Doenças emergentes e re-emergentes

Prof. Dr. Ricardo Augusto Dias
Laboratório de Epidemiologia e Bioestatística
VPS-FMVZ-USP

Aula apresentada na disciplina VPS5702
São Paulo - SP

Laboratório de Epidemiologia e Bioestatística

Centro Colaborador em Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

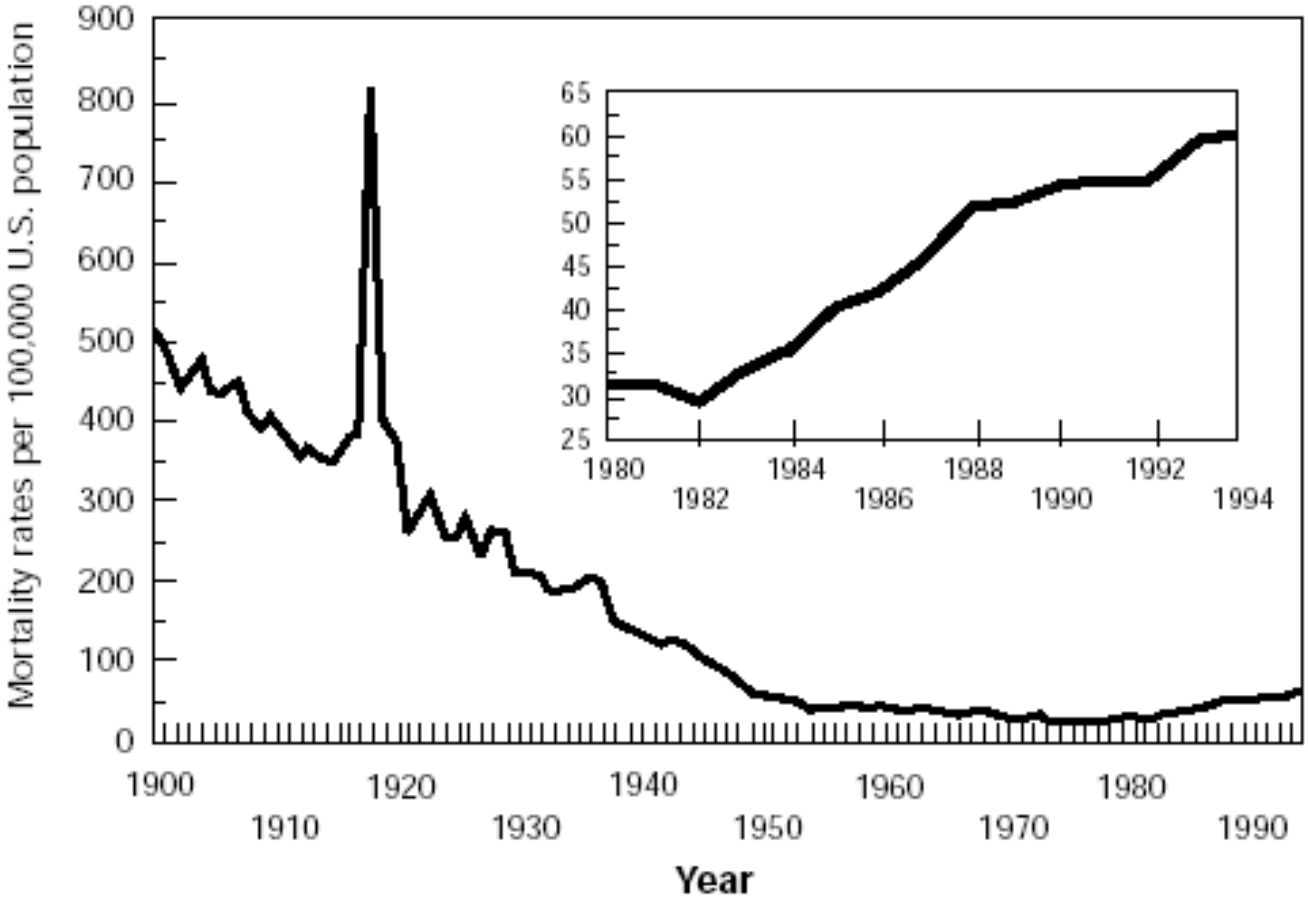
Introdução

- Teoria da transição epidemiológica*:
  - Pestilências e fome
  - Declínio das pandemias
  - Doenças degenerativas e criadas pelo homem
  - Declínio de doenças degenerativas
  - Introdução de novas e reintrodução de velhas infecções

*OMRAN, A. R. **The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change**. Milbank Memorial Found Quartely, 1971; 49:509-583.

Introdução

Mortes por Doenças Infecciosas nos Estados Unidos, 1900-1994 (CDC)

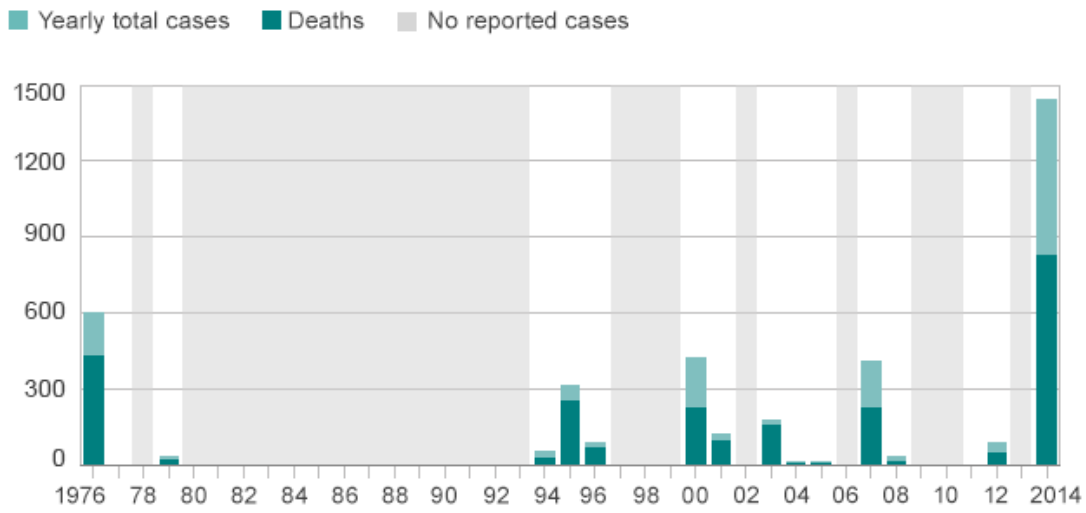


Introdução

Causas de morte	Mortes (milhões)	% das mortes
Doença cardio-vascular	7,20	12,2
Doenças cerebro-vasculares	5,71	9,7
Infecções respiratórias inferiores	4,18	7,1
Doenças pulmonares crônico-obstrutivas	3,02	5,1
Doenças diarreicas	2,16	3,7
HIV/AIDS	2,04	3,5
Tuberculose	1,46	2,5
Câncer de traquéia, brônquios e pulmão	1,32	2,3
Acidentes de trânsito	1,27	2,2
Morte prematura ou peri-natal	1,18	2,0

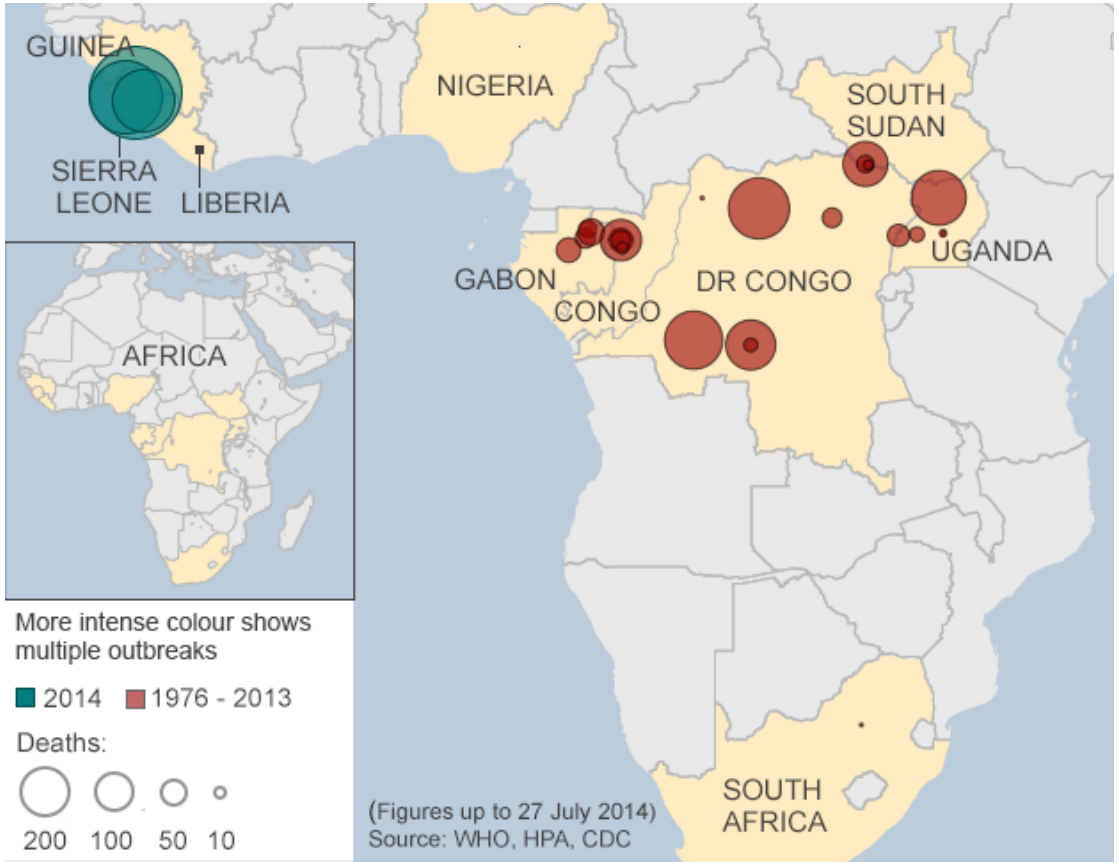
Fonte: WHO, 2004

Ebola virus outbreaks



*Figures up to 4 August 2014

Source: WHO



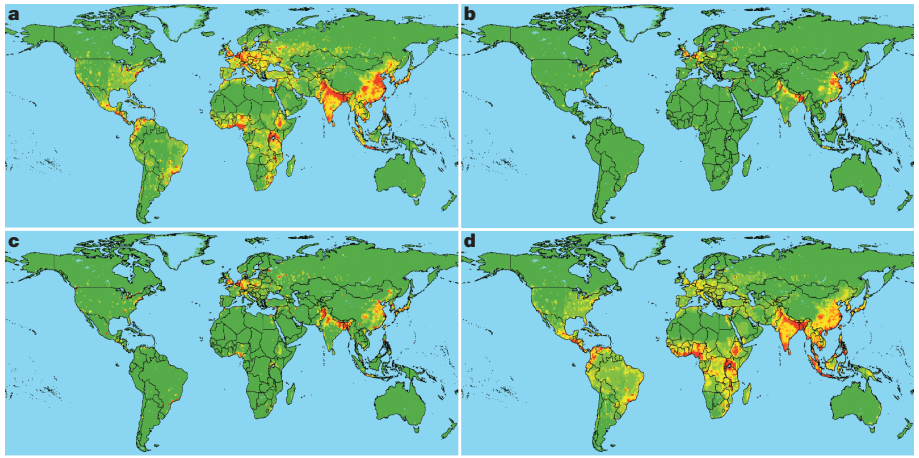
AMBULANCE
REUTERS

AFP

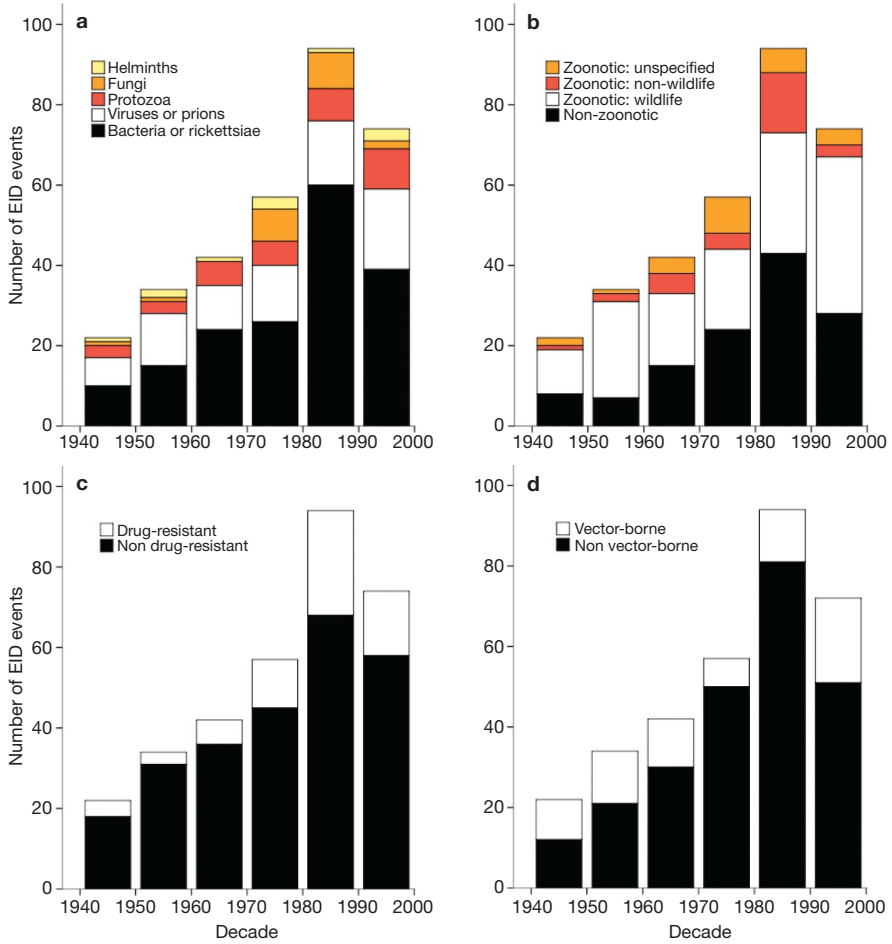
Introdução

- Doenças antes "resolvidas" reemergindo
- ~30 novas doenças nas duas décadas (OMS)

Risco relativo de doenças emergentes - distribuição global



a - patógenos zoonóticos de animais selvagens
b - patógenos zoonóticos de animais domésticos
c - patógenos droga-resistentes
d - patógenos transmitidos por vetores



Fonte:
Jones et al., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. Nature Letters, 451: 990-994.

Introdução

- A maioria destas doenças é zoonótica:
  - Dos 1.415 patógenos de humanos conhecidos (217 vírus e prions, 538 bactérias e rickettsias, 307 fungos, 66 protozoários e 287 helmintos), **868 (61,6%) têm origem animal**
    - Dos 175 associados a doenças emergentes, **132 (75%) zoonóticos**
  - Dos 616 patógenos conhecidos para ruminantes, 77,3% acometem múltiplas espécies
  - Dos 374 patógenos conhecidos de carnívoros domésticos, 90% acometem múltiplas espécies

Considere 1.000 mortes no mundo...

Países de renda baixa

447 em 1.000

- 50 infecção respiratória inferior
- 42 doença cardio-vascular
- 31 diarréia
- 26 HIV/AIDS
- 25 infarto doença cerebro-vascular
- 16 doença pulmonar crônico-obstrutiva
- 15 TB
- 15 infecção neo-natal
- 15 malária
- 14 prematuridade

Países de renda média

415 em 1.000

- 59 infarto doença cerebrovascular
- 58 doença cardio-vascular
- 31 doença pulmonar crônico-obstrutiva
- 16 infecção respiratória inferior
- 12 câncer de pulmão
- 11 acidente de trânsito
- 11 hipertensão arterial
- 9 câncer de estômago
- 9 TB
- 9 diabetes

Países de renda elevada

138 em 1.000

- 23 doença cardio-vascular
- 13 infarto doença cerebrovascular
- 8 câncer de pulmão
- 5 infecção respiratória inferior
- 5 doença pulmonar crônico-obstrutiva
- 5 demência
- 5 câncer de cólon
- 4 diabetes
- 3 câncer de seio
- 2 câncer de estômago

Fonte: WHO, 2004

Definições

- *Emergentes*:
  - Causada por um agente conhecido em uma nova área geográfica
  - Causada por um agente conhecido ou relacionado ocorrendo em, até o momento, espécie não susceptível
  - Causada por um agente desconhecido, detectado pela primeira vez

- *Re-emergentes*:
  - Doenças ora em declínio, com retomada de aumento da incidência
  - Doenças recorrentes ou persistentes

Introdução

- Algumas doenças infecciosas emergentes nas últimas duas décadas:
  - IAAP
  - Febre do Vale Rift (Rift Valley)
  - Síndrome pulmonar por hantavírus
  - Febre do Nilo Ocidental (West Nile)
  - Doença de Lyme
  - Síndrome urêmica hemolítica (*E. coli* sorotipo O157:H7)
  - Varíola símia (Livro "The Hot Zone", de Richard Preston)

Mecanismos de emergência de doenças

- **Invasão biológica**:
  - Espécies invasoras bem sucedidas: adaptam-se a ambientes instáveis
  - Reprodução mais rápida possível (r-estrategistas): tempo de geração curto, grande progênie e meios eficientes de dispersão em novos habitats
  - Patógenos seguem o mesmo padrão:
    - Os mais sucedidos são os vírus de RNA (pequenos, com tempo de geração curto e, com a menor alteração do genoma, podem alterar a especificidade de hospedeiro)
    - Helmintos, por exemplo, não são bons candidatos a quebrar barreiras específicas (são K-estrategistas, tempos de geração longos e elevada especificidade por hospedeiros)

Mecanismos de emergência de doenças

- Da mesma forma:
  - Doenças endêmicas: estão associadas a ambientes estáveis
  - Doenças epidêmicas: estão associadas a ambientes instáveis

Mecanismos de emergência de doenças

- Mecanismos de disseminação:
  - $R_0 > 1$
  - Depende de:
    - Adaptação do agente causal ao hospedeiro
    - Estrutura espacial da população hospedeira

Mecanismos de emergência de doenças

- Dimensão da epidemia depende:
  - Tamanho da população susceptível (rede de hospedeiros susceptíveis)
  - Estrutura espacial de grupos sociais
  - Formato da rede (nó = grupo de hospedeiros - cidade, vila, fazenda)
  - Tamanho da **metapopulação** (subpopulações hospedeiras conectadas por possível tráfego microbiano)
- Assim, para um determinado local, uma determinada doença afetando uma determinada população hospedeira, o risco de uma doença assumir proporções epidêmicas pode ser medido pelo tamanho e estrutura da metapopulação hospedeira e nível de isolamento de cada subpopulação

Visão operacional

- Dois passos:

  - Passo #1: **Introdução** de um agente causal em uma nova população hospedeira

  - Passo #2: **Disseminação** do agente causal na nova população hospedeira

Visão operacional

- Introdução de um agente causal em uma nova população hospedeira:
  - A maioria das infecções emergentes é causada por agentes já presentes no ambiente, aos quais foi dada a oportunidade de infectar novas populações
  - Em raras situações, uma nova variante de um agente pode evoluir
  - Uma infecção "emerge" quando alcança uma nova população e é **notificada**

Visão operacional

- Introdução de um agente causal em uma nova população hospedeira:
  - **Tráfego microbiológico**:
    - Cruzamento de barreiras específicas
    - Disseminação a partir de grupos isolados para novas populações
  - **Zoonoses** são importantes neste aspecto, como uma fonte importante de doenças emergentes
    - **Pool zoonótico**: introduções de agentes provenientes de diversas espécies (fonte potencialmente rica de doenças emergentes)

Visão operacional

- **Disseminação do agente causal na nova população hospedeira**:
  - Felizmente, zoonoses apresentam grandes variações nesta capacidade:
    - Poucas se estabelecem com sucesso na população humana (barreira de espécies, imunidade não específica e induzida, especificidade de receptores, temperatura corpórea, etc.)
    - Muitas causaram epidemias dramáticas (Ebola, Lassa, Nipah), mas com um rápido curso e alta mortalidade, porém estes agentes são dificilmente transmitidos de homem a homem
    - Quando não são capazes de se disseminar de pessoa a pessoa e se estabelecer na população humana, utilizam-se de infecção iatrogênica (Ebola, Lassa, SARS foram transmitidas em instituições de atenção à saúde, através de brechas no controle de infecção ou equipamento contaminado)
    - Se transmitidas por um reservatório ou vetor, podem se disseminar de forma mais expansiva (peste bubônica, hantavírus e raiva)

Fatores responsáveis pela emergência de doenças

- Doenças emergentes são causadas por ações humanas:
  - Alterações ambientais, desenvolvimento agropecuário e manipulação de alimentos
  - Alterações climáticas
  - Desenvolvimento tecnológico e industrial
  - Turismo e comércio internacional (globalização)
  - Evolução dos agentes microbiológicos
  - Falência dos serviços de saúde (humana e animal)
  - Alterações demográficas e comportamentais humanas

Alterações ambientais

- São os principais fatores relacionados ao surgimento de infecções emergentes

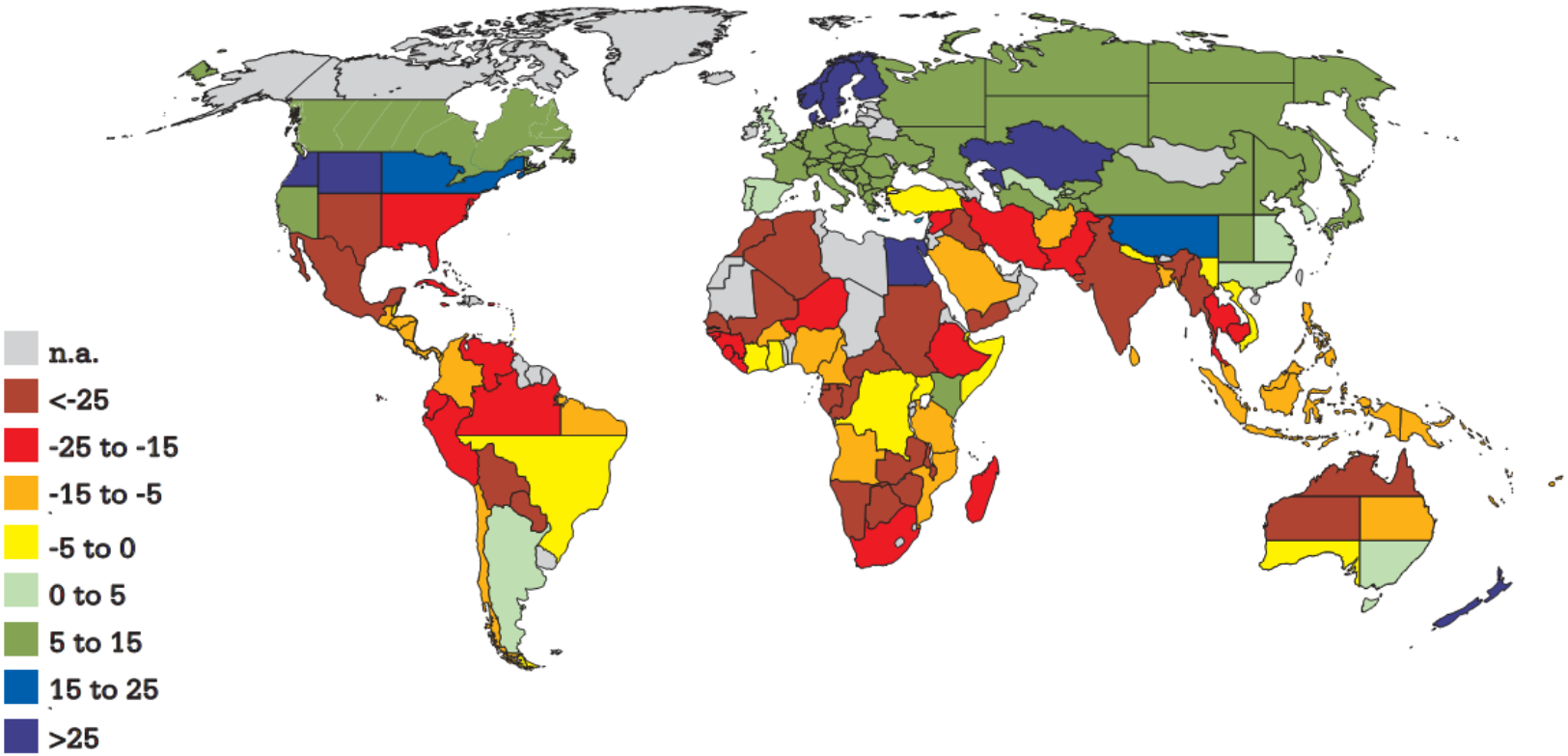
- **Determinantes**:
  - Contato das pessoas com hospedeiros naturais ou reservatórios (que albergam agentes infecciosos não familiares aos humanos)
  - Aumento da proximidade (interface zona urbana-rural)
  - Alteração de condições naturais, que favoreçam o aumento da população de agentes infecciosos ou seu hospedeiro natural

Alterações ambientais

- Agricultura e **pecuária**
- Represas
- Mudanças nos ecossistemas hídricos
- Desflorestamento / reflorestamento
- Enchentes / secas
- Fome
- Mudanças climáticas

Alterações ambientais

Projeção da produtividade agrícola em 2080 como consequência das alterações ambientais (%)



Fonte: OMC, 2009
Fonte primária: adaptado de Cline, 2007
Efeitos da fertilização foram incorporados

Quando a pavimentação da BR-163 estiver completa, os especuladores de terras pressionarão os índios Panará na sua vila de Nãnsêpotiti. Antes espalhados em nove aldeias no sul do Pará, os Panará foram dizimados por doenças nos anos 70, quando a estrada foi aberta.

Fotografia: Alex Webb

Serrarias soltam fumaça ao longo da BR-163, a "rodovia da soja", no Mato Grosso. Ambientalistas temem que quando a estrada estiver totalmente pavimentada, investidas na floresta, ao longo de seus 1.770 km se intensificarão.

Fotografia: Alex Webb

Remanescentes de floresta brasileira, uma das mais diversas do planeta, fazem interface com áreas desmatadas, terraplenadas e queimadas para darem lugar à agricultura e pecuária. As árvores mais difíceis de serem arrancadas são deixadas de pé. À taxa atual de desmatamento, e com a continuidade das mudanças climáticas, cientistas prevêem que 40% da Amazônia será destruída, além de mais 20% degradados em duas décadas.

Fotografia: Alex Webb

Carga de ouro no rio Madeira, esta barcaça de soja pertence a **Blairo Maggi**, o "Rei da Soja". Maior produtor mundial, com 142.000 ha de plantio, Maggi foi também governador do Mato Grosso (hoje é senador). Ele insiste que a preocupação com o desflorestamento amazônico é exagerado.

Fotografia: Alex Webb

Alterações ambientais

- **Doença de Lyme** (EUA, Europa):
  - Reflorestamento → ↑ cervídeos → ↑ carrapatos
- **Vírus Hantaan** (febre hemorrágica coreana; China):
  - Doença viral que acomete o *Apodemus agrarius* (prevalente em campos de arroz)
  - Seres humanos contraem a doença durante a colheita

Apodemus agrarius
http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/resources/mzm2/27.mr2.jpg/view.html

Alterações ambientais

- **HIV-1**:
  - Sugere-se que sua origem seja zoonótica, talvez introduzida originalmente a partir de primatas não humanos (manipulação de carcaças infectadas - carne de caça)
- **Vírus da influenza** (pandêmico):
  - Cepa altamente patogênica H5N1 até agora infecta aves e mamíferos, mas o homem aparentemente é resistente à cepa das aves; suínos são mais susceptíveis e podem servir de incubadores de novas cepas
- **Vírus Junin** (febre hemorrágica argentina; Argentina):
  - Conversão de pastagens naturais em milharais → aumento da população de roedores
  - Há associação do aumento do número de casos humanos com a expansão dos milharais

Em seu caminho para o mercado em uma vila na República Democrática do Congo, uma criança carrega uma cesta contendo um rato da Gâmbia e um macaco – e talvez uma doença fatal. A Varíola símia espreita a caça realizada no interior da África: roedores também são reservatórios, enquanto os macacos podem morrer em decorrência da doença. Assim como os macacos, as pessoas podem ser acometidas e morrer, sendo que a contagem de mortos humanos é somente um dos muitos mistérios desta doença.

Fotografia: Lynn Johnson

O porco-espinho morto oferecido por este homem em Ouesso, República do Congo, pode conter um vírus fatal. Carne de caça não processada e não regulamentada – uma importante fonte protéica para muitos africanos – pode albergar vírus como o Ebola e varíola símia. Cerca de cinco milhões de toneladas carne de caça são consumidas todos os anos somente na bacia hidrográfica do Rio Congo.

Fotografia: Lynn Johnson

Um macaco abatido em um mercado da República Democrática do Congo foi parcialmente cozido. Tal tipo de carne de caça é a única fonte protéica em algumas partes empobrecidas da África sub-Saariana. Se este macaco – ou qualquer um dos muitos animais que esta mulher lida em um abatedouro comunitário em um dia típico – carrear uma doença zoonótica, muitas pessoas poderiam ser expostas.

Fotografia: Lynn Johnson

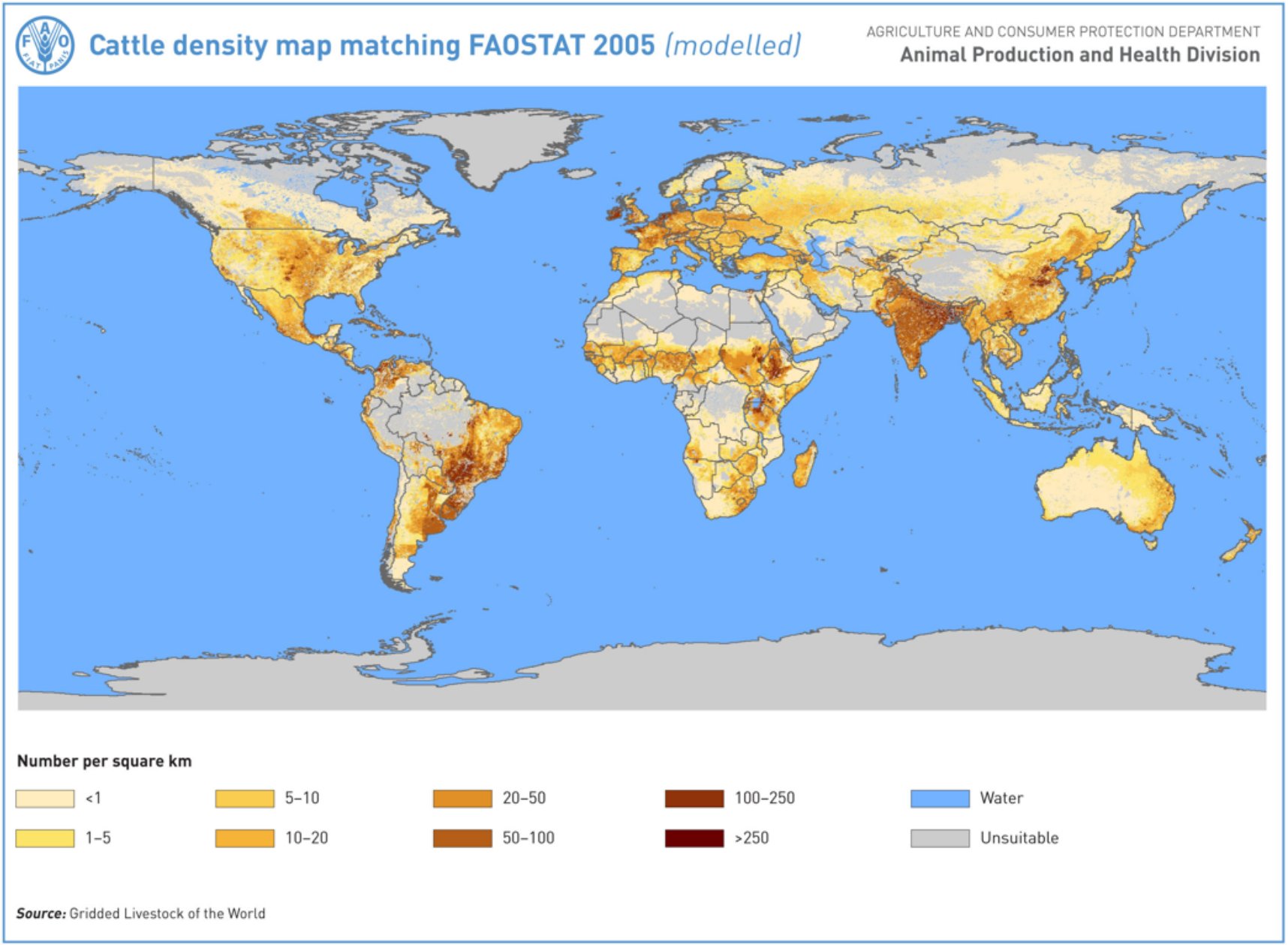
Sacrifícios com sangue espirrando são repetidos inúmeras vezes na capital do Bangladesh, Dhaka, na festa de Id al-Adha. Muçulmanos fanáticos compartilham a carne com os pobres, mas a tradição carreia um risco. O país importa cerca de um milhão de bovinos para a festa, tornando o monitoramento para TB e outras doenças praticamente impossível.

Fotografia: Lynn Johnson

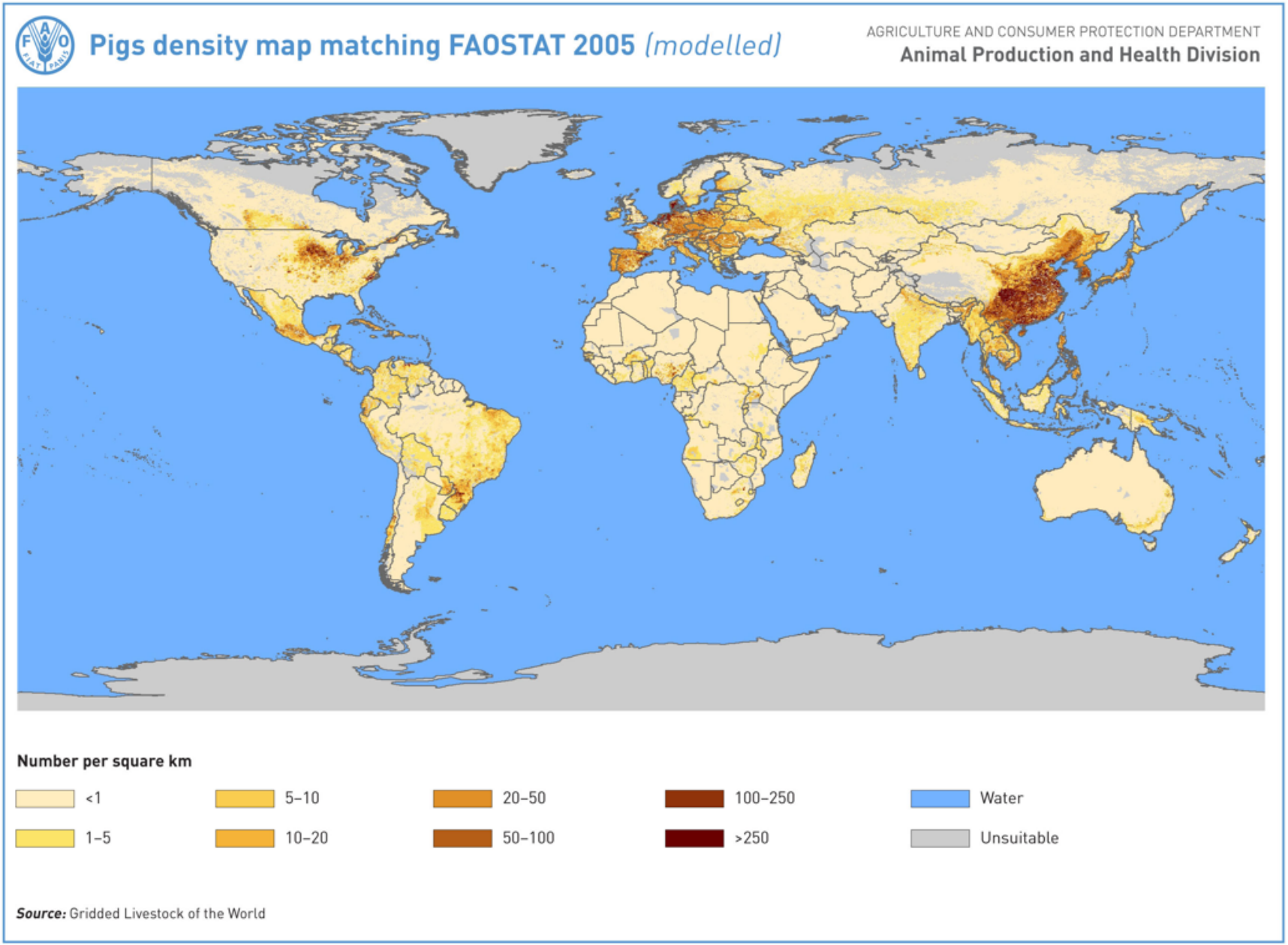
Desenvolvimento tecnológico e industrial

- Produção agrícola, pecuária e de alimentos em escala industrial:
  - Facilidade de disseminação de agentes infecciosos devido ao trânsito de animais e produtos agrícolas
  - Populações (humanas e animais) grandes, densamente distribuídas
  - Permitem que patógenos presentes em pequenas subpopulações disseminem-se

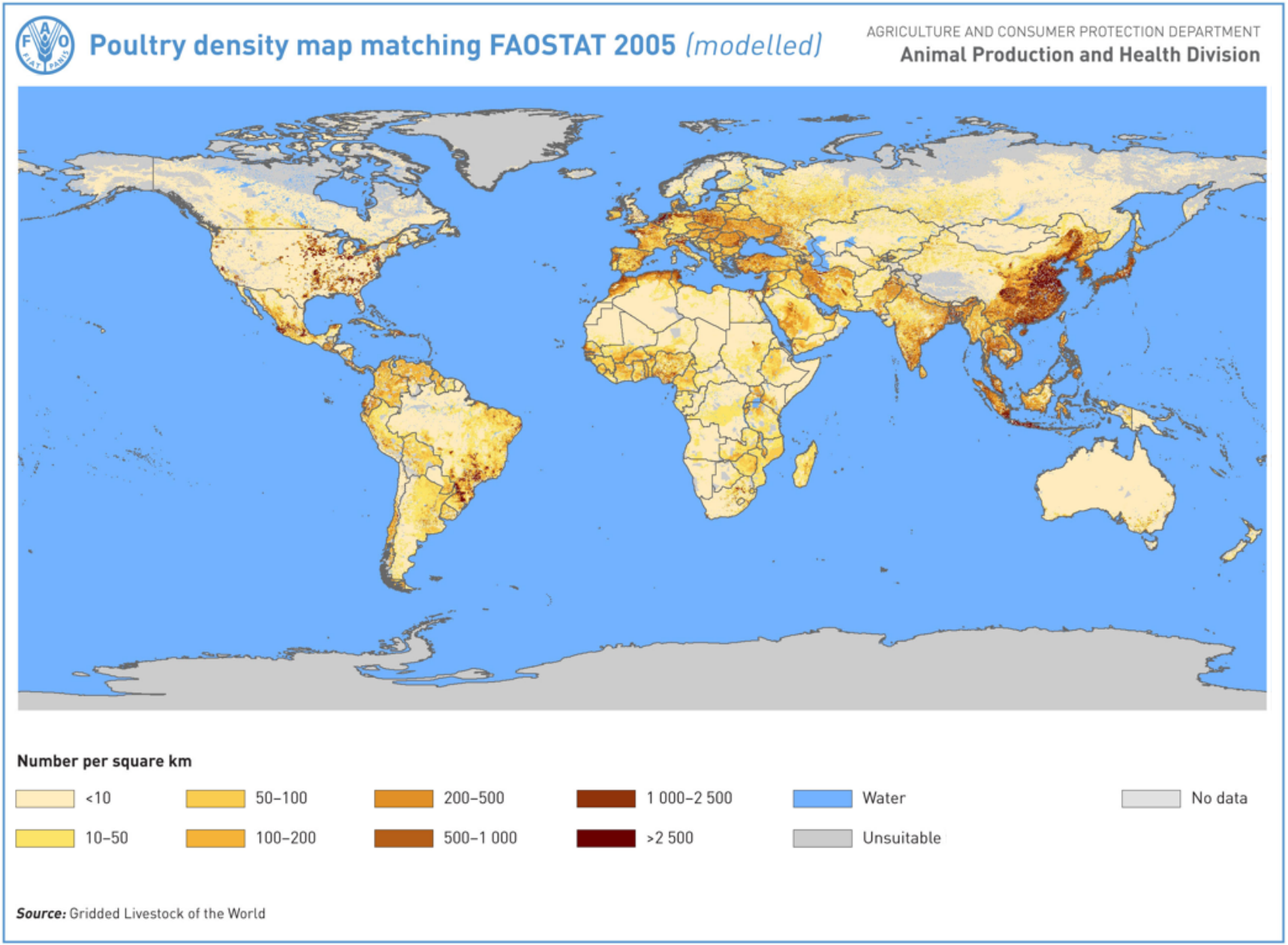
Desenvolvimento tecnológico e industrial



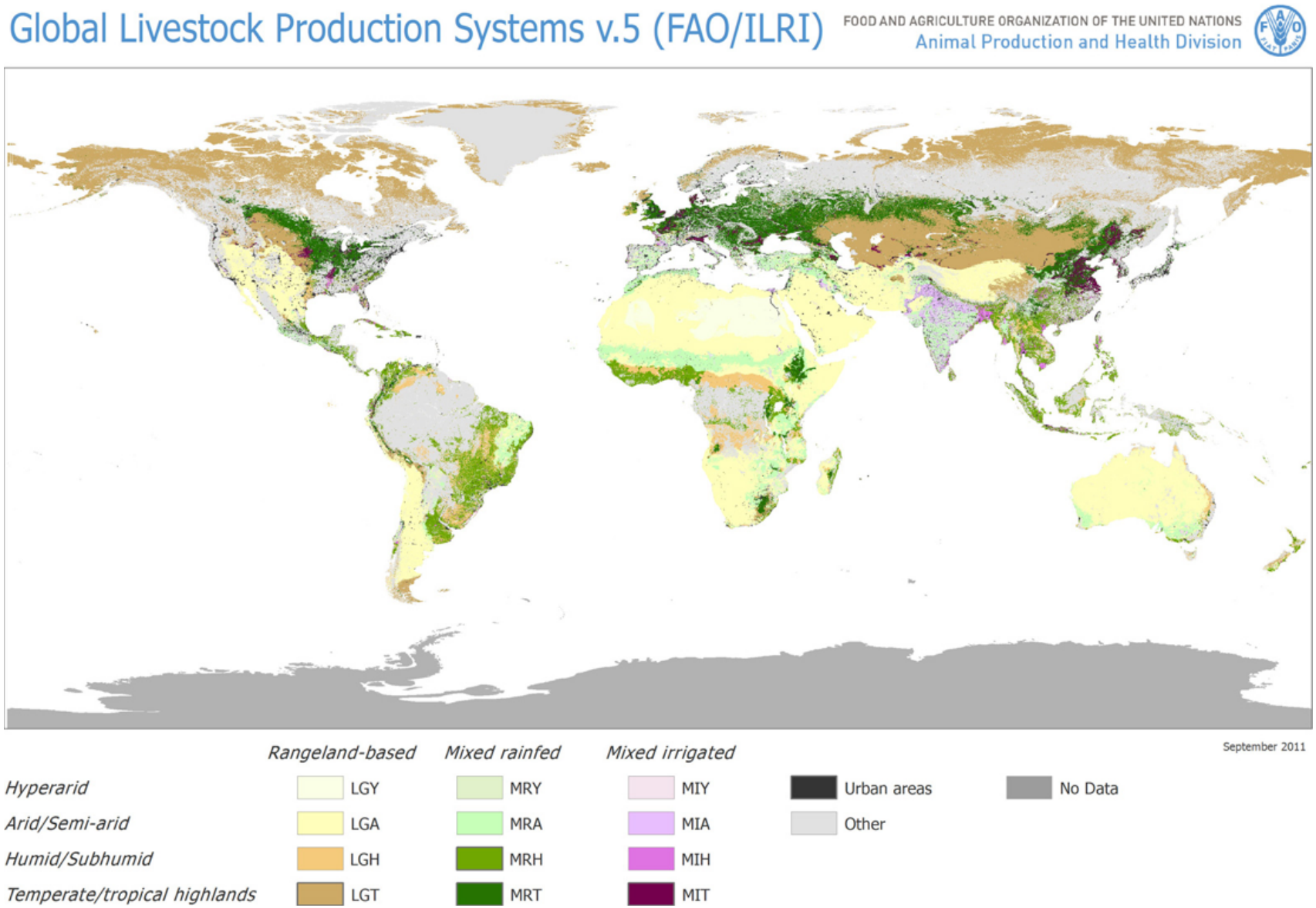
Desenvolvimento tecnológico e industrial



Desenvolvimento tecnológico e industrial



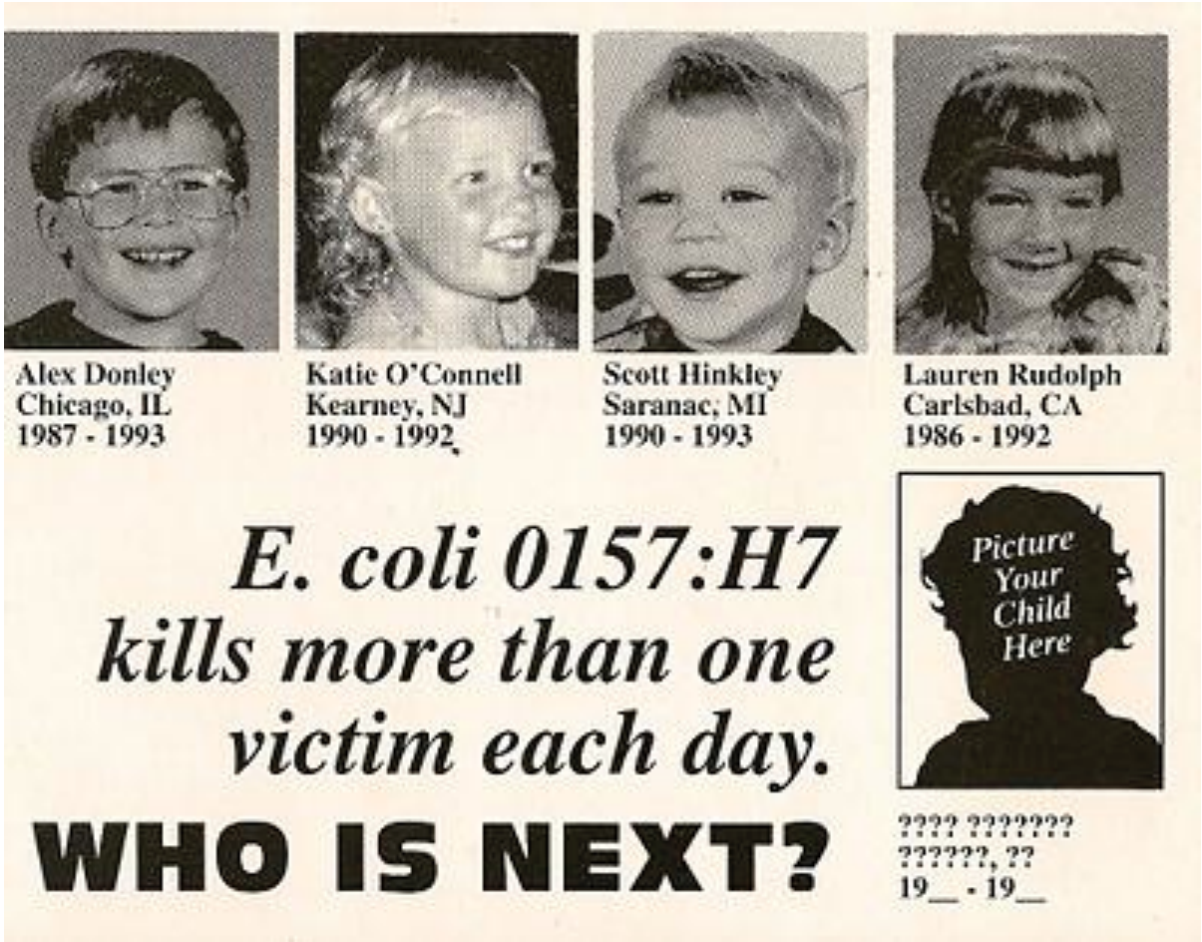
Desenvolvimento tecnológico e industrial



Desenvolvimento tecnológico e industrial

- Cadeias produtivas agrícolas:
  - Aumento da eficiência e redução de custos
  - Paradoxalmente, aumento da chance de contaminações e amplificação de seus efeitos
  - Ex.: Hambúrguer contaminado por *E. coli* causadora de SUH ("Jack in the Box", EUA)

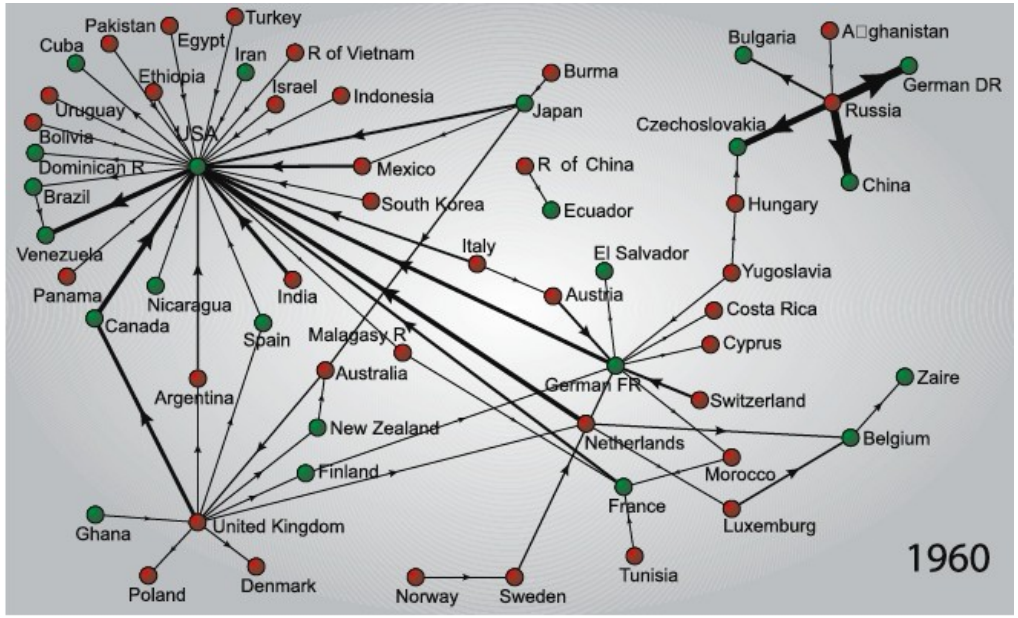
Desenvolvimento tecnológico e industrial

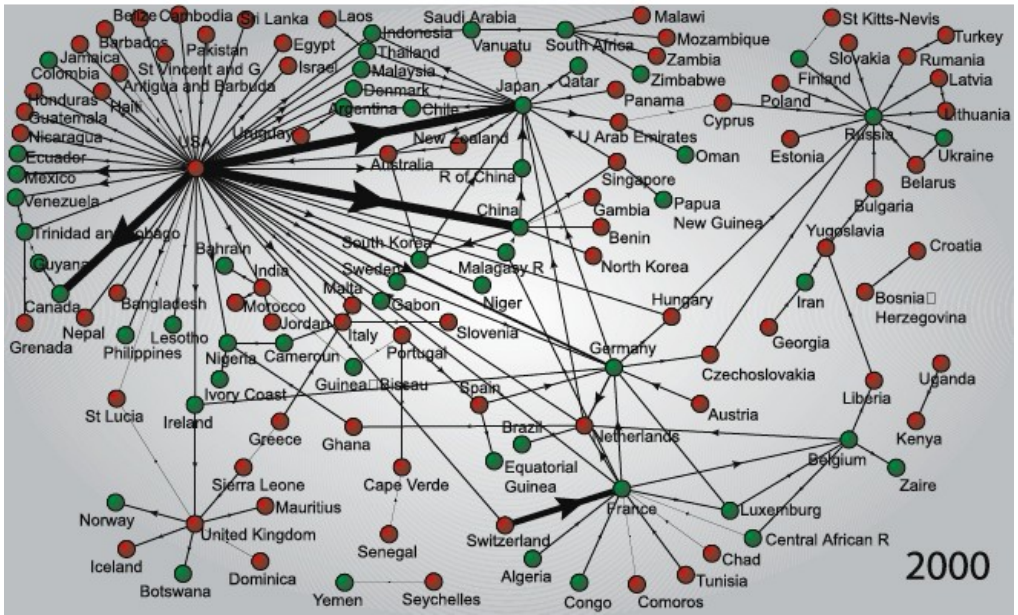


Desenvolvimento tecnológico e industrial

- Disseminação de agentes infecciosos por processos industriais:
  - EEB
  - Teorias dizem que houve transferência interespecífica (ovino → bovino → homem)
  - Alimentos de bovinos contaminados com material ovino com o agente do scrapie não devidamente inativado

Turismo e comércio internacional (globalização)





Fonte:
Serrano MA, Boguñá M, Vespignani A. Patterns of dominant flows in the world trade web. J Econ Interact Coord, 2007, 2(2), 111-24

Turismo e comércio internacional (globalização)

Fonte: http://blog.onpaperwings.com/uploaded_images/airlines-777385.gif

Evolução dos agentes infecciosos

- Processo constante:
  - Microorganismos resistentes a antimicrobianos
  - Uso extensivo e muitas vezes inapropriado de antimicrobianos pode levar à pressão seletiva ou adaptações dos microorganismos
  - Aquisição de genes de resistência a antimicrobianos de outras espécies
  - Mutação e evolução para novas variantes (SARS, influenza)

Falência dos sistemas de saúde

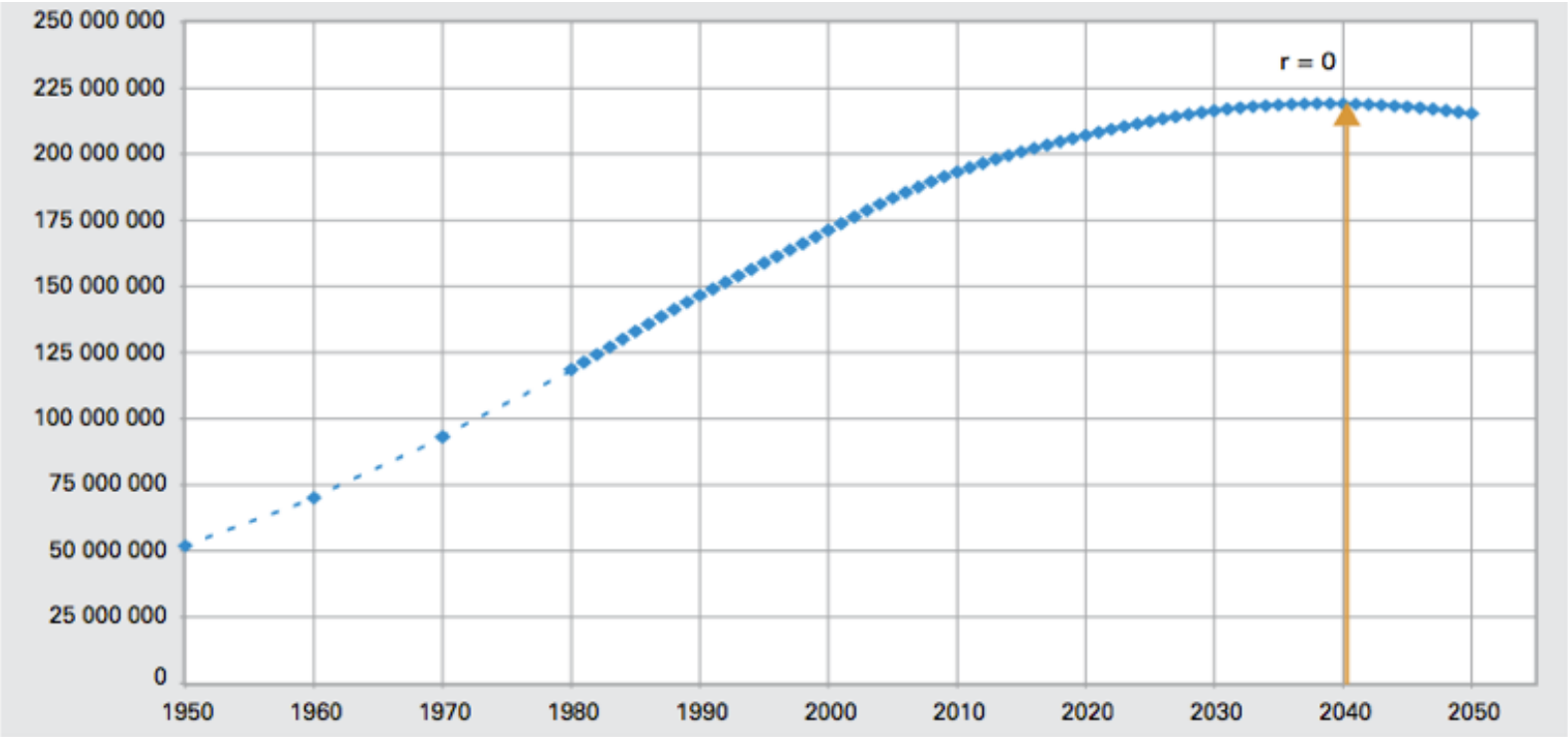
- Ressurgimento de infecções antes resolvidas
  - Algumas com elevada taxa de aumento
  - Medidas clássicas de saneamento e Saúde Pública não são mais suficientes para conter a disseminação e exposição a agentes infecciosos espalhados por rotas "tradicionais" (água e alimentos)
  - Algumas medidas adotadas a longo termo geralmente perdem eficiência ao longo do tempo, e o afrouxamento de alguns itens pode levar ao ressurgimento de infecções antes resolvidas
  - Aparecimento dessas infecções deve servir como indicadores de falhas no sistema de saúde (animal e humano)

Alterações demográficas e comportamentais (humanas)

- Crescimento populacional e migrações
- Guerras e conflitos
- Deterioração de centros urbanos
- Adensamento populacional
- Comportamento sexual
- Uso de drogas

Alterações demográficas e comportamentais (humanas)

- Evolução da população brasileira (IBGE, 2008):



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008.

Mireya Zellner, 3, se diverte com as escamas de uma serpente em um show de répteis em White Plain, Nova Iorque, porém serpentes podem transmitir salmonela e alguns vendedores exibem também placas de advertência.

Fotografia: Lynn Johnson

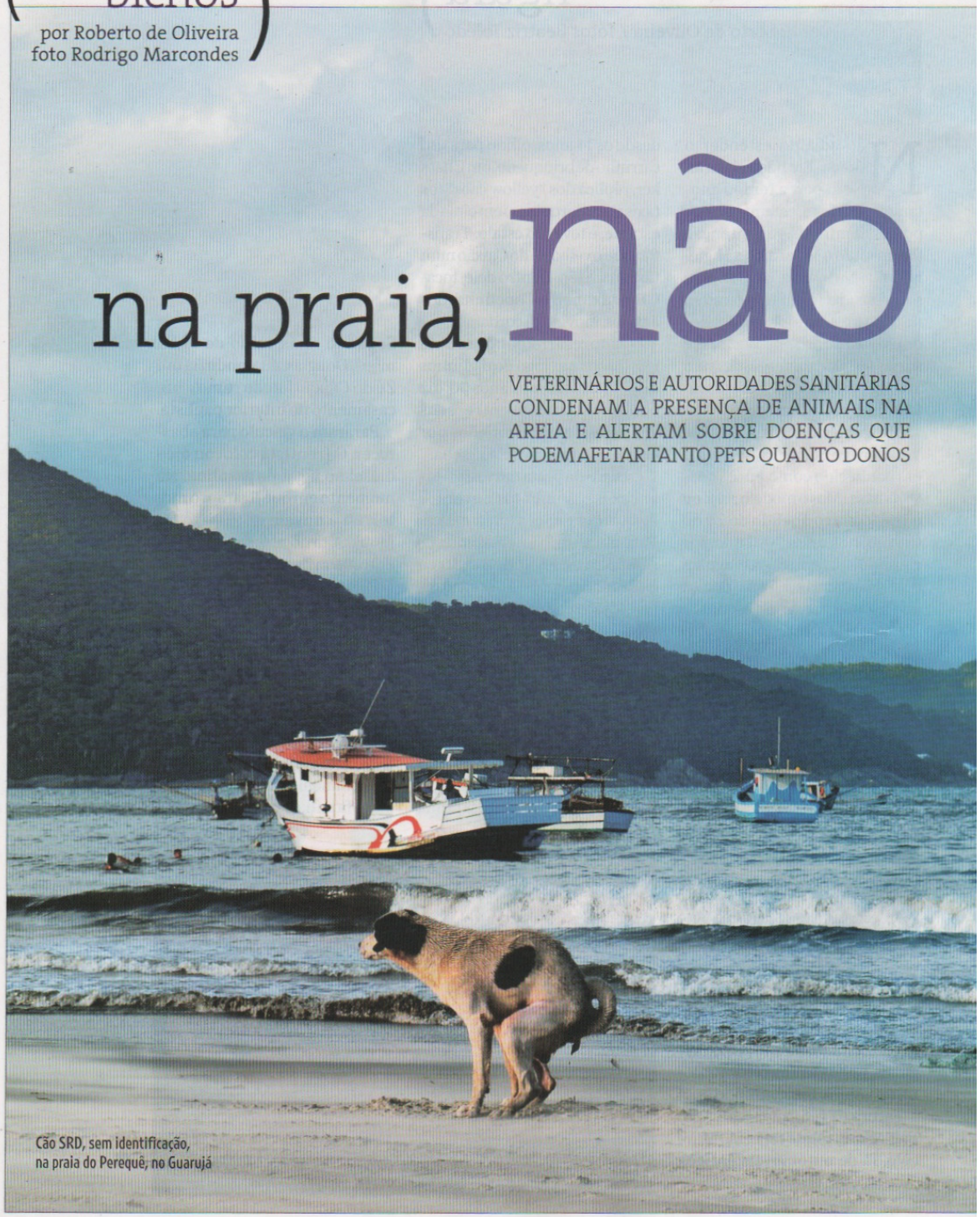
Macacos de circo em Bangladesh, incluindo um decorado com tinta, misturam-se (e podem compartilhar vírus) com pessoas.

Fotografia: Lynn Johnson

por Roberto de Oliveira
foto Rodrigo Marcondes

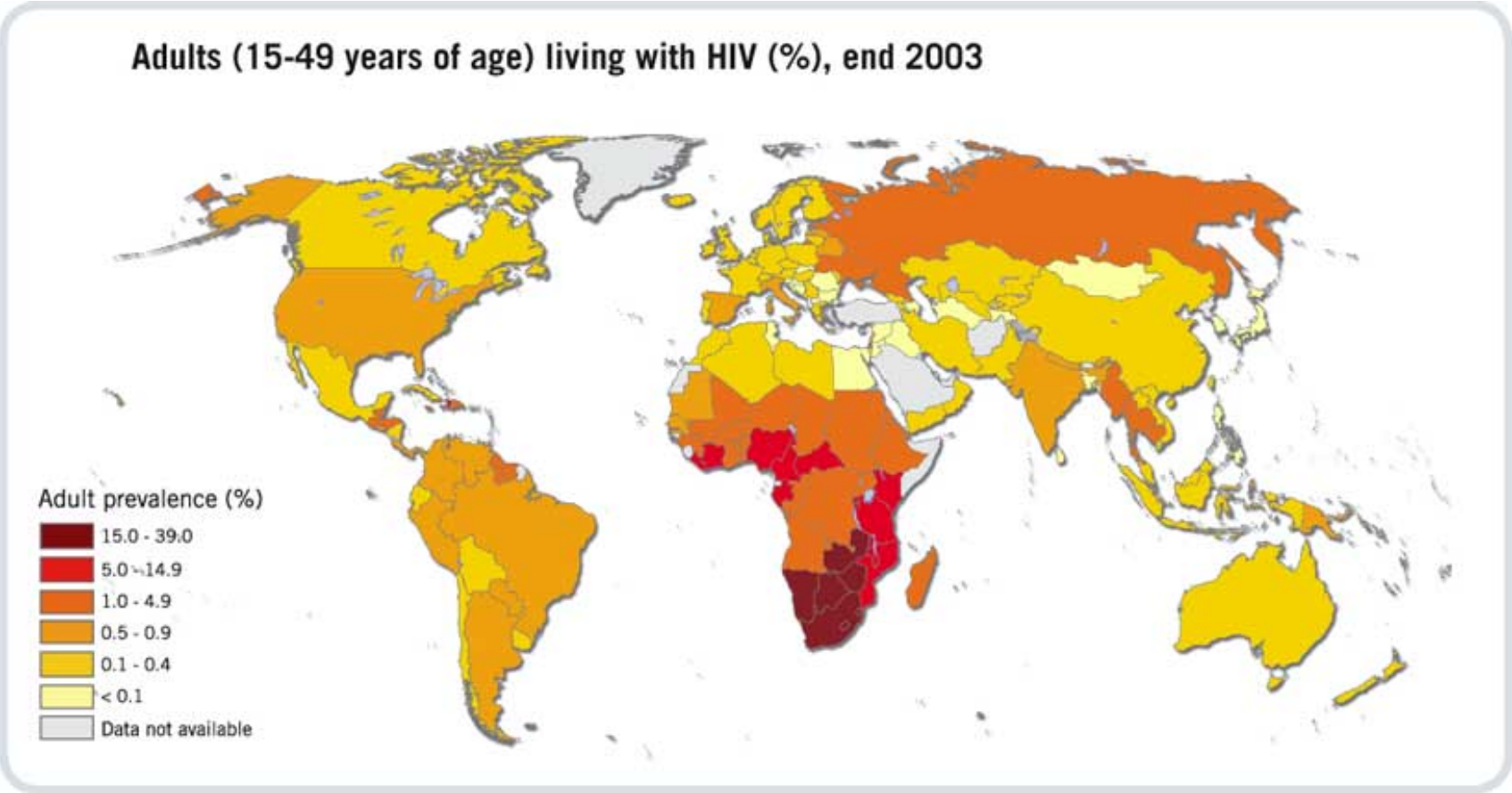
na praia, não

VETERINÁRIOS E AUTORIDADES SANITÁRIAS CONDENAM A PRESENÇA DE ANIMAIS NA AREIA E ALERTAM SOBRE DOENÇAS QUE PODEM AFETAR TANTO PETS QUANTO DONOS



Cão SRD, sem identificação, na praia do Perequê, no Guarujá

Alterações demográficas e comportamentais (humanas)



Fonte: WHO, 2003

Resumo

Fator	Exemplos do fator	Exemplos de doenças emergentes
Alterações ambientais (incluindo aquelas devidas ao desenvolvimento econômico e uso da terra)	Agricultura, represas, alterações dos ecossistemas aquáticos, desflorestamento, reflorestamento, enchentes/secas, fome, alterações climáticas	Febre do Vale Rift (represas, irrigação), febre hemorrágica argentina (agricultura), febre hemorrágica Hantaan ou coreana (agricultura), síndrome pulmonar por hantavírus (anomalias climáticas)
Desenvolvimento tecnológico e industrial	Produção e processamento de alimentos: globalização das fontes de alimentos, alterações no processamento e embalagem de alimentos	Processos produtivos: SUH (cepas de E. coli de ruminantes contaminando carne e subprodutos), BSE, vírus Nipah (suínos), IAAP, SARS
Turismo e comércio internacional (globalização)	Movimentação mundial de mercadorias e pessoas, tráfego aéreo Atenção à saúde: novos equipamentos médicos, transplante de órgãos e tecidos, imunosupressão mediada por drogas, uso indiscriminado de antibióticos	Disseminação do HIV, disseminação de vetores, como o Aedes albopictus, hantaviroses, introdução da cólera na América do Sul, disseminação do vibrião da cólera O139 (não-O1) Ebola e HIV (atenção à saúde e tecnologia médica, equipamento de injeção contaminados), infecções oportunistas em pacientes imunossuprimidos, doença de Creutzfeldt-Jakob de lotes de GH humano contaminados
Evolução dos agentes microbiológicos	Evolução microbiana, respostas seletivas no ambiente	"Drift" antigênico no vírus da IAAP, alterações genéticas no coronavírus da SARS, desenvolvimento de resistência microbiana (HIV, inúmeras bactérias, TB multi-droga resistente, malária resistente à cloroquina
Falência dos sistemas de saúde	Redução de programas preventivos, falta inadequação de medidas de saneamento ou controle de vetores	Resurgimento da TB nos EUA, cólera em campos de refugiados da África, ressurgimento da difteria na ex-URSS na década de 90
Demografia humana, comportamento	Migrações (êxodo rural), guerras e conflitos civis, empobrecimento econômico, deterioração urbana, comércio sexual, uso de drogas IV, recreação ao ar livre, creches, etc.	Disseminação do HIV e outras DST, disseminação de dengue (urbanização)

Conclusão

- Doenças emergentes e re-emergentes não só continuarão a ocorrer, mas o farão de forma cada vez mais intensa

- Sistemas de saúde (humano e veterinário) devem estar preparados para esta nova realidade

Prevenção e controle

- Melhoria do sistema de notificação de doenças (principalmente exóticas)
- Pronta implementação de medidas de controle
- Parceria: agências governamentais, profissionais, indústria, ONGs, universidades
- Melhoria da capacidade laboratorial e epidemiológica
- Comunicação eletrônica entre parceiros

Prevenção e controle

- Minimização de impactos comerciais decorrentes de doenças emergentes:
  - Troca de informações
  - Transparência
  - Mediação
  - Definição de padrões
  - Colaboração

Bibliografia

- Bengis RG, Leighton FA, Fischer JR, Artois M, Mörner T, Tate CM, The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. **Rev Sci Tech Off Int Epiz**, 2004, 23(2), 497-511.

- Brown C, Emerging zoonoses and pathogens of public health significance - an overview. **Rev Sci Tech Off Int Epiz**, 2004, 23(2), 435-42.

- Morse SS. Factors and determinants of disease emergence. **Rev Sci Tech Off Int Epiz**, 2004, 23(2), 443-51.

- Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. **The Milbank Quarterly**, 2005, 83(4), 731-57.

- Slingenbergh J, Gilbert M, de Balogh K, Wint W. Ecological sources of zoonotic diseases. **Rev Sci Tech Off Int Epiz**, 2004, 23(2), 467-84.

- Thiermann A. Emerging diseases and implications for global trade. **Rev Sci Tech Off Int Epiz**, 2004, 23(2), 701-8.

- Código de Animais Terrestres (OIE), 2005 (Capítulo 2.7.12)

- Manual de Animais Terrestres (OIE), 2005 (Capítulo 2.7.12)