



Data: 01.05.2020

Título: O que a ciência já descobriu sobre a Covid-19. E o que, afinal, estava errado

Pub:

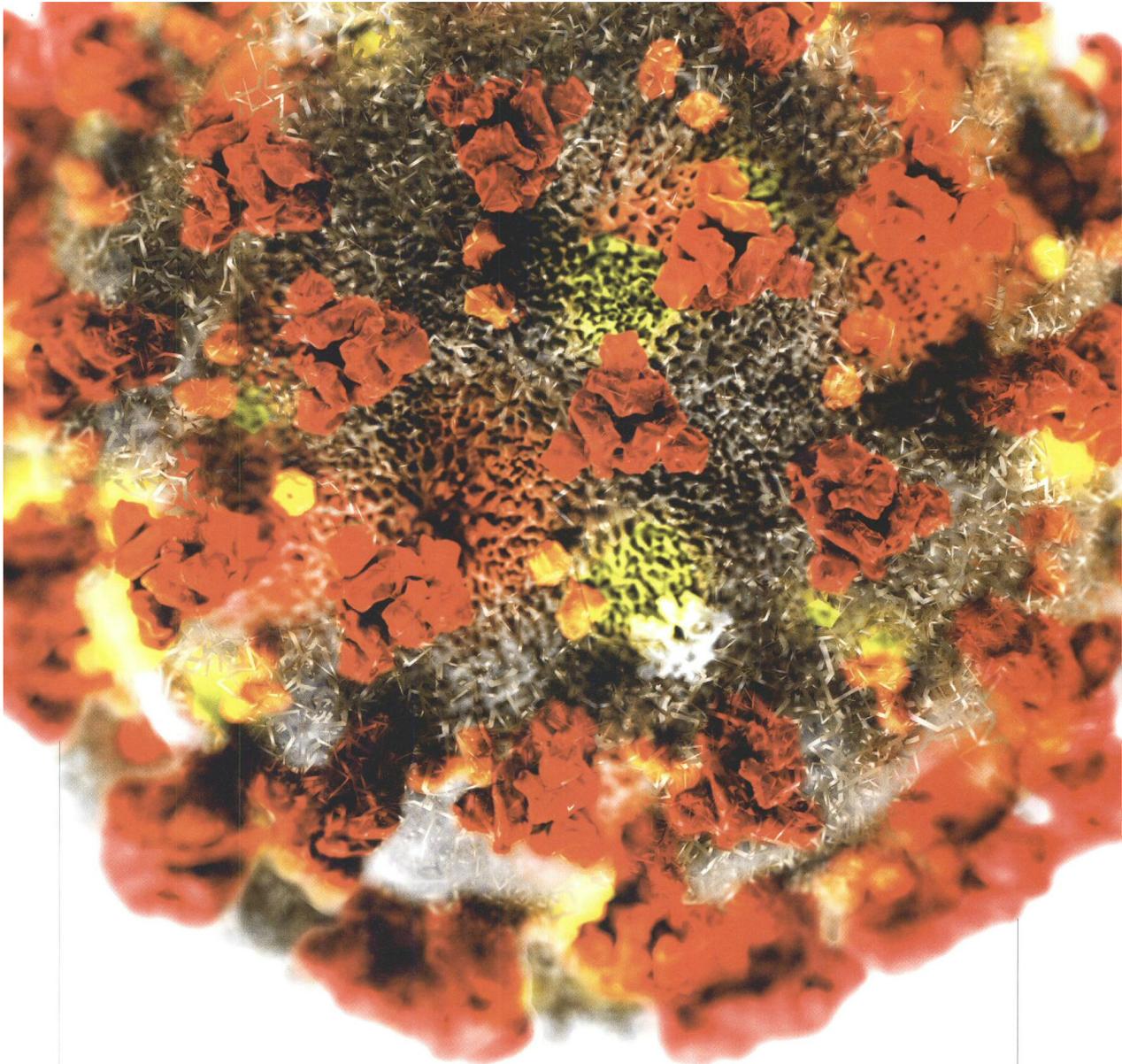
ESPECIAL ANIVERSÁRIO  
**OBSERVADOR**

**QuickCom**  
comunicação integrada

Tipo: Revista Especializada Anuário

Secção: Nacional

Pág: 28;29;30;31



# O que a ciência já descobriu sobre a Covid-19. E o que, afinal, estava errado

TEXTO

**Marta Leite Ferreira**

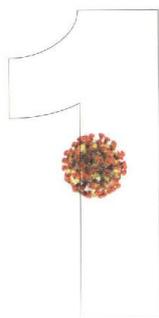
Área: 3698cm² / 119%

FOTO

Cores: 4 Cores

ID: 6862866

# Nunca a comunidade científica se tinha mobilizado tanto para deslindar um mistério. Eis um resumo do que já sabemos sobre este coronavírus, o que ainda nos falta saber e os equívocos que surgiram pelo caminho.



a resposta, é preciso considerar a capacidade do sistema de saúde de cada país e de que forma é que as medidas de contenção foram mais ou menos respeitadas, por exemplo. Mas poderá ser também uma questão genética ou ambiental? São perguntas em aberto.

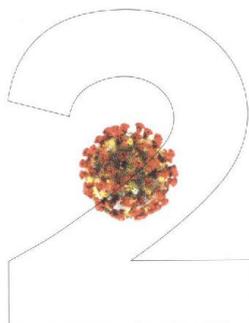
Cada um desses bocados vai ter uma função diferente. Um dos primeiros pedaços a ser produzido é uma enzima cuja função é copiar várias vezes o ARN viral. Mais tarde, outro pedaço terá a função de produzir as proteínas que formam o invólucro dos novos vírus. A seguir, as novas cadeias de ARN ligam-se a estes novos invólucros proteicos. Quando o processo termina, a célula é destruída e as novas partículas virais são libertadas para infetar outras células.

## QUÃO INFECCIOSO É O VÍRUS?

**O QUE SE SABIA ANTES.** Quando os primeiros casos reportados de complicações respiratórias foram registados na China no final de 2019, todos pareciam estar relacionados com um mercado que vendia animais vivos em Wuhan. O mercado foi encerrado a 1 de janeiro, mas o número de novos doentes não diminuiu. Pelo contrário: apesar das medidas de restrição, o novo coronavírus galgou fronteiras e está agora presente em quase todos os países do mundo.

**O QUE SE SABE AGORA.** “Quando o problema se tornou público, mas a doença estava confinada à China, tínhamos alguma compreensão de que esta doença seria altamente contagiosa”, explica Jocelyne Demengeot, investigadora na área da imunologia no Instituto Gulbenkian da Ciência. Contudo, era ainda uma informação “um pouco abstrata”. Só quando a doença começou a ser registada “país atrás de país” é que a sua gravidade se tornou mais clara. Portugal beneficiou do facto de estar no fim da Europa para se preparar para a entrada do vírus no país e aprender a controlar a epidemia. “Sabemos agora, e talvez tenhamos sabido tarde”, afirma Jocelyne, “o quão massiva pode ser a transmissão do vírus”.

**O QUE FALTA SABER.** O que agora importa compreender é o porquê de o novo coronavírus ter taxas de transmissibilidade diferentes de país para país, mesmo entre aqueles com condições económicas e sociais comparáveis. Para descobrir



## COMO É QUE O VÍRUS INFETA OS HUMANOS?

**O QUE SE SABIA ANTES.** A forma como o vírus infeta as células também só se tornou clara há pouco tempo, quando se descobriu como é que o SARS-CoV-2 age ao entrar no organismo. “É um aspeto importante porque a identificação do recetor nas células que ele infeta pode representar um alvo terapêutico”, explica Celso Cunha, virologista do Instituto de Higiene e Medicina Tropical.

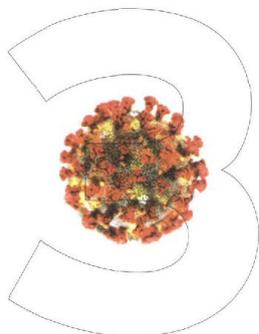
As proteínas, incluindo as que existem na superfícies do vírus e na membrana das nossas células, são feitas de blocos, os aminoácidos. Quando se unem, sofrem alterações na sua configuração para se encaixarem. “O vírus funde-se com a membrana celular e entra para dentro da célula, como se fosse engolido”, descreve o virologista.

Uma vez na célula, o vírus utiliza uma estrutura, os ribossomas, para ler a informação genética do vírus e produzir proteínas virais. Primeiro, a cápsula que envolve o vírus “é digerida dentro da célula para libertar o ARN”, explica Celso Cunha. Essa informação genética é lida nos ribossomas, levando à produção de uma grande proteína, que depois é cortada aos bocados.

**O QUE SE SABE AGORA.** Este processo é semelhante para todos os outros coronavírus, isto é, comprovou-se que o *modus operandi* do SARS-CoV-2 não era muito diferente do que tinha sido observado aquando da epidemia da SARS. Mas havia uma diferença preponderante: percebeu-se que havia uma maior compatibilidade entre os aminoácidos que compõem estas proteínas do que havia no primeiro SARS, o que pode justificar a facilidade com que o novo coronavírus se espalha e como começou a infetar humanos.

**O QUE FALTA SABER.** Mas que alterações são essas? Esse foi um dos motivos que levou Diana Lousa, química do Instituto de Tecnologia Química e Biológica, a explorar a proteína que o novo coronavírus utiliza para entrar na célula. Ao Observador, a investigadora contou que está a utilizar técnicas de biologia computacional e *machine learning* para simular o momento em que o vírus e a célula contactam pela primeira vez e o organismo fica infetado: “Apesar de já conhecermos a estrutura da proteína S, que o vírus usa para entrar nas células, não a conseguimos ver em ação, a interagir com as nossas células. O principal método que usamos é fazer simulações para ver com um detalhe muito grande e realista a forma como ela se comporta”, começa por explicar.

Um dos objetivos desta abordagem é perceber “quais são as regiões que interagem com as nossas células e que podem ser alvo de inibidores”. Além disso, pode aprimorar os testes de diagnóstico. Neste momento, o teste que verifica se alguém está ou não infetado pelo novo coronavírus funciona ao detetar o ARN do vírus. Mas os testes serológicos de que se tem falado nos últimos tempos funcionam ao identificar anticorpos contra o coronavírus no sangue da pessoa.



### **PORQUE É QUE ALGUMAS PESSOAS NÃO APRESENTAM SINTOMAS?**

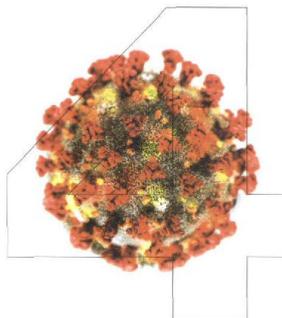
**O QUE SE SABE AGORA.** Uma informação importante que temos agora, mas ignorávamos no início da pandemia, está relacionada com o que acontece desde a infeção até à doença: “Nos últimos dias temos percebido que a Covid-19 é muito heterogénea, ou seja, afeta as pessoas de forma diferente - umas ficam mais afetadas do que outras”, sublinha Jocelyne Demengeot. Mais do que isso: “Descobrimos que algumas pessoas são assintomáticas mas continuam a transmitir o vírus, uma coisa que não sabíamos no início da pandemia.”

O facto de haver quem não mostrasse sintomas da Covid-19 mas transmitisse o vírus aos outros preocupou as autoridades de saúde. Em fevereiro, apesar de esclarecer que a maior parte dos casos reportados até àquele momento terem ligações com outras pessoas doentes, a OMS admitiu estar preocupada com o papel dos infetados assintomáticos na propagação do vírus: “Ainda precisamos de saber mais sobre como os possivelmente assintomáticos estão a transportar o vírus e a infetar pessoas noutros países, sem que haja um vínculo direto à origem.”

**O QUE FALTA SABER.** Dois meses após as declarações da OMS, a dúvida persiste. Mas Jocelyne Demengeot e Isabel Gordo, investigadora na área de biologia evolutiva no Instituto Gulbenkian da Ciência, estão a procurar respostas na genética. A equipa está a recolher amostras de sangue de pessoas que testaram positivo para o novo coronavírus para sequenciar o genoma do vírus.

“Ele vai-se alterando geneticamente. Isto é normal em qualquer vírus. O que estamos a tentar perceber é quantas mutações é que o vírus está a acumular no tempo e onde é que essas alterações estão a ocorrer”, esclarece Isabel Gordo. “A informação genética do vírus tem regiões

relacionadas com a forma como ele se replica, outras com a coroa que faz com que o vírus se ligue às células. Dentro das várias mudanças, as mais importantes são relacionadas com essa ligação porque as alterações nessa região podem tornar o vírus mais ou menos infeccioso.”



### **PORQUE É QUE ALGUMAS PESSOAS MORREM?**

**O QUE JÁ SE SABIA.** Normalmente, o sistema imunológico deteta invasores através de recetores que reconhecem aquilo a que os cientistas chamam “padrões moleculares associados a agentes patogénicos”. É o que nos descreve Manuel Vilanova, imunologista do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar: “No caso deste vírus, não se sabe muito acerca dessa sua deteção, mas o próprio ARN pode ser um alvo de alerta para o sistema imunitário.”

Normalmente, são os macrófagos ou as células dendríticas - células do sistema imunitário inato - a fazer essa deteção. Quando isso acontece, “o organismo produz mediadores imunológicos, como as citocinas, que fazem a comunicação com outras células do sistema imunitário, orientando-as para a atividade que devem exercer”, prossegue o imunologista. Os macrófagos engolem os invasores, destroem-nos e usam fragmentos para recrutar outras células - os linfócitos, que têm uma capacidade de reconhecer esses fragmentos e dar uma resposta específica para aquele invasor.

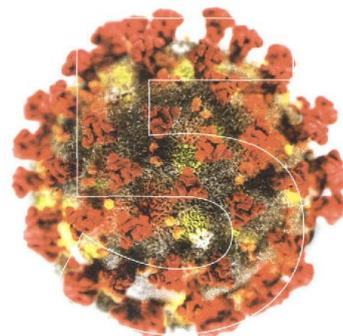
No caso de uma infeção por um vírus, há um grupo de células especialmente importante: as TCD8. Essas células “podem adquirir função citotóxica, ou seja, podem matar as células infetadas pelos vírus”. Entretanto, os linfócitos-B produzem os anticorpos contra o vírus. E os linfócitos-T reguladores entram em ação com o objetivo de controlar o excesso de inflamação.

**O QUE SE SABE AGORA.** Este é um mecanismo normal em qualquer infeção, alerta Luís Graça, imunologista do Instituto

de Medicina Molecular, que recorda um artigo publicado na *Nature Medicine* em que um grupo de investigadores australianos descreveu a resposta imune desencadeada por uma infeção pelo novo coronavírus e chegou a uma conclusão muito simples: o corpo reage ao SARS-CoV-2 como reage a qualquer outra infeção por um coronavírus. “Parece de livro de texto. É idêntica a outra infeção viral normal”, conta.

No entanto, veio a descobrir-se que os doentes que entram num estado clínico mais grave e que chegam a morrer sofrem uma desregulação no sistema imunitário: “Há um excesso de produção de fatores que contribuem para a inflamação. Entra-se numa tempestade de citocinas que desencadeia um quadro muito grave, em que grande parte do problema não é a lesão que o vírus está a causar diretamente, mas sim esta inflamação que é causada pelo sistema imunitário”, adianta Luís Graça.

É isso que nos explica Manuel Vilanova. É que, apesar de os linfócitos-T reguladores serem importantes no controlo do excesso de inflamação que as infeções por vezes causam, outras células podem ter o efeito contrário: “Em alguns pacientes, parece haver um excesso de atividade do sistema imunitológico. Ou seja, aqueles mediadores que normalmente, em dose contida, ajudam na resposta, criam um excesso de inflamação. Isso compromete algumas funções essenciais do organismo.”



### **DE ONDE VEIO O VÍRUS?**

**O QUE SE PENSAVA.** Segundo Pedro Simas, virologista do Instituto de Medicina Molecular, o surgimento de um novo vírus em circulação entre humanos, embora seja um fenómeno raro, não é estranho. Mas no caso do novo coronavírus, a origem do vírus sempre pareceu evidente: o mais provável é que o SARS-CoV-2 tivesse passado de uma espécie de morcego para o humano após sofrer uma mutação que nos tornou mais vulneráveis a uma infeção por este agente patogénico. Era uma

Área: 3698cm² / 119%

FOTO

Cores: 4 Cores

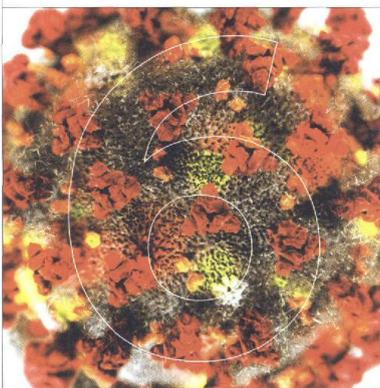
ID: 6662866

explicação plausível, não só porque “os morcegos são os hospedeiros naturais dos coronavírus”, como porque havia animais destes à venda no mercado em Wuhan onde os primeiros casos de infeção foram detetados.

Ainda assim, numa fase inicial da pandemia, julgava-se que o vírus não tinha saltado diretamente dos morcegos para os humanos. Dizia-se que o SARS-CoV-2 tinha sofrido uma alteração genética que lhe permitiu passar para uma espécie de cobras que faz parte da alimentação em alguns países asiáticos e que daí tinha passado para os humanos. Depois, surgiu a ideia de que tinha passado dos morcegos para os pangolins antes de ter entrado em contacto com pessoas.

**O QUE SE SABE AGORA.** Neste momento, e graças aos estudos que têm sido conduzidos em torno do genoma do agente patogénico, sabe-se que o novo coronavírus não terá passado por um animal intermediário quando saltou de uma espécie de morcegos para os humanos. É isso que explica Celso Cunha: “Os vírus com ARN são muitos propensos a sofrer mutações. Quando se replica, algumas cópias podem ter sofrido uma mutação que alterou as proteínas na sua superfície e os tornou capazes de infetar as células de outra espécie.”

Ou seja, a ideia de que haveria uma espécie intermediária foi abandonada: “Hoje em dia sabemos que isso dificilmente terá acontecido. O vírus inicial que começou a pandemia na China tinha um genoma 95% semelhante ao vírus detetado no morcego. Se tivesse passado por outra espécie antes, essa percentagem era inferior”, conclui Celso Cunha.



### QUE IMPACTO TÊM AS MUTAÇÕES QUE O VÍRUS SOFRE?

**O QUE JÁ SE SABIA.** O SARS-CoV-2 está a mudar, mas isso já se esperava. Os vírus cuja informação genética está guardada

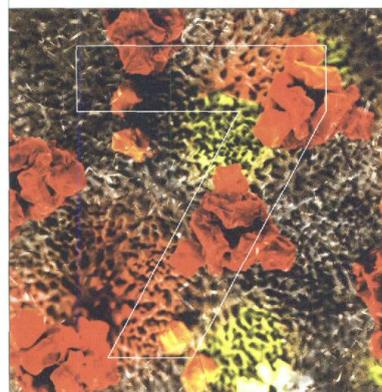
numa molécula de ARN sofrem mutações com muita facilidade. É assim porque o ácido ribonucleico “é uma molécula quimicamente instável”, descreve Miguel Castanho, líder do grupo de bioquímica física de fármacos no Instituto de Medicina Molecular. “Nas nossas células, é o ADN - ácido desoxirribonucleico - como molécula que assegura o património genético e a passagem dele de uma geração para outra. A diferença para o ARN - ácido ribonucleico - é um átomo de oxigénio e outro de hidrogénio. É um detalhe que torna a molécula a ARN muito instável e, por isso, mais suscetível de sofrer mutações.”

Ora, a parte do ARN que sintetiza o espigão que o vírus tem à superfície para se ligar a um recetor nas células (ACE2) é composto por 1200 aminoácidos - os tijolos que compõem as proteínas. Podia pensar-se que a alteração de apenas um desses aminoácidos não faria diferença. No entanto, “as pequenas alterações, se forem em locais críticos, podem ter efeitos muito pronunciados”: “A alteração de um aminoácido por outro causa maiores ou menores alterações estruturais consoante esse novo aminoácido é mais ou menos diferente do que o anterior”, prossegue Miguel Castanho.

**O QUE SE SABE AGORA.** Entre todas as mutações reportadas nos genomas dos coronavírus, uma delas parece ser importante para a evolução da pandemia. Ocorreu na posição 614 do gene S, referente à proteína na superfície do vírus que se liga aos recetores das nossas células. Essa mutação “está em mais de metade dos vírus recolhidos em Portugal, ou seja, está numa frequência muito elevada”, revela Isabel Gordo, líder do grupo de biologia evolutiva do Instituto Gulbenkian de Ciência.

**O QUE FALTA SABER.** Não se sabe porque é que esta variante do vírus surgiu. “Os investigadores argumentam que aconteceu porque deu alguma vantagem ao vírus, mas é possível que a mutação tenha sido espalhada ao acaso”, explica Diana Lousa, que está a trabalhar com Miguel Castanho para compreender a interação entre a proteína S e o recetor ACE2.

Também não se sabe que vantagem será essa, embora haja desconfianças: a mutação ocorreu numa região da proteína S que se liga ao recetor das nossas células, funde-se com a membrana e abre um poro por onde o material genético vai passar. Segundo Diana Lousa, “se houver uma vantagem neste processo, ou seja, se se conseguir ligar melhor ao recetor, se conseguir mudar de forma mais facilmente ou se conseguir fugir melhor ao nosso sistema imunitário, pode contribuir para que o vírus se torne mais infeccioso”.



### A GRANDE DÚVIDA: QUEM RECUPERA FICA IMUNE?

A resposta curta: não se sabe. Num grande número de casos, nomeadamente nos casos de infeções virais, a imunidade depende de anticorpos - o tal exército recrutado pelo sistema imunológico para se ligar às proteínas do agente patogénico e neutralizá-lo. No caso do SARS-CoV-2, acredita-se que os anticorpos se liguem às protuberâncias na superfície do vírus que servem como chave para entrar nas nossas células.

Em alguns vírus, essa resposta imunológica permanece até ao fim da vida. Mas, no caso do SARS-CoV-2, a resposta imunitária do organismo não será tão vigorosa como a provocada pelo vírus do sarampo. E, portanto, “por aquilo que sabemos de outros coronavírus, é provável que a imunidade não seja para toda a vida”, explica Luís Graça. No entanto, não é preciso haver essa imunidade para que o corpo consiga responder a uma segunda infeção: “Nas segundas infeções, o corpo pode produzir novamente anticorpos. Ou seja, reforçar o sistema imunitário.”

De acordo com Manuel Vilanova, podemos dizer que alguém está imune quando “se ficou protegido de desenvolver uma doença com um contacto posterior ao agente infeccioso”. Parece simples, mas não é: “Podemos desenvolver anticorpos que vão ser detetados num teste serológico. Mas continuamos sem saber se eles conferem, de facto, imunidade. E também não sabemos quanto tempo é que essa imunidade pode durar.”

Ainda assim, estão a ser testados tratamentos com plasma de doentes recuperados em pacientes em estado crítico. Segundo Pedro Madureira, investigador do i3s, “as pessoas que recuperaram da infeção vão ter no plasma muitos anticorpos contra o novo coronavírus”. Ao entrarem na corrente sanguínea, os anticorpos “vão reconhecer as moléculas na sua superfície, revesti-lo e, assim, impedir que ele consiga ligar-se às proteínas na superfície das nossas células.”