

A PANDEMIA DE INFLUENZA NO RIO GRANDE DO SUL: ESTAMOS PREPARADOS PARA ENFRENTAR UMA SEGUNDA ONDA?

José Luiz C. Vieira¹, Emílio H. Moriguchi²

Rev HCPA 2009;29(2):88-91

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recebeu relatos de infecção por transmissão pessoa a pessoa por um novo vírus de influenza A (H1N1) no México e nos Estados Unidos em abril de 2009. A disseminação internacional posterior levou a OMS a declarar, em 11 de junho, a ocorrência da primeira pandemia de influenza em 41 anos, com casos confirmados em mais de 100 países, em todas as regiões do mundo (1, 2).

Devido à relevância do tópico na atualidade, dois artigos nesse número da Revista abordam a epidemia de influenza - "Bioética e Pandemia de Influenza" (3) e "Pandemia de Influenza A (H1N1): o que aprender com ela?" (4). Goldim, revisando aspectos bioéticos, afirma que em uma situação de pandemia, todos são co-responsáveis, não havendo possibilidade de se manter neutro. Dentro desse espírito, este editorial foi delegado a um cardiologista e a um geriatra que procuraram se "engajar no mesmo esforço solidário", sem representar qualquer entidade, mas como cidadãos brasileiros.

O artigo de Neumann et al. dessa Revista inicia apresentando um dado alarmante que nos deve submeter a uma reflexão muito profunda sobre a pandemia da Influenza A (H1N1) que estamos observando atualmente: nos Estados Unidos, a gripe espanhola de 1918-19 apresentou uma letalidade de 0,5% (ou 500 por 100.000 habitantes) e deixou um rastro de meio milhão de mortos em uma população de 100 milhões de habitantes, determinando a queda de 12 anos na expectativa de vida.

Sabemos que a pandemia de 1918 teve uma onda inicial com mortalidade menor e uma segunda onda de muito maior gravidade, dizimando dezenas de milhões de vidas no mundo inteiro (5,6), em uma era em que o planeta ainda não era tão populoso como agora. O que ocorrerá com essa nova pandemia que estamos enfrentando? Embora a OMS tenha alertado sobre a possibilidade de uma segunda onda mais severa, nem todos concordam que as pandemias passadas forneçam evidências de que isto possa ocorrer (7). De qualquer forma, o que com certeza devemos fazer é aprender com o que ocorreu em nosso meio nos últimos dois meses para enfrentarmos melhor qualquer eventualidade futura.

A OMS divulgou diretriz sobre a gripe pandêmica no último dia 20 de agosto (1), após um consenso de especialistas. Com exceção de um da Austrália, todos os profissionais participantes eram do hemisfério norte, onde a doença teve

uma mortalidade bem menor do que no sul do Brasil e em países da América do Sul como Argentina, Uruguai e Chile, que foram até agora mais atingidos provavelmente por uma questão climática (verão no hemisfério norte e inverno no sul). Essa diretriz se baseia em estudos de uso de antivirais na gripe sazonal para orientar o tratamento da gripe pandêmica, notoriamente mais letal. Dessa forma, o documento indica o uso de antivirais de forma sistemática apenas para pacientes que apresentem doença grave ou se, independente da gravidade da apresentação, forem pertencentes a grupos de risco como crianças abaixo de cinco anos, idosos acima de 65 anos, gestantes, pacientes com comorbidades (diabetes, doença cardiovascular, respiratória ou hepática, obesos ou imunodeprimidos). No entanto, ao contrário da gripe sazonal, que acomete de uma forma mais grave idosos e crianças, os adultos jovens são o alvo principal em pandemias de gripe (8). Uma das explicações para esta preferência na atual pandemia poderia ser a presença de anticorpos em pessoas mais velhas expostas ao vírus H1N1 que circulou de forma sazonal desde a pandemia de 1918 até 1957 (9). Embora a maioria dos pacientes infectados pelo vírus pandêmico apresente sintomas típicos de influenza e se recuperem dentro de uma semana, mesmo sem nenhuma forma de tratamento, a própria OMS reconhece que cerca de 40% dos casos graves em todo o mundo estão ocorrendo em pessoas previamente saudáveis, especialmente abaixo de 50 anos (10). Ressalte-se que é improvável que as pessoas, especialmente as sadias, já apresentem gravidade com menos de 48 horas do início dos sintomas.

Como em todas as doenças, existem variabilidades e realidades locais que devem ser levadas em consideração quando os órgãos governamentais de saúde emitem orientações e diretrizes. Dentro desse contexto, a aplicação dessa diretriz em nosso meio é questionável. Ela propõe não tratar no início do quadro pacientes jovens saudáveis, que muitas vezes deterioram o seu quadro apenas no quinto ou sexto dia, e só receberiam o tratamento quando ele sabidamente é menos eficaz. Dados iniciais acerca dos pacientes internados nos dois principais hospitais públicos de nossa cidade indicam que de 37 pacientes internados em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital Nossa Senhora da Conceição, apenas uma teria recebido oseltamivir nas primeiras 48 horas (EM Rodrigues Filho, plantonista da UTI do Hospital

1. Médico cardiologista.

2. Médico geriatra.

Contato: José Luiz Vieira. E-mail: vieirajlc@terra.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

Nossa Senhora da Conceição e presidente da Sociedade de Terapia Intensiva do Rio Grande do Sul, comunicação pessoal), enquanto no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de 27 pacientes internados de 25 de julho até 31 de agosto, apenas seis haviam recebido precocemente a medicação (três receberam alta da UTI e dois faleceram) (L Fialkow, professora da UTI Hospital de Clínicas de Porto Alegre, comunicação pessoal). Na mesma direção, embora com pequeno número de casos, em artigo recente abordando a infecção por gripe pandêmica em gestantes nos Estados Unidos, todos os óbitos

ocorreram nas que não usaram oseltamivir precocemente (11).

Dados da última semana de agosto mostram que, mesmo com provável sub-notificação, o Brasil já se tornou o país com maior número de mortes pela Influenza A (H1N1). Quanto à mortalidade, ocupa a 6ª posição com 0,34 mortes por 100.000 habitantes, à frente dos Estados Unidos e do México com 0,19. A tabela abaixo complementa os dados apresentados no artigo de Neumann et al, mostrando o aumento gradual da mortalidade no nosso meio em relação à Argentina, país tido como o com a maior mortalidade no mundo pela pandemia.

Tabela. Número de mortes e mortalidade por 100.000 habitantes no sul do Brasil em relação à Argentina:

	Milhões habitantes	06/08		15/08		31/08	
		Mortes	Mortalidade	Mortes	Mortalidade	Mortes	Mortalidade
Argentina*	40,9	337	0,83	404	1,00	465	1,15
Paraná*	10,4	25	0,24	79	0,76	186	1,79
RS*	10,9	32	0,29	70	0,64	99	0,88
RS**	10,9	105	0,93	177	1,66	240	2,20

* mortes confirmadas; ** mortes confirmadas acrescidas de 85% das mortes suspeitas, conforme divulgado na imprensa, em número de 81 em 06/08, 130 em 15/08 e 167 em 31/08.

Acompanhando-se os fatos divulgados pelos órgãos oficiais na imprensa nas últimas semanas, observa-se que há um atraso na confirmação de mais de uma centena de mortes pela gripe A pandêmica no estado, o que vem sendo noticiado repetidamente pela mídia como “óbitos suspeitos que aguardam confirmação do exame”. Se o percentual de 80 a 85% que vinha sendo confirmado nas mortes suspeitas for mantido, o nosso estado ficará no topo da mortalidade mundial, com um número de mortes por 100.000 habitantes cerca de dez vezes maior do que em países como México e Estados Unidos e quase o dobro do relatado na Argentina. Ainda mais, analisando os dados oficiais do DATASUS (12), podemos observar que o registro de mortes por influenza no RS desde 1999 nunca ultrapassou 11 em um ano, com uma média anual de óbitos inferior a sete, e com esses óbitos sempre ocorrendo preferencialmente em idosos e crianças mais jovens. Mesmo considerando a possibilidade de sub-notificação nos anos anteriores, pois algumas das mortes atribuídas a outras causas respiratórias poderiam ser por influenza, não precisamos de análise estatística para concluir que o número de óbitos por influenza em 2009 já é muitas vezes maior do que nos anos anteriores, atingindo um grupo (adultos jovens) que anteriormente era essencialmente poupado. Além disso, na pandemia atual também deve estar ocorrendo sub-notificação. Por ser “fundamental refletir sobre este tema com clareza e imparcialidade no sentido de ten-

tar reduzir a ambiguidade das informações” como afirma Goldim, é importante que esses dados sejam completamente esclarecidos para a população e para o meio científico.

Na verdade, o documento da OMS parece não levar em consideração a realidade que vivenciamos no sul do Brasil. Então, como poderemos ficar tranquilos com essa situação e seguir “apenas as orientações da OMS” que são embasadas em outras realidades e parece desconhecer as nossas? Seria, no mínimo, uma atitude eticamente questionável seguir protocolos sem revisar criticamente se a realidade de um determinado protocolo se adapta à nossa. De fato, o próprio protocolo atual em utilização em nosso meio evoluiu bastante em relação ao inicial, e embora não recomende o uso de antiviral para pacientes com síndrome gripal e febre fora dos grupos de risco, deixa liberdade para o médico assumir a responsabilidade de prescrever se assim julgar indicado. Por outro lado, esse protocolo orienta o uso de oseltamivir precocemente para profissionais de saúde com o mesmo quadro, independentemente de fatores de risco (13). A questão que se abre é, se as evidências científicas de benefício, embora fracas, são consideradas suficientes para indicar o uso de antiviral precoce para proteger os médicos e demais profissionais da saúde, porque também não indicar para o resto da população? Como diz Goldim no seu artigo, “*Deveres prima facie*” são obrigações que se devem cumprir, a menos que entrem em conflito, numa situação

particular, com outro dever de igual ou maior porte". Ainda: "A base de uma reflexão eticamente adequada sobre este tipo de situação que estamos vivendo é o Princípio da Precaução. Este Princípio, ...estabelece que a existência de risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prevenir a ocorrência do mesmo". Sim, não seria adequado implementar essas medidas, principalmente se estamos constatando que a nossa realidade é conflitante em relação aos dados apresentados por outros documentos em que se baseiam as orientações e as diretrizes que vem de fora? Se protocolos não orientarem de forma positiva o uso precoce da medicação, os médicos que atuam fora de grandes centros, e com acesso mais restrito à atualização constante das informações científicas, não terão condições de tomar a melhor decisão para os seus pacientes.

A própria OMS em seu documento reconhece que o nível da recomendação para não indicar o uso de antivirais em pacientes fora do grupo de risco é "fraco" e baseado em evidências de "baixa qualidade" ("*weak recommendation, low quality evidence*"). O argumento que não há evidências adequadas para a indicação de oseltamivir para todos pacientes com síndrome gripal e febre na atual pandemia não pode ser usado. Em uma pandemia, o nível de evidência necessário para indicar uma intervenção é certamente mais baixo do que na prática médica usual. Se normalmente utilizamos intervenções com nível de evidência A ou B, em uma pandemia utilizaremos evidências C ou D. Numa pandemia se torna fundamental utilizarmos um princípio ensinado por Sackett: "não devemos confundir ausência de evidência com evidência de ausência de efeito" (14).

Tem sido dito na mídia que o novo protocolo da OMS pode ser visto como uma advertência a países como a Inglaterra, onde o antiviral é distribuído desde o início da pandemia de uma forma mais liberal para todos que apresentam síndrome gripal com febre (15). Ironicamente, esse país "em descompasso" com as orientações da OMS, apresenta somente 67 óbitos em 13.095 casos confirmados conforme relatado por Neumann et al., o que corresponde a uma das menores mortalidades do mundo (0,11 por 100.000 habitantes, mais de 40% abaixo dos EUA e México). De qualquer forma, a flexibilização do protocolo governamental em nosso meio a partir da primeira quinzena de agosto, pode ter contribuído para a redução de casos graves observada na segunda metade desse mês (16).

Em relação ao temor de que o uso em larga escala de oseltamivir possa levar ao aparecimento de resistência, vale lembrar que o vírus da influenza A (H1N1) sazonal que circulou no hemisfério norte no último inverno era resistente ao oseltamivir, o que parece ter ocorrido pelo

aparecimento de uma variante natural, e não sob pressão do uso do antiviral (17,18). O relato de resistência do vírus pandêmico foi apenas de casos isolados. Parece questionável não usar uma medicação que possa ter potencial benefício na redução de mortalidade pelo risco teórico de surgimento de resistência.

Poderíamos ainda fazer um simples exercício de análise descritiva do custo para se evitar um evento (ex., internação em UTI). Se o tratamento reduzisse a taxa de internação em UTI dos pacientes com síndrome gripal e febre em 30 % (ex., de 1% para 0,7%), teríamos o número necessário para tratar de 330. Cada internação evitada em UTI custaria menos de R\$ 20.000, correspondentes a 330 tratamentos a um suposto preço de custo de R\$ 60 por tratamento (projetados a partir do valor prévio de venda em farmácias comerciais). Se o efeito do tratamento fosse uma redução de 50% do evento, o NNT seria de 200 e o custo de evitar uma internação em UTI seria de R\$ 12.000. Comparado com o custo para se evitar eventos em cardiologia, esses montantes são relativamente baixos.

Por fim, deixamos em aberto um questionamento dentro do aspecto da bioética e pandemia da influenza em relação à diretriz da OMS no que se refere à declaração de conflito de interesses dos participantes do painel. Todos os que tinham interesses financeiros ou não financeiros com empresas comerciais o declararam. No entanto, o documento relata explicitamente que todos os que tinham vínculos com entidades governamentais de seus países não necessitaram declarar isso como conflito de interesses. A questão que fica é: estes vínculos não poderiam representar conflitos de interesses com o viés das posições desses governos? .

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. 2009 20 ago [Acesso: 22 agosto 2009]; Disponível em: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf.
2. Rubin GJ, Amlot R, Page L, Wessely S. Public perceptions, anxiety, and behaviour change in relation to the swine flu outbreak: cross sectional telephone survey. *BMJ*. 2009;339:b2651.
3. Goldim J. Bioética e Pandemia de Influenza. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* 2009.
4. Neumann CR, Azambuja MIR, Oliveira FA, Falk JW. Pandemia de Influenza A (N1H1): o que aprender com ela? *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 2009.
5. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009;361:225-9.

6. Barry JM. Pandemics: avoiding the mistakes of 1918. *Nature*. 2009;459:324-5.
7. Morens DM, Taubenberger JK. Understanding influenza backward. *JAMA*. 2009;302:679-80.
8. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360:2605-15.
9. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009;361:674-9.
10. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). Recommended use of antivirals. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 8. 2009 [Acesso: 23 agosto 2009]; Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html.
11. Mangtani P, Mak TK, Pfeifer D. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA. *Lancet*. 2009;374:429-30.
12. Datasus. Mortalidade - Rio Grande do Sul. 2009 [Acesso: 2009 16 de agosto]; Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtrs.def>.
13. Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul. PROTOCOLO DE INDICAÇÕES PARA O USO DO OSELTAMIVIR. Atualização em 18/08/09. 2009 [Acesso: 20 de agosto 2009]; Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/dados/1250620592275PROTOCOLO%20TAMIFLU%2018_08_09.pdf.
14. Sackett D, et al. Princípios por trás da prática dos ensaios clínicos. In: Hayne B, ed. *Epidemiologia Clínica*. Porto Alegre: Artmed 2008.
15. Yahoo Notícias BR. OMS: Tamiflu deve ser indicado para pessoas vulneráveis. 2009 [Acesso: 23 de agosto 2009]; Disponível em: <http://br.noticias.yahoo.com/s/21082009/25/mundo-oms-tamiflu-deve-indicado-pessoas.html>.
16. Terra notícias. Gripe suína: Flexibilizar remédio teria reduzido mortes, diz especialista. Terra. 2009 [Acesso: 27 de agosto 2009]; Disponível em: <http://noticias.terra.com.br/gripesuina/interna/0..O13943069-E113839.00-Mor-tes+por+gripe+no+Brasil+poderia+ser+menor+diz+especialista.html>.
17. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med*. 2009;360:953-6.
18. Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, Ciancio B. Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007--lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses. *Euro Surveill*. 2009;14.

Recebido: 05/08/2009

Aceito: 04/09/2009