

Virologia: uma especialidade sobre entidades incertas e no limiar do vivo

RITA CARMO FERREIRA

Professora do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa

«As batalhas vencem-se através de carnificina e manobras. Quanto melhor for o general, maior é o seu contributo em manobras e menor a exigência em carnificinas», a frase é de Winston Churchill e a história da gestão de diversas epidemias e pandemias confirma plenamente esta ideia, pois tal como na guerra, a falta de visão global e de algum rigor foram responsáveis por milhares de mortes, tantas em vão. De como esta mistura parece dominar ainda a nossa forma de atuação, leva-me a iniciar este capítulo com referência à importância do estudo da História porque nos oferece instrumentos para melhor nos preparar para o presente e para o futuro. Será assim em todas as áreas do saber, em que a Medicina, a Ciência e a Tecnologia ao serviço da primeira não são diferentes.

Com as descobertas de Louis Pasteur e de Robert Koch, das quais derivou a “Teoria dos Germes da Doença”, as bases do conhecimento médico começaram a ser abaladas. Tal acontece na segunda metade do século XIX com a revolução que esta teoria promoveu na *ars medicina*.

Robert Koch e Louis Pasteur apresentaram a “Teoria dos Germes” na década de 1880, evidenciando, o primeiro, que a tuberculose era (e é) uma infeção bacteriana e, o segundo (apesar de não ter sido pioneiro no desenvolvimento das primeiras vacinas) que era (e é) possível desenvolver vacinas contra o antrax, a cólera e a raiva. Desde então médicos, cientistas, indústria, academias, responsáveis de saúde pública e governos têm ansiado por conseguir realizar um combate eficaz contra microrganismos patogénicos e, assim, derrotar as doenças infecciosas, com o menor número de vítimas possível.

Porém, a ciência e a tecnologia não se têm revelado suficientemente eficazes nesta guerra. Se por um lado os microrganismos estão em constante mutação, recombinação e evolução, conseguindo ultrapassar a nossa capacidade para acompanhar a sua genética e os seus padrões de transmissão, também acontece por outro lado, verificar-se

uma tendência de todos os envolvidos na matéria (cientistas, médicos, investigadores, dirigentes de saúde pública, políticos, sociólogos, economistas, antropólogos) se deixarem agarrar a paradigmas e teorias sobre as causas das doenças, o comportamento humano e o comportamento da economia, limitando as suas capacidades de avaliar ameaças, especialmente, as provocadas por novos agentes patogénicos.

Afinal o que é um vírus?

Um vírus é um agente infeccioso microscópico que se replica apenas dentro das células vivas de um organismo vivo. Os vírus infetam todas as formas de vida, desde animais e plantas até microrganismos, incluindo algas, fungos e bactérias.

Um aspeto interessante a realçar é que os vírus não são considerados seres vivos, uma vez que não possuem metabolismo, nem mesmo uma estrutura celular. São, assim, completamente dependentes das células hospedeiras para se conseguirem reproduzir. E, por esta razão, afirmamos que são parasitas intracelulares obrigatórios.

Na sua estrutura mais básica, são apenas constituídos por ácidos nucleicos (genoma) e por uma cápside proteica protetora deste genoma. Alguns vírus podem ainda possuir um envelope fosfolipídico à volta da cápside. Este envelope advém da membrana celular das células hospedeiras, aquando da saída dos vírus no final do seu ciclo de replicação. O genoma dos vírus é composto por um de dois tipos de ácidos nucleicos: por ácido desoxirribonucleico (DNA), ou por ácido ribonucleico (RNA). Por comparação, todas as células de todos os organismos vivos, desde as bactérias aos maiores mamíferos do Mundo, como a baleia azul, contêm sempre ambos os ácidos nucleicos, DNA e RNA, em simultâneo.

Significa, portanto, que a virosfera não cumpre esta regra do Mundo Vivo, mas permite-nos organizar os vírus em dois grandes grupos: os vírus de RNA, aqueles cujo genoma é composto por uma ou várias moléculas de RNA; e os vírus de DNA, aqueles cujo genoma é constituído por uma ou várias moléculas de DNA. Não é só esta a regra que não é cumprida pelos vírus, quando os comparamos com as estruturas celulares. Na verdade, além de uma simplicidade estrutural e funcional ímpares, os vírus não cumprem ações essenciais à sobrevivência de qualquer estrutura celular, não conseguem auto conservar-se (por exemplo, não ingerem alimentos), nem auto regular-se (não rastejam, não se matam), e também não conseguem auto reproduzir-se (dividir-se

autónoma e independentemente de um hospedeiro). Conseguem apenas e simplesmente reproduzir-se desde que estejam no interior de uma célula hospedeira e utilizando para tal estruturas destas células por si manipuladas.

Os vírus ligam-se às células hospedeiras num processo em que, geralmente, proteínas da sua cápside ou do seu envelope (quando existe) se ligam especificamente a proteínas da superfície membranar das células, após o reconhecimento destas. Isto significa que cada vírus, por norma, infeta um só tipo ou poucos tipos diferentes de células hospedeiras. Após este processo de reconhecimento e ligação às células hospedeiras, os vírus conseguem *fazer-se penetrar* (fazer penetrar o seu genoma) no interior destas células. Uma vez dentro das células, o genoma dos vírus pode seguir alguns caminhos diferentes, sendo que o mais habitual é apropriar-se da e pôr a maquinaria da célula ao seu serviço para a obrigar a multiplicá-lo, replicá-lo e codificar as suas proteínas constituintes, por forma a constituir e produzir novas partículas virais. Estas novas partículas virais irão libertar-se da célula que lhes deu origem, indo infectar novas células, provocando a morte celular daquela célula hospedeira.

No caso dos vírus envelopados, a recém-formada cápside será envolvida por membrana celular da célula hospedeira, que constituirá o envelope dos novos vírus, e este último forma-se neste processo de saída dos novos vírus da célula.

Os vírus são entidades muito pequenas, com uma dimensão que varia desde os 0,02 μm até aos 0,3 μm , por conseguinte, os seus genomas também o são, codificando apenas algumas proteínas virais estruturais (constituintes da cápside, por exemplo) e, nalguns casos, algumas proteínas funcionais (por exemplo, algumas enzimas úteis para a replicação dos vírus, como a transcriptase reversa, ou a integrase para a integração do DNA viral no DNA da célula hospedeira).

De facto, alguns vírus de DNA têm a capacidade de integrar o seu genoma no genoma da célula hospedeira, aproveitando a multiplicação celular para multiplicar o genoma viral, sem causar grandes danos nas células. Como consequência, é fascinante compreender-se que o genoma humano é, em parte, formado por milhões de genomas virais de vírus que infetaram os nossos antepassados, o que torna o estudo da virologia muito mais abrangente e desafiante, para lá da mera análise das doenças.

No caso de alguns vírus de RNA, ocorre, por vezes, um fenómeno adicional aquando da entrada dos genomas destes vírus para o interior

das células. Trata-se de um fenómeno reverso daquele que é habitual acontecer nas células. Quando uma célula necessita de produzir alguma proteína, o seu DNA é transcrito em RNA e este é traduzido em proteínas. Aquando da transcrição do DNA em RNA, podem ocorrer alguns erros de transcrição aleatórios e as células têm mecanismos para corrigir estes erros. É este fenómeno que permite que uma célula dê origem a duas ou mais células iguais à primeira.

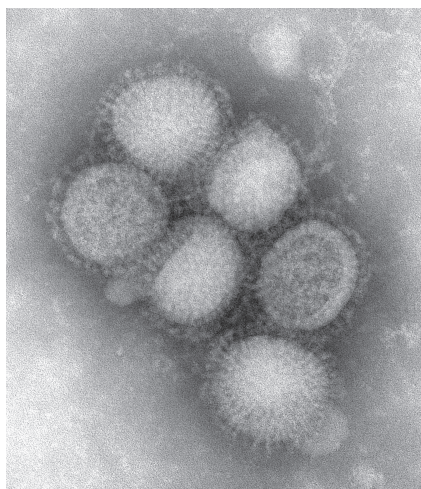
Nalguns vírus de RNA, como os retrovírus, para que este RNA possa ser multiplicado pela maquinaria celular, ocorre necessariamente um processo reverso ao da normal transcrição celular, que designamos de retro transcrição. Como este processo é o reverso da normal transcrição celular, a célula não possui naturalmente qualquer enzima capaz de o executar, pelo que a enzima responsável por esta ação terá de ser uma proteína viral que se designa de transcriptase reversa. A transcriptase reversa tem uma fraca capacidade de “revisão de erros” enquanto trabalha para produzir a molécula de DNA. Como consequência, ocorrem alguns erros aleatórios, que designamos de mutações.

Os retrovírus (como é o caso do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)) são assim especialmente propensos ao aparecimento de mutações, tornando-os num enorme desafio para a comunidade científica, médica e para a população em geral, já que tornam mais complexos e desafiantes os processos para o desenvolvimento de antivirais e de vacinas para prevenir a propagação destes agentes.

Na maioria dos vírus de RNA observa-se um outro processo, em que o próprio vírus obriga a célula hospedeira a produzir uma RNA polimerase — dependente de RNA, responsável pela replicação direta do genoma viral no interior da célula. Nestes casos, durante a replicação, também é frequente o aparecimento de mutações, sendo o Ébola, o vírus da Hepatite C, o SARS e o *Influenza* bons exemplos deste tipo de processo.

O(s) Vírus Influenza

Algumas das piores pandemias da história do Homem têm como principal responsável o vírus *Influenza*. Agente causador da gripe, este terá dado origem a uma epidemia em Atenas no ano 430 a. C.; terá sido responsável pela destruição do exército de Carlos Magno em 876; em 1580, terá provocado a primeira pandemia por *Influenza* de que há registo; em 1647, terá sido responsável pela morte de milhares de



Microscopia eletrónica de transmissão de
vírus Influenza H1N1.

(Foto: Centers for Disease Control,
via Wikimedia Commons)

peessoas, enquanto alastrava desde as Caraíbas até Nova Inglaterra. É com o médico John Huxham que o termo *Influenza* é introduzido, em plena epidemia nas colónias americanas, em 1732-33. Todavia, só em 1918-1919 é que o interesse pelo vírus *Influenza* desperta, aquando da pandemia da gripe espanhola.

Na atualidade, este vírus continua a provocar um número significativo de vítimas mortais, sendo responsável pela morte de 300.000 a 600.000 pessoas todos os anos, mesmo havendo vacinas disponíveis e que são adminis-

tradas com regularidade. Trata-se de um vírus com pouco mais de uma dezena de genes, que se propaga por gotículas libertadas por pessoas doentes que, ao espirrar, ao tossir e ao disseminar as suas secreções nasais, criam condições para os vírus entrarem no organismo de pessoas saudáveis, pelo seu nariz ou pela sua garganta. Após esta entrada, os vírus *Influenza* agarram-se às células que revestem as vias respiratórias e penetram nestas para se multiplicarem. Ao fazê-lo, destroem células da mucosa e do revestimento das vias respiratórias. Quando conseguem chegar aos pulmões, a doença torna-se mais grave e pode mesmo tornar-se fatal.

As células infetadas conseguem produzir muitas cópias de vírus *Influenza*, cujos genomas estarão cheios de mutações (os tais erros de cópia que não foram devidamente corrigidos, pelo facto de serem vírus de RNA). Algumas destas mutações podem conferir vantagens evolutivas, resultando em subtipos que podem ser capazes de infetar os hospedeiros de forma mais eficaz. Este é um típico vírus de RNA, com mais de 130 subtipos descritos e em circulação entre as pessoas de todo o Mundo. Esta variabilidade surge maioritariamente por duas razões: a primeira, pelas mutações frequentes que surgem aquando da replicação do genoma do vírus, algumas das quais poderão ser responsáveis por alterar a configuração das proteínas que o vírus apresenta na sua superfície. A segunda razão prende-se com o facto de dois ou mais subtipos

de *Influenza* se poderem encontrar numa mesma célula hospedeira e, aquando da replicação dos segmentos de RNA dos vírus, alguns segmentos de RNA de um dado subtipo poderem misturar-se com outros de um segundo subtipo. Este processo designa-se recombinação e permite aos vírus *Influenza* misturar genes e formar novas combinações genéticas, para as quais o Homem poderá estar mais suscetível. Como resultado, a capacidade de propagação dos vírus será maior, pelo facto de nunca terem circulado anteriormente. Foi o caso da Gripe Suína de 2009, em que, anos antes, vírus *Influenza* de suínos se terão re combinado com um subtipo de vírus *Influenza* de aves, tendo este novo subtipo sido transmitido aos seres humanos no final de 2008, propagando-se durante meses porque, como nunca havia circulado antes, ninguém tinha defesas capazes de abrandar a sua propagação. Estima-se que terá sido fatal para mais de 360.000 pessoas e que terá contagiado 10% a 20% de pessoas em todo o Mundo.

Felizmente, a maioria dos mil milhões de pessoas infetadas anualmente consegue recuperar em poucos dias, o que acontece por ação do sistema imunitário que ao produzir anticorpos que se ligam a proteínas de superfície dos vírus, bloqueia a capacidade de estes aderirem às células (processo essencial para que o vírus consiga entrar e invadir as células) e nos consegue proteger contra o avanço da doença para situações mais graves. Porém, há que ter em consideração que os anticorpos formados são específicos de certas proteínas que se encontram à superfície dos *Influenza* e que cada subtipo de *Influenza* tem as suas proteínas de superfície específicas. Assim, o facto de uma pessoa ter desenvolvido anticorpos contra as proteínas de superfície de um dado subtipo de *Influenza* não lhe confere imunidade contra um subtipo diferente. Como efeito, o indivíduo ficará doente enquanto não criar anticorpos específicos contra o novo subtipo. E, claro, os vírus aproveitam este tempo para se propagar no indivíduo e disseminar-se na população. Aqui a vacinação tem e terá um papel importantíssimo, particularmente, na contenção de tragédias como a que a humanidade experienciou em 1918, em que se estima que o surto de gripe espanhola terá feito entre 50 a 100 milhões de vítimas mortais.

De forma simples, as vacinas da gripe são constituídas por proteínas idênticas às proteínas de superfície dos vírus. Após a sua administração, incentivam o sistema imunitário a produzir anticorpos que se vão ligar às proteínas de superfície dos *Influenza*. Quando estes vírus invadem o organismo de uma pessoa vacinada, não conseguem entrar nas

células hospedeiras porque os anticorpos ligados às proteínas de superfície impedem esta entrada. Para um impedimento eficaz, será necessário a vacina ser composta por proteínas idênticas às proteínas dos subtipos virais mais frequentes e em circulação no momento da administração da vacina.

Como os vírus *Influenza* sofrem mutações e recombinações com a facilidade supra descrita, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a comunidade científica observam e tentam prever que novas mutações e/ou recombinações podem surgir, e as vacinas são desenvolvidas para responder ao aparecimento dos novos subtipos “mais prováveis”. São centenas os centros nacionais de *Influenza* que realizam vigilância e controlo para prever as tendências e tipos de *Influenza* em circulação, comunicam a informação para várias agências, incluindo os Centros de Controlo e Prevenção de Doenças e Institutos Nacionais de Saúde (como o nosso Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge), que trabalham em conjunto com a OMS, que faz as recomendações sobre quais os subtipos de vírus *Influenza* que devem ser incluídos na vacina da época gripal que se aproxima.

É por esta razão que a vacina da gripe é administrada no início de cada época gripal e não garante proteção na época seguinte. É também uma das razões por que teremos sempre doentes com gripe, mesmo tendo tomado a vacina.

Compete-nos, portanto, a todos, adotar um conjunto de ações para retardar a propagação destes vírus, tais como: lavar as mãos com água e sabão e com frequência, tossir para o cotovelo, e sempre que sentirmos os primeiros sintomas, utilizar máscara, evitar tocar nos olhos e no nariz, arejar a casa, não partilhar objetos de uso pessoal (copos, talheres), evitar o contacto com pessoas que apresentem sintomas, adotar hábitos saudáveis (hidratação e alimentação), enquanto a comunidade científica trabalha para criar vacinas cada vez mais eficazes, na tentativa de controlar a evolução do vírus *Influenza*. Os mesmos comportamentos que adotámos para prevenir a infeção com o mais recente coronavírus, SARS-CoV-2.

O Sistema de Defesa do Organismo contra Infeções

Se quisermos agora compreender um pouco melhor o papel dos sistemas de defesa do nosso corpo relativamente a estes invasores, resumidamente podemos afirmar que o grande ator se designa Sistema Imunitário.

O Sistema Imunitário distingue o que é próprio (naturalmente nosso) do não próprio (externo e estranho ao nosso organismo) e tem por missão a eliminação de células e moléculas não próprias (estranhas) e potencialmente perigosas. A qualquer molécula capaz de ser reconhecida pelo Sistema Imunitário damos o nome de Antígeno.

Particularizando para o tema, o Sistema Imunitário é uma rede complexa de células, órgãos e proteínas que atuam quando o nosso organismo é invadido por um microrganismo patogénico, desencadeando uma resposta cuja finalidade é a rápida e eficaz eliminação desta entidade estranha.

Os principais responsáveis por esta ação protetora são: os glóbulos brancos (ou leucócitos, em que se incluem os linfócitos), os anticorpos, o sistema do complemento, o sistema linfático, o baço, o timo e a medula óssea. Os leucócitos são produzidos na medula óssea e uma parte faz parte do sistema linfático, deslocam-se pelo sangue à procura de organismos estranhos e invasores (bactérias, vírus, parasitas, entre outros). Quando os encontram, atacam-nos com vista à sua eliminação. Os anticorpos ajudam os leucócitos neste combate, especificamente através do reconhecimento de proteínas à superfície dos microrganismos (antígenos), às quais se ligam para as sinalizar como estranhas. O sistema do complemento é composto por proteínas que complementam o trabalho dos anticorpos, conseguindo destruir células estranhas previamente marcadas por anticorpos. O sistema linfático é uma rede de vasos linfáticos espalhados pelo corpo (que contêm linfa e glóbulos brancos, incluindo linfócitos) e de gânglios linfáticos (que “aprisionam” os microrganismos). O sistema linfático absorve algumas gorduras da nossa dieta, ajuda a gerir os níveis de fluidos no corpo, ajuda na reação contra microrganismos e contra células cancerosas e faz a gestão de produtos celulares que de outra forma provocariam doenças. O baço é o órgão que ajuda na remoção de microrganismos do sangue, destrói glóbulos vermelhos (quando estão velhos ou doentes), produz anticorpos e linfócitos. O timo filtra e monitoriza o conteúdo do sangue e é também o local onde amadurecem os linfócitos T. A medula óssea é responsável pela produção de glóbulos vermelhos (para o transporte de oxigénio), glóbulos brancos (para defesa) e de plaquetas (fundamentais nos processos de coagulação).

O Sistema Imunitário tem a capacidade de manter uma “memória” de todos os microrganismos que já combateu, permitindo o seu rápido reconhecimento caso sejamos invadidos de novo pelo mesmo

microrganismo. Um rápido reconhecimento permite um combate e uma eliminação mais rápidos e eficazes. Todavia, devido à grande quantidade de subtipos de alguns vírus, a imunidade desenvolvida contra um subtipo (mesmo que armazenada em células de memória) não nos confere imunidade contra subtipos diferentes dos mesmos vírus e por isso, algumas infecções, como a gripe e a vulgar constipação, têm que ser combatidas com regularidade, tal como se referiu a propósito das vacinas.

Os vírus existem à escala global e, mesmo que a sua disseminação seja limitada por fatores de resistência do organismo (resistência inata e/ou resistência adquirida pelo sistema imunitário que nos imuniza por ação de vacinas ou porque contraímos infecções previamente), medidas de saúde pública (como as medidas de controlo sanitário) e fármacos antivirais (profiláticos ou outros), quando um novo vírus ataca o Homem e este não teve tempo de desenvolver imunidade, existe sempre o risco de essa nova infecção se vir a transformar, primeiramente num surto epidémico e este, alastrando-se a nível global, se transformar numa pandemia.

Uma epidemia é um contágio rápido que ocorre num curto período de tempo, de um grande número de pessoas numa dada população. Segundo a OMS, uma pandemia é uma disseminação global, mundial, de uma nova doença e este alastramento pode ser rápido, demorar meses ou anos.

A mais recente pandemia de COVID-19

A recente pandemia de COVID-19 foi consequência da rápida disseminação mundial de um novo vírus: SARS-CoV-2. O novo coronavírus, SARS-CoV-2, é responsável pela doença COVID-19 e foi identificado pela primeira vez em janeiro de 2020, na cidade de Wuhan, China. Este novo agente patogénico nunca tinha sido identificado em seres humanos, tendo causado um surto na cidade de Wuhan, em dezembro de 2019. À data desta redação, ainda se desconhece a origem da infeção.

Wuhan é uma cidade localizada na China Central. É a maior cidade da região e também a capital da província de Hubei. Esta cidade tem uma população de cerca de 11 milhões de habitantes, dos quais, muitos são imigrantes de outras áreas, incluindo Hong Kong, Macau e Taiwan, e conta também com muitos emigrantes da Coreia do Sul, do Japão e dos Estados Unidos da América (EUA).

A história de Wuhan remonta há 3.500 anos, tornando-a uma das cidades mais antigas da China. Desde os primeiros dias, Wuhan serviu como uma cidade portuária movimentada e importante. Durante a dinastia Yuan, a cidade foi designada como capital de província, tendo ficado famosa por ser uma das cidades comerciais mais importantes da China. Durante o século XIX,

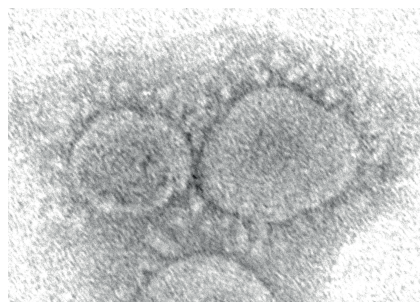
Wuhan continuou a crescer e a introdução da ferrovia acentuou ainda mais o papel da cidade como uma importante cidade de comércio. Hoje, é vista como um importante centro de política, economia, finanças, cultura e educação. Apresenta uma alta taxa de crescimento populacional de ano para ano, é conhecida por ter uma economia forte, conter várias zonas industriais significativas, oferecer diversas oportunidades de emprego e ser um importante centro de transporte. Com mais de 100 voos diretos para mais de 70 países pelo Mundo, antes da recente pandemia, Wuhan era um entreposto fundamental nas deslocações nacionais e internacionais.

O SARS-CoV-2 apanhou muitas nações de surpresa, mas não deveria ter sido assim.

De acordo com a compilação preliminar de estatísticas globais anuais da ICAO (International Civil Aviation Organization), o número total de passageiros transportados em serviços regulares subiu para 4,5 mil milhões em 2019. Somos milhares de milhão a viajar cada vez mais, aumentando os riscos de transmissão e disseminação de doenças.

Na verdade, antes de nos encontrarmos confinados, qualquer um de nós podia ter sido responsável por transportar o vírus para fora da China, numa simples viagem de avião. Além disso, há algumas décadas que virologistas e autoridades de saúde pública alertam para a ameaça de vírus emergentes.

O VIH emergiu como ameaça global após derrubar a barreira da espécie e após ter evoluído de um vírus dos chimpanzés. Na década de 90, vírus como o Ébola começaram a ser conhecidos por terem saltado a barreira da espécie e por terem provocado surtos epidémicos com consequências dramáticas.



Microscopia eletrónica de transmissão
de SARS-COV-2

(Foto: Hannah A. Bullock and Azaibi Tamin,
via Wikimedia Commons)

Curiosamente, já havíamos assistido a um primeiro surto de Síndrome Respiratória Aguda Severa — SARS provocada por um coronavírus, SARS-CoV, em 2002, no sul da China, com um epicentro na Província de Guangdong. Guangdong é a província mais populosa da China, com cerca de 80 milhões de pessoas.

Desde a década de 70, o crescimento anual em Guangdong acontece como consequência de um desenvolvimento fabril explosivo. Este desenvolvimento teve alguns efeitos ecológicos significativos, a destacar dois: a necessidade de produção industrial de centenas de milhões de galinhas para alimentar a força de trabalho das fábricas e a proximidade destes aviários junto de pequenos criadores de porcos. Esta escala e esta proximidade aumentou a probabilidade de vírus das galinhas passarem para os porcos e destes para os seres humanos. Sabemos hoje que, tanto as galinhas como os patos podem transmitir gripe das aves aos porcos, e os porcos podem ficar (ao mesmo tempo) infetados com estirpes humanas de gripe, o que os torna um vetor perfeito para o encontro dos vírus da gripe das aves e da gripe humana. Ao encontrar-se, ambas as estirpes podem trocar genes entre si e podem dar origem a um novo vírus da gripe e a uma nova pandemia. Parece que foi o que aconteceu em 1957 com a gripe asiática e com a gripe de Hong Kong, em 1968.

Guangdong sofreu um processo transformacional muito significativo, passando de um modelo de agricultura de subsistência, ecologicamente sustentável, em que orizicultores, que eram também criadores de porcos, galinhas e patos, em fatias de terrenos junto aos arrozais, se viram obrigados a adotar e criar animais “selvagens”, como o pangolim ou a civeta. Isto aconteceu porque, nos anos 80, com a Industrialização, ocorreu uma Revolução Pecuária, em que nasceram grandes empresas de produção de carnes para consumo (especialmente, galinhas, patos e porcos) e os tradicionais agricultores, não conseguindo competir com estas, se viram obrigados a procurar novas fontes de rendimento.

Com esta mudança, surgida nos mercados de fontes de proteína “selvagem”, alguns destes animais começam a ser classificados como “luxo”, elevando o seu preço, o seu valor de mercado e a procura. Ao mesmo tempo, as quintas industriais começaram a absorver cada vez mais terras cultiváveis, empurrando os pequenos proprietários para terrenos mais próximos de zonas de floresta, aumentando a probabilidade de contacto entre as espécies de animais, e o transbordo de novos vírus para os animais de quinta e para os seres humanos.

Foram criadas condições para os vírus circularem entre animais e criadores ou entre animais e vendedores de animais exóticos. E o inevitável aconteceu em 2002 e, desde 2005, sabemos que morcegos-de-ferradura chineses hospedam vírus da SARS, 88% a 92% idênticos aos isolados em seres humanos.

Curiosamente, até 2002, os coronavírus eram uma preocupação essencialmente da medicina veterinária. Estes eram vírus que haviam sido isolados pela primeira vez em 1937, associados a infeções respiratórias e entéricas de galinhas, roedores e porcos. No Homem conheciam-se alguns coronavírus que provocavam apenas corrimento nasal e doença respiratória ligeira.

É possível que o SARS-CoV possa ter primeiro contagiado outro animal antes de atacar seres humanos, mas também é possível que tenha sido transmitido diretamente dos morcegos para os seres humanos (por ingestão ou contacto com as fezes). Seja qual for a forma como isto aconteceu, o vírus adquiriu a genética necessária para se transmitir eficazmente entre as pessoas.

A SARS disseminou-se por 30 países e esta disseminação foi claramente impulsionada pelas viagens de avião. Nesta altura, apercebemo-nos todos de que as viagens aéreas facilitam (muito) o fluxo e a disseminação de agentes patogénicos. Houve 8.422 casos e 916 mortes de SARS porque, felizmente, a doença foi contida pela aplicação de quarentenas maciças, pela construção de instalações próprias para estes doentes (que a China conseguiu implementar em tempo recorde), e graças ao trabalho de uma rede de cooperação de cientistas que partilharam informação como talvez nunca antes visto; tudo isto, sem haver necessidade de recorrer a vacinas ou a medicamentos.

As novas tecnologias ao serviço da saúde e a capacidade de a OMS monitorizar surtos de doenças são essenciais para prevenir a ocorrência de pandemias trágicas, mas não são suficientes.

Os governos têm um papel igualmente muito importante, pois veja-se o impacto que pode ter na gravidade de uma epidemia um governo decidir ocultar surtos, ou quando é cultivada uma certa desinformação na sociedade civil, ou mesmo quando se verificam condicionalismos diversos à implementação de medidas pelo facto de os governantes recearem o impacto económico e político de curto prazo.

Sabemos hoje que os primeiros casos de SARS dataram de fevereiro de 2002, mas só em meados de abril foram revelados os números das infeções por SARS, em Pequim. Se, por um lado, a OMS pensava que se

tratava de uma gripe aviária, por outro lado, estes 3 meses impediram o lançamento de um alerta global atempado. Quando a OMS lançou o alerta e declarou que a responsável era a SARS, foram imediatamente implementadas medidas muito rigorosas de controlo de infeções nos hospitais e de triagem nos aeroportos e a doença foi assim contida. Também terá contribuído para o sucesso desta contenção o facto de as pessoas infetadas com SARS se tornarem contagiosas apenas quando começavam a apresentar sintomas: tosse e febre. De tal forma que, assim que manifestavam estes sintomas, entravam em isolamento e a transmissão do vírus era imediatamente travada.

No entanto, o facto de o vírus SARS-CoV permanecer em vários reservatórios animais poderá sinalizar a inevitabilidade de potenciais novos surtos.

Em 2012, na Arábia Saudita, um coronavírus próximo do SARS-CoV provocou um surto de uma doença respiratória parecida com a SARS, mas mais letal, com uma taxa de mortalidade nos doentes de 30%. O vírus foi batizado de MERS-CoV e crê-se que passou dos morcegos para os camelos no Norte de África, e destes para as pessoas, provocando uma doença que veio a designar-se de Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS). No final de fevereiro de 2012, foram confirmados 2.585 casos, 890 mortes associadas, com a maioria dos casos reportada na Arábia Saudita.

Ambos os casos (SARS e MERS) não atingiram muitas pessoas, talvez por isso não tenham desencadeado uma preocupação global. Já o mesmo não se pode afirmar do SARS-CoV-2, que provoca a COVID-19.

É provável que o SARS-CoV2 e o SARS-CoV partilhem um antepassado comum que infetou morcegos, sofreu mutações e se adaptou a este hospedeiro voador. É igualmente provável que tenha misturado os seus genes com os de outro coronavírus quando ambos infetaram o mesmo animal.

De alguma forma, o SARS-CoV-2 atua de forma idêntica ao SARS-CoV: utilizam a mesma proteína de superfície para invadir as células das vias respiratórias e ambos estimulam uma resposta imunitária agressiva e destrutiva que ataca os pulmões dos doentes infetados. Felizmente, o SARS-CoV-2 é muito menos letal, no entanto, a propagação ocorre por via de pessoas contagiadas, mas dias antes de apresentarem os primeiros sintomas (e podem mesmo não vir a desenvolver qualquer sintoma). Ou seja, as pessoas contagiadas tornam-se veículos de transmissão silenciosos deste novo vírus. Por esta razão, o SARS-CoV-2 espalhou-se pelo

Mundo bastante tempo antes de as autoridades de saúde pública perceberem que estávamos perante uma catástrofe à escala mundial. Daí não ter sido possível travar a sua propagação com as mesmas estratégias utilizadas há quase 20 anos.

Neste caso, observámos taxas de controlo de disseminação da infeção diferentes em função da estratégia e da ação de cada governo. Se por um lado, países que já haviam sofrido com a SARS e com a MERS, como a Coreia do Sul, implementaram medidas decisivas logo em janeiro de 2020, e com isso conseguiram uma taxa de mortes por cada milhão de infetados que os coloca em 132º lugar (411 mortes por milhão de habitantes), por outro lado, países como os EUA ocupam o 18º lugar (com mais de 3.000 mortes por milhão de habitantes). E note-se que ambos os países registaram os primeiros casos na mesma altura. No entanto, os EUA não realizaram quaisquer testes, decidiram concentrar a sua atenção nos viajantes vindos apenas da China e a Administração Trump decidiu apenas proibir as viagens para a China, numa altura em que o vírus já se encontrava a circular em vários países do Mundo (Nova Iorque recebeu a maioria do SARS-CoV-2 da Europa). Já a Coreia do Sul, naturalmente pela experiência que teve com os surtos de coronavírus de 2002 e 2012, reconheceu cedo a potencial perigosidade do novo coronavírus, preparou-se antecipadamente com equipamento de proteção individual para os seus profissionais de saúde e implementou rapidamente medidas de prevenção e de controlo decisivas para se conseguir controlar melhor o número de mortes.

Há que reconhecer que temos várias lições a tirar desta pandemia (para nosso bem). Em primeiro lugar, devemos ser capazes de reconhecer que a “história voltará a repetir-se” e que tal não acontecerá apenas com coronavírus. Estes são apenas um grupo de vírus que conseguem evoluir em reservatórios animais e, de vez em quando, desenvolver doenças em seres humanos.

Em segundo lugar, para melhor controlarmos esta evolução, há que vigiar os vírus, os animais, as interações entre si e destes com o Homem, na tentativa de os podermos travar antes destes serem capazes de atravessar a barreira para a nossa espécie.

Em terceiro lugar, reconhecermos que este processo de emergência de novas doenças infecciosas parece estar a aumentar, basta para isso, observarmos com alguma atenção alguns exemplos deste último século: VIH, SARS-CoV, Ébola, Zika e SARS-CoV-2.

Complementarmente, percebermos que, apesar dos avanços extraordinários da medicina, da ciência e da tecnologia, não devemos facilitar perante as doenças infecciosas como ameaça que são, e ter presente que os vírus são altamente mutáveis (e/ou recombináveis), e nós, seres humanos, estamos continuamente a ajudá-los a espalhar-se e a ocupar novos nichos ecológicos. Nós, seres humanos, ajudamos a criar condições para uma “tempestade perfeita”.

O que já sabemos e devemos integrar

O aumento da urbanização, com a concentração de grandes quantidades de pessoas em espaços pequenos e, muitas vezes, sem as condições de higiene adequadas, como atualmente observamos na América do Sul, em África e na Ásia, a formação de megacidades e o aumento da globalização, com o acelerado crescimento da ligação global entre países através das viagens internacionais, são fatores determinantes no estudo da microbiologia em geral e no estudo da virosfera, em particular, porque criam condições ideais para a evolução e rápida disseminação de diversos microrganismos.

A EcoHealth Alliance é uma organização global sem fins lucrativos de saúde ambiental dedicada a proteger a vida selvagem e a saúde pública do aparecimento de doenças. Através de um método multidisciplinar, a EcoHealth Alliance trabalha com governos, cientistas locais e políticos de todo o Mundo para resolver desafios de saúde causados por mudanças globais e interações Homem-animal, sensibilizando para a necessidade de implementar mudanças críticas no terreno para uma melhor previsão e mais eficaz prevenção de doenças infecciosas, para salvar ecossistemas, prever e prevenir pandemias. A EcoHealth Alliance concluiu que o risco de emergência de doenças infecciosas é «elevado em regiões de florestas tropicais de grande biodiversidade de mamíferos e que estão a sofrer mudanças antropogénicas na utilização da terra com práticas agrícolas». Quer isto dizer que outro fator que se está a mostrar determinante é o modo como a Revolução Pecuária está a tentar responder ao aumento da procura de novas fontes de proteína animal em países como a China, muito industrializados, o que provoca um aumento da pressão sobre *habitats* animais (considerados remotos) e em que residem inúmeros microrganismos, muitos ainda desconhecidos, como os coronavírus.

De onde se conclui com simplicidade que as doenças infecciosas têm causas ambientais mais amplas do que aquelas com que nos deparamos quando a nossa análise incide apenas nos microrganismos e nas doenças que provocam. O nosso conhecimento será sempre incompleto e limitado se não tivermos em consideração outros fatores que regulam o aparecimento dos agentes patogénicos e a sua propagação. Fatores ecológicos, imunológicos, sociológicos, comportamentais, culturais, históricos, sociais e económicos.

O Zika era, em 2015, considerado um vírus de RNA que provocava uma inofensiva doença que se transmitia através da picada do mosquito. O Ébola, outro vírus de RNA, foi um ano antes considerado como estando confinado a zonas florestais remotas da África Central. O SARS foi, em 2002, considerado uma gripe aviária.

Jamais se podia imaginar que o Zika iria afetar em 2 anos mais de 2.650 crianças no Nordeste do Brasil, com consequências trágicas para os bebés e para as suas famílias; ou que o Ébola iria dar origem a um epidemia em grandes cidades da Libéria, da Serra Leoa e, ainda menos, que iria ameaçar a Europa e os EUA; ou que o SARS era consequência de um coronavírus que nada tinha a ver com o vírus da gripe e que, ao passar para um hóspede de um dos maiores hotéis de Hong Kong, daria origem a um surto transfronteiriço de uma doença respiratória tão grave.

Ainda assim, apesar de toda esta experiência acumulada e recente, continuamos a surpreender-nos quando assistimos ao aparecimento de algumas emergências que não só não conseguimos antecipar, como foram incorretamente diagnosticadas.

Com algum humor e esperança no futuro...

Não sendo possível controlar todas as variáveis (históricas, económicas, sociais, ecológicas, comportamentais e outras), deve ser de senso comum que a medicina não tem atribuído o devido valor à medicina comparada. Talvez fosse vantajoso que no ensino médico esta problemática passasse a ser abordada e que a área da saúde pública passasse a incluir investigadores destas áreas.

Ainda que com a OMS a pesquisar, a verificar e a testar mutações regularmente, à procura de informações sobre surtos de doenças menos vulgares que se possam tornar na próxima pandemia, a sociedade contemporânea tende a pensar que a maioria dos seus problemas de saúde

não tem solução por culpa dos médicos e, em boa verdade, teria grande dificuldade em lidar com uma gripe semelhante à de 1918.

Mais ou menos conhecida, cada uma das doenças aqui descritas ilustra bem como o conhecimento médico e científico herdado pode ser facilmente perturbado pelo aparecimento de novos agentes patogênicos e como, na ausência de conhecimento laboratorial, de vacinas e de medicamentos eficazes, estas epidemias/pandemias têm a capacidade de gerar medo, alguma confusão e desinformação. Condicionantes que em nada contribuem para a nossa melhor preparação para o futuro.

Os vírus são tão essenciais para a evolução da vida na Terra, como são promotores de um certo caos sobre milhões de pessoas. O vírus da varíola é uma das poucas doenças erradicadas do planeta, foi também o vírus mais mortífero que conhecemos até hoje. Igualmente desafiantes, vírus como o Ébola, o *Influenza* e o SARS-CoV-2 continuam a representar enormes ameaças globais para a Humanidade. Daí que, toda e qualquer compreensão destas entidades nos ajude a uma melhor preparação com vista à prevenção futura de surtos epidêmicos e de pandemias.

Citando Albert Camus:

Os flagelos, na verdade, são uma coisa comum, mas é difícil acreditar neles quando se abatem sobre nós. Houve no mundo igual número de pestes e de guerras. E, contudo, as pestes, assim como as guerras, encontram sempre as pessoas igualmente desprevenidas. Rieux estava desprevenido como o estiveram os seus concidadãos, e por isso é necessário compreender as suas hesitações. É por isso que é preciso compreender também que ele se dividisse entre a dúvida e a confiança. Quando rebenta uma guerra, as pessoas dizem: “Não pode durar muito, seria estúpido.” E, sem dúvida, uma guerra é muito estúpida, mas isso não a impede de durar. A estupidez insiste sempre, e compreendê-la-famos se não pensássemos sempre em nós. Os nossos concidadãos, a esse respeito, eram como toda a gente: pensavam em si próprios. Por outras palavras, eram humanistas: não acreditavam nos flagelos. O flagelo não está à medida do homem; diz-se então que o flagelo é irreal, que é um mau sonho que vai passar. Ele, porém, não passa, e, de mau sonho em mau sonho, são os homens que passam, e os humanistas em primeiro lugar, pois não tomaram as suas precauções. Os nossos concidadãos não eram mais culpados do que os outros. Apenas se esqueciam de ser modestos e pensavam que tudo ainda era possível para eles, o que pressupunha que os flagelos eram impossíveis. Continuavam a fazer negócios, preparavam viagens e tinham opiniões. Como poderiam ter pensado na peste, que suprime o futuro, as viagens e as discussões?

Julgavam-se livres, e nunca alguém será livre enquanto existirem flagelos. — Albert Camus, *A Peste*, 1947.

Num mundo cada vez mais globalizado, «as pestilências podem ser imprevisíveis, mas não de ser sempre recorrentes». A história, a economia, a ecologia, a sociologia são algumas das áreas que devem ser incluídas no estudo dos vírus, a par da medicina e da microbiologia, porque as epidemias e as pandemias analisadas até hoje mostram-nos o contributo relevante de diferentes fatores no aparecimento, prevalência e na gravidade das doenças. Ao mesmo tempo, a classe política dirigente deve ser capacitada com evidências objetivas para agir em conformidade e em tempo útil.

E, portanto, uma forma de prevenirmos um elevado número de mortes será com mais investigação, com maior pluridisciplinaridade, para compreendermos e prevermos quais as mutações mais prováveis de acontecer nos vírus mais prevalentes, monitorizando especialmente áreas de enorme densidade populacional e, quando possível, promovendo, eficaz e atempadamente, campanhas globais de vacinação.

Resta-nos esperar que ao sabermos reagir mais cedo, mais rapidamente e de forma mais eficaz, consigamos poupar o maior número de vidas humanas possível, com a consciência de que: «Ninguém está a salvo, enquanto não estivermos todos a salvo.», lúcido alerta dado por Tedros Ghebreyesus (Diretor da OMS).

Termino como comecei, com uma citação, esta de Padre António Vieira, que assim concluiu uma de suas cartas ao Rei de Portugal: «Perdoe-me Vossa Alteza a extensão desta carta, mas é que não tive tempo de fazer uma menor». E não é ironia. É de facto mais difícil expressar resumidamente um conjunto de ideias do que expô-las sem a preocupação de ser breve.

Referências bibliográficas

- Andiman, W. A. (2018), *Animal Viruses and Humans, a Narrow Divide: How Lethal Zoonotic Viruses Spill Over and Threaten Us*, Paul Dry Books; 1ª edição, EUA.
- Camus, A. (2002) *A Peste*, Editora Livros do Brasil, 1ª edição, Portugal.
- Daolin Tang, D., Comish, P. e Kang, R. (2020), “The hallmarks of COVID-19 disease”, *PLoS Pathogens*, *PLoS Pathog* 16: e1008536, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536> (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244094/pdf/ppat.1008536.pdf>).

- Hayward, A. (2017), “Origin of the retroviruses: When, where, and how?”, *Current Opinion in Virology*, vol. 25, pp. 23-27.
<https://www.britannica.com/place/Guangdong>, consultado em abril de 2022.
<https://www.cshlpress.com/pdf/sample/2020/influenza/InfluenzaChap.pdf>, consultado em abril de 2022.
<https://www.ecohealthalliance.org>, consultado em abril de 2022.
<https://www.icao.int/sustainability/Pages/Air-Traffic-Monitor.aspx>, consultado em Abril de 2022.
<https://www.macrotrends.net/cities/20517/guangzhou-guangdong/population>, consultado em abril de 2022.
<https://www.macrotrends.net/cities/20712/wuhan/population>, consultado em abril de 2022.
<https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>, consultado em abril de 2022.
<https://winstonchurchill.org/resources/quotes/>, consultado em abril de 2022.
 Oldstone, M. B. A. (2020), *Viruses, Plagues, and History: Past, Present, and Future*, Oxford University Press, 2ª edição, UK.
 Padre António Vieira (2013), *Obras Completas* — Volume I, Círculo de Leitores, Lisboa, Portugal.
 Punt, J., Stranford, S., Jones, P. e Owen, J. A. (2018), *Kuby Immunology*, MACMILLAN, 8.ª edição, EUA.
 Roossinck, M. J. (2016), *Virus: An Illustrated Guide to 101 Incredible Microbes*, Princeton University Press, 1.ª edição, EUA.
 Smith, I. e Wang, L. (2013), “Bats and their virome: an important source of emerging viruses capable of infecting humans”, *Current Opinion in Virology*, vol. 3, pp. 84-91.