foram determinados através do sequenciamento do RNA viral. Peptídeos derivados da glicoproteína S do envelope viral (4) e pequenas seqüências de RNA “interferentes” (iRNA) direcionados para a região da replicase (6) bloquearam a infecção viral *in vitro*.

Vacinas contra a Pneumonia Asiática contendo o vírus inteiro ou expressando a proteína S do envelope viral induziram boa resposta imune humoral em camundongos (4,8). As vacinas recombinantes expressando a proteína S diminuíram a excreção viral em macacos e induziram proteção contra o desafio viral em hamsters (4). Apenas uma vacina utilizando o

vírus inteiro inativado que havia induzido anticorpos em camundongo está em fase de teste em humanos na China (4).

Alguns aspectos relacionados ao vírus e à enfermidade dificultam a elaboração de uma vacina eficiente contra a Pneumonia Asiática. A experiência com vacinas contra coronavírus circulantes entre animais mostrou que existe uma grande variação das glicoproteínas do envelope entre isolados de campo, o que pode ser uma complicação a mais para desenvolver uma vacina eficaz (4,8). Além disto, foi observado um aumento na severidade da doença em gatos com peritonite infecciosa felina (PIF) que tinham sido previamente imunizados, sugerindo que anticorpos pré-formados podem favorecer a virulência do vírus (4,5). Por outro lado, o desenvolvimento de uma vacina comercial só será viável se houver re-emergência do vírus (4). Apesar dos problemas, existem neste momento pelo menos dez vacinas contra a Pneumonia Asiática sendo desenvolvidas em diferentes laboratórios.

CONCLUSÃO

A SARS ou Pneumonia Asiática foi controlada e não foram registrados novos casos após 2004. A ação da ciência contra a nova enfermidade se deu de uma forma muito rápida e eficiente. Dentro de apenas algumas semanas do início da doença o agente etiológico estava identificado, seu genoma sequenciado e testes diagnósticos desenvolvidos; possibilitando uma rápida resposta e o controle da enfermidade (4). Alguns aspectos epidemiológicos podem ter facilitado este trabalho, mas sem dúvida este foi um grande feito que esperamos se repita sempre que houver a emergência de alguma doença.

SUMMARY

In this article are reviewed some aspects of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or Pneumonia Asiática, as it is known in Brazil. The epidemiology, clinic signs, diagnostic, and treatment used to control the disease, are summarized here. The main focus is on the natural history of this important emergent disease and the speed of its control by common efforts of microbiologists, epidemiologists, and clinicians from several countries. Such action would not be possible without the knowledge accumulated through many decades of basic research.

Key words: SARS, *Coronavirus*, respiratory disease, emergent disease

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Cinatl J Jr, Michaelis M, Hoever G, Preiser W, Doerr HW. Development of antiviral therapy for severe acute respiratory syndrome. *Antiviral Res.* 2005 Jun;66(2-3):81-97. Epub 2005 Apr 26.
- 2 – Donnelly, CA, Fisher MC, Fraser C, Ghani AC, Riley S, Ferguson NM, Anderson RM. Epidemiological and genetic analysis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2004 Nov;4(11):672-83.
- 3 – Lai, MMC, Holmes, KV. Coronaviridae: the viruses and their replication. Knipe, DM, Howley, PM. In: *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. Cap. 35, p.1163-1185.
- 4 - Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 2004 Dec;10(12 Suppl):S88-97.
- 5 - Poon LL, Guan Y, Nicholls JM, Yuen KY, Peiris JS. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2004 Nov;4(11):663-71.
- 6 - Poutanen SM, Low DE. Severe acute respiratory syndrome: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Aug;17(4):287-94.
- 7 – Skowronski, DM, Astell C, Brunham RC, Low DE, Petric M, Roper RL, Talbot PJ, Tam T, Babiuk L. Severe acute respiratory syndrome (SARS): a year in review. *Annu Rev Med.* 2005;56:357-81.
- 8 - Stark CJ, Atreya CD. Molecular advances in the cell biology of SARS-CoV and current disease prevention strategies. *Viol J.* 2005 Apr 15;2:35.