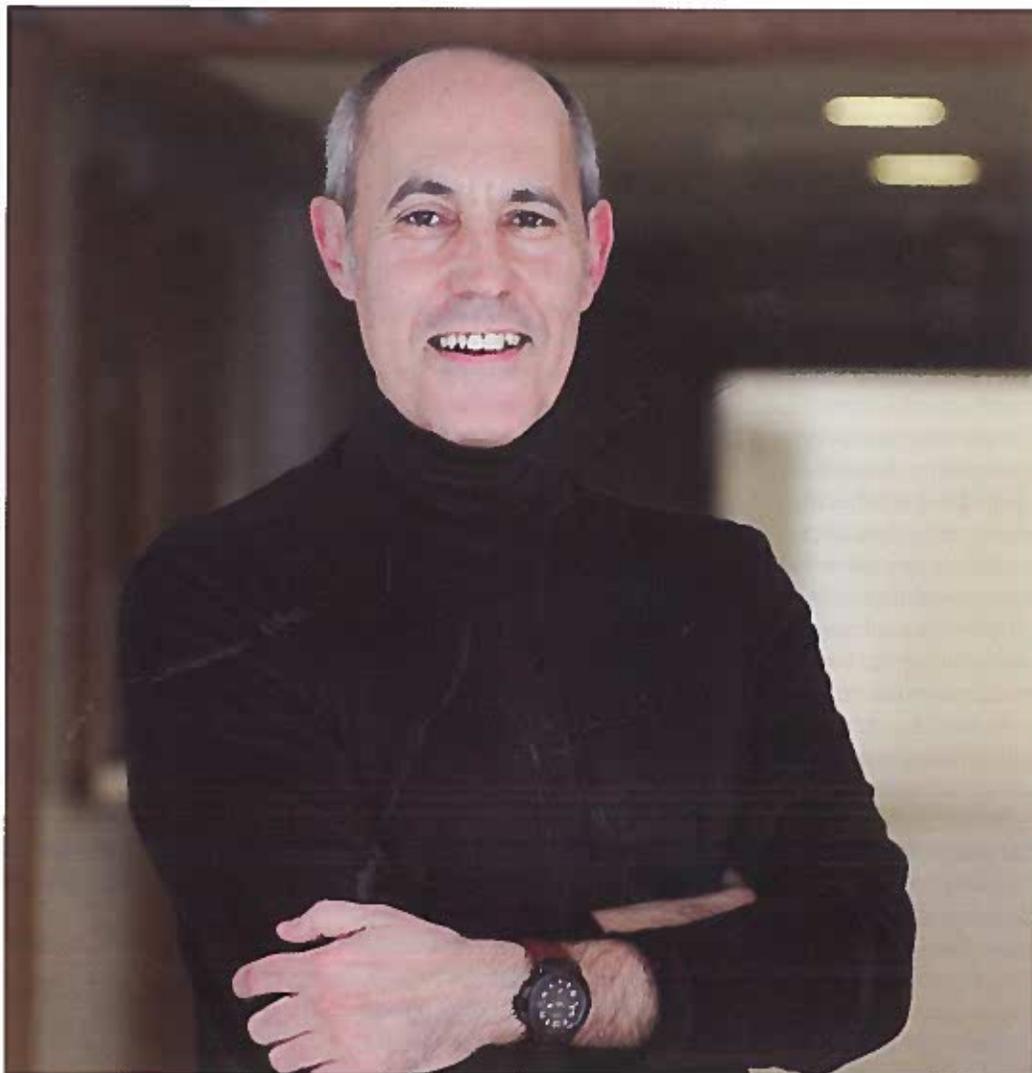


PROF. DOUTOR
JOSÉ MIGUEL
AZEVEDO PEREIRA
PROFESSOR
DE VIROLOGIA
E INVESTIGADOR
PRINCIPAL
DA HOST-PATHOGEN
INTERACÇON UNIT
DO IMED.ULISBOA
DA FFUL



“

“PREDOMINÂNCIA DA TRANSMISSÃO POR PICADA DE ARTRÓPODE CRIA CONDIÇÕES PARA QUE HAJA UMA RÁPIDA DIFUSÃO DO AGENTE VIRAL” INFEÇÕES POR VÍRUS ZIKA E OUTROS ARBOVÍRUS

PERANTE OS MAIS RECENTES CASOS DE EMERGÊNCIA DE INFEÇÕES VIRAIS NA POPULAÇÃO HUMANA, NOMEADAMENTE O ZIKA, A REVISTA FARMACÊUTICO NEWS ENTREVISTOU O PROF. DOUTOR JOSÉ MIGUEL AZEVEDO PEREIRA PARA NOS ESCLARECER SOBRE ESTES SURTOS E COMO PODEM OS INVESTIGADORES E ENTIDADES RESPONDER A ESTES CASOS DE SAÚDE PÚBLICA. O PROFESSOR DE VIROLOGIA E INVESTIGADOR PRINCIPAL DA HOST-PATHOGEN INTERACÇON UNIT DO IMED.ULISBOA DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA, ESCLARECE AQUI OS DIFERENTES FATORES IMPLICADOS NESTAS INFEÇÕES.

Farmacêutico News (FN) | Algumas infecções virais têm vindo a emergir recentemente na população humana, como as causadas pelos vírus Zika, Dengue e Chikungunya. Começava por lhe perguntar: o que se entende por infecção viral emergente?

Prof. Doutor José Miguel Azevedo Pereira (JMAP) | De acordo com Lederberg, um dos especialistas em doenças emergentes, definem-se como doenças infecciosas emergentes, aquelas cuja incidência na espécie humana aumentou nas últimas décadas ou que potencialmente podem aumentar essa incidência no curto prazo. Esta emergência pode ser devida à disseminação de um novo agente, ao reconhecimento de uma infecção que até então não tinha sido detetada ou à constatação que uma doença já conhecida tem uma origem infecciosa (viral no caso das infecções virais emergentes). Podemos também incluir neste conceito o reaparecimento (reemergência) de uma infecção já conhecida, a qual aumenta de incidência após um período em que essa incidência tenha diminuído.

Em geral as doenças virais emergentes têm uma origem zoonótica. Os dados apontam para que cerca de 80% dessas infecções sejam devidas a vírus que infetam os animais e que podem ser transmitidos ao Homem (definição de infecções de origem zoonótica). Essa transmissão pode ser por contacto direto com o animal infetado ou via vetor, que se infete a partir do animal e transmita o vírus posteriormente ao Homem.

FN | Porque motivos só agora é que estes vírus estão a

emergir e, em alguns casos, de uma forma tão agressiva, na população humana?

JMAP | São inúmeros os fatores. Duma forma resumida devemos ter em conta três níveis de fatores. O nível mais básico resulta da população viral que se replica no seu hospedeiro-padrão, referido aqui como hospedeiro animal a partir da qual a passagem ao hospedeiro humano ocorre, referida aqui como “passagem da barreira de espécie”. O processo de adaptação envolve quase sempre a fixação de mutações que ocorrem no genoma viral por via do processo replicativo do vírus, sendo que as mutações, que ocorrem aquando da replicação do genoma viral, são mais frequentes nos vírus com genoma RNA do que com o genoma DNA.

Estas mutações produzem uma cascata de perturbações nas interações vírus-hospedeiro que se traduzem numa alteração da *fitness* viral ou seja da sua capacidade replicativa. A imprevisibilidade dos efeitos das mutações é reforçada ainda pelo facto das proteínas virais serem quase sempre multifuncionais, pelo que as mutações fixadas podem alterar uma ou várias vias de interação entre o vírus e os componentes das células do hospedeiro. Assim, neste nível, as mutações vão influenciar várias propriedades virais como o tropismo viral (quais as células e tecidos que um determinado vírus é capaz de infetar), a(s) sua(s) via(s) de transmissão, a sua suscetibilidade à resposta inata das células do hospedeiro, os níveis de virémia que atinge, em que líquidos biológicos/compartmentos o vírus se vai acumular e, como



EM GERAL AS DOENÇAS VIRAIS EMERGENTES TÊM UMA ORIGEM ZONÓTICA. OS DADOS APONTAM PARA QUE CERCA DE 80% DESSAS INFEÇÕES SEJAM DEVIDAS A VÍRUS QUE INFETAM OS ANIMAIS E QUE PODEM SER TRANSMITIDOS AO HOMEM

súmula, quais os seus efeitos patogénicos e qual a sua magnitude.

Deste conjunto de fatores irão resultar infecções que podem variar a sua expressão desde inaparentes, assintomáticas, benignas ou graves; ou ainda vírus cuja transmissão é difícil ou fácil.

O segundo nível de fatores resultam dum conjunto de conexões; uma rede de circunstâncias ambientais, ecológicas e sociológicas que afetam a probabilidade de um vírus potencialmente patogénico entrar em contacto com um novo hospedeiro. Um vasto número destes fatores são indeterminados e por isso imprevisível o seu resultado. Um exemplo concreto é a alteração climática traduzida num aumento de temperatura e de humidade numa vasta região



geográfica. Estas alterações podem alterar a flora e a fauna e, como resultado, alterar a distribuição de um hospedeiro animal de um determinado vírus ou de um vetor desse vírus (artrópode, ave, mamífero). No entanto é imprevisível quais os hospedeiros e vetores afetados e de que forma é que o são, uma vez que isso depende dum conjunto de interações ecológicas quase sempre difíceis de prever. Finalmente um nível adicional de fatores intervêm no resultado epidemiológico duma infeção viral depois desta ter emergido. Por exemplo, a síndrome respiratória aguda (SARS) desapareceu meses depois de ter emergido, enquanto que a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) tornou-se numa pandemia que dura há

várias décadas. As diferenças podem advir do padrão das interações vírus-hospedeiro e na capacidade do vírus ser transmitido (e de que forma) de um indivíduo infetado para um indivíduo suscetível. Também aqui, a complexidade destas interações biológicas impede a sua previsão. Por outro, há todo um conjunto adicional de fatores que se relacionam com a capacidade de controlar e conter os casos de infeção, da existência ou não de terapêutica antiviral e, caso estejam envolvidos vetores, a eficácia no controlo da proliferação dos mesmos.

FN | O que distingue estes arbovírus de outros vírus responsáveis por epidemias humanas?

JMAP | Os arbovírus são um grupo heterogéneo de vírus (pertencentes a várias famílias

OS JOGOS OLÍMPICOS DECORRERÃO NOS MESES MAIS FRIOS DO HEMISFÉRIO SUL (AGOSTO E SETEMBRO), PELO QUE É DE PREVER UMA MENOR GRAVIDADE DOS MOSQUITOS QUE TRANSMITEM ESSE AGENTE VIRAL

virais) que têm em comum o facto de serem transmitidas ao Homem via um artrópode hematófago (mosquitos, carraças, etc.). Este artrópode é também responsável pela transmissão inter-humana embora, em alguns casos, a transmissão dentro da população humana possa também ser feita por outras vias (sexual, transfusões e transplantes, etc.). Esta predominância da transmissão por picada de artrópode cria condições para que haja uma rápida difusão do agente viral, desde que o vetor envolvido exista na mesma área geográfica em que os indivíduos infetados habitam.

FN | Que implicações de saúde pública pode ter este surto recente de Zika, particularmente agora que se aproximam os Jogos Olímpicos de Verão no Brasil, com milhares de turistas previstos no país?

JMAP | Sobre este potencial problema convém ter em conta dois fatores que se antagonizam em termos de resultado final. Um tem a ver com a grande densidade de indivíduos numa área geográfica restrita, como será o caso de um evento como os Jogos Olímpicos. Como é óbvio, a maior concentração de pessoas proporciona uma maior probabilidade de transmissão. Além disso

estes indivíduos vêm de várias regiões geográficas, retornando aos seus países de origem no final da sua participação, podendo assim servir de “veículo” de disseminação da infeção para esses países.

Por outro lado, há um outro fator que diminui o risco de transmissão do vírus Zika. Os Jogos Olímpicos decorrerão nos meses mais frios do hemisfério Sul (agosto e setembro), pelo que é de prever uma menor gravidade dos mosquitos que transmitem esse agente viral (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*). Por este motivo a frequência de picadas será previsivelmente menor e por isso o risco de transmissão diminui.

O que se presume que as autoridades brasileiras irão fazer é uma abundante pulverização com inseticidas dos espaços interiores e zonas exteriores contíguas. Conseguirão assim matar uma grande parte dos mosquitos adultos. Isto, juntamente com as campanhas de informação, irá ajudar a adiar o problema e a diminuir a sua expressão.

FN | E quais poderão ser as implicações de saúde pública para Portugal, nomeadamente se ficar comprovado que o mosquito *Aedes albopictus*, existente na Europa do Sul e em Portugal, também pode ser um vetor

da infecção? (para além do *Aedes aegypti*), que não existe na Europa, à exceção da ilha da Madeira)

JMAP | Os riscos para Portugal são semelhantes ao de outros países localizados em regiões temperadas. Existindo o vetor e, em simultâneo, indivíduos infetados, é de prever que possam existir eventos de transmissão, ao contrário da situação atual em que os casos detetados cá são de indivíduos que regressaram de viagens a regiões endémicas.

Importa nestes casos fazer uma vigilância dos vetores para averiguar dois factos: (I) a existência do mosquito no território português e (II) deteção de mosquitos infetados. Por outro lado, é imperioso seguirem-se as normas propostas pelo CDC (<http://www.cdc.gov/zika/>), ECDC (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infectGon/pages/index.aspx) e DGS (<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informaGvas/orientacaon-0012016-de-15012016.aspx>) no sentido de evitar ao máximo a proliferação dos mosquitos e a transmissão da infecção.

FN | Que medidas preventivas podem ser tomadas ao nível da população em geral para prevenir a propagação desta epidemia? E no caso específico de viajantes que regressem de países onde está documentado que existe infecção, que medidas os próprios e as autoridades de saúde devem tomar, e durante quanto tempo?

JMAP | A melhor resposta a esta pergunta é: consultar o seu médico assistente e, entretanto, seguir as normas de prevenção da transmissão que constam

das páginas das entidades que referi anteriormente. Como já foi mencionado, a infecção pelo ZIKV é assintomática e benigna na esmagadora maioria dos casos. Quando surgem sintomas, estes são leves e bem tolerados. As complicações (se na realidade se provar que existem) são extremamente raras (de acordo com os dados atualmente disponíveis). As medidas de prevenção da transmissão devem ser seguidas com particular ênfase no caso de poder ocorrer transmissão a uma mulher grávida ou que pretenda engravidar no curto prazo.

Assim, devido ao possível risco de transmissão por via sexual, o homem deverá ter relações sexuais protegidas (preservativo):

- Durante 8 semanas após o regresso de viagem a zona endémica, se não apresentar sintomas de infecção e a sua parceira sexual não estiver grávida;

- Durante 6 meses após o regresso se teve sintomas ou se lhe foi diagnosticada infecção por ZIKV e a sua parceira sexual não está grávida;

- Durante todo o tempo da gravidez da sua parceira sexual.

Da mesma forma, caso seja dador de sangue, deverá abster-se de dar sangue durante 8 semanas, no caso de não ter tido sintomas da infecção, ou 6 meses no caso de ter tido ou de lhe ter sido diagnosticada infecção por ZIKV.

De notar que estas normas estão em constante atualização pelo que é conveniente que haja um acompanhamento dessa evolução (<http://www.cdc.gov/zika/transmission/sexualtransmission.html>).

FN | O que nos pode dizer das terapêuticas existentes



e em desenvolvimento para o combate a estas infeções e, em particular, para o Zika?

JMAP | A terapêutica para o vírus Zika é atualmente inexistente. Não existe nenhum fármaco descrito que tenha atividade sobre ele. Da mesma forma, não existe terapêutica aprovada para outros arbovírus.

FN | E relativamente ao diagnóstico laboratorial?

JMAP | Esse existe e tem sido usado para confirmar os casos suspeitos de infecção. Baseia-se na deteção de anticorpos e na deteção do ácido nucleico viral (RNA) por técnicas de biologia molecular.

FN | É realista pensar no desenvolvimento de uma vacina para o Zika a curto-médio prazo?

JMAP | Penso que a vacina surgirá dentro de alguns anos. Os ensaios clínicos estão no seu início pelo que demorarão algum tempo até

estarem concluídos. Uma das companhias farmacêuticas (Sanofi Pasteur) anunciou no princípio do mês de fevereiro que iria desenvolver uma vacina para o vírus Zika, prevendo o início dos ensaios clínicos (Fase I) para o outono deste ano. Esta companhia está bem posicionada para o conseguir uma vez que já desenvolveu uma vacina para o vírus Dengue o qual é semelhante em muitos aspetos ao vírus Zika: pertencem à mesma família e partilham uma assinalável identidade ao nível do seu genoma (cerca de 60% de identidade). A rapidez com que a vacina surgirá depende de muitos fatores pelo que é difícil fazer uma estimativa exata para a sua data de lançamento. Convém referir que é imperioso a conclusão das várias fases clínicas envolvidas de forma a que a segurança e a ausência de efeitos adversos significativos seja salvaguardada.



capaz de infetar eficazmente células precursoras das células neuronais. Essa infecção, observada em condições de laboratório, teve como consequências a paragem do ciclo celular e a morte dessas células. Se tal se verificar *in vivo*, poderá haver uma base científica para explicar os casos de microcefalia e outras malformações do sistema nervoso central. Repare-se que estes resultados foram observados *in vitro*, em condições ótimas para a infecção viral poder ocorrer. Há ainda muitos dados que são necessários obter para associar com segurança o vírus Zika a essas patologias.

FN | O que nos pode dizer das vias de transmissão do vírus Zika?

JMAP | São necessários mais dados que permitam com segurança afirmar quais as verdadeiras vias de transmissão.

No caso do vírus Zika, tal como para todos os outros vírus, as vias de transmissão estão dependentes dos locais anatómicos ou dos líquidos biológicos nos quais os vírus se vão acumular ao longo da infecção. Assim, por exemplo, para que haja transmissão por via sexual é necessário que o vírus se acumule numa concentração adequada nos fluidos sexuais (sêmen e fluido cervico-vaginal). Entenda-se como concentração adequada a quantidade mínima de vírus infecciosos que seja suficiente para efetivamente transmitir a infecção.

Dito isto, a única via de transmissão que está definitivamente provada é a transmissão por mosquitos da espécie *Aedes*. Existem, no entanto alguns casos isolados que parecem sugerir

O FACTO DA OMS TER FEITO ESSA DECLARAÇÃO REVELA QUE O GRAU DE ALERTA É MÁXIMO E, QUANDO ASSIM É, AS CONDIÇÕES INSTITUCIONAIS ESTÃO CRIADAS PARA QUE O CONTROLO DA EPIDEMIA SEJA EFICAZ

a existência de vias adicionais, nomeadamente através de contactos interpersonais diretos (transmissão sexual, nomeadamente). Mas, como referi no início, são precisos mais dados para definir a existência e a contribuição real dessas vias de transmissão adicionais.

Apesar de não existir certezas, a transmissão sexual é tida neste momento como uma via de transmissão do vírus Zika. Estando presente no sangue (como se deduz facilmente do facto da picada do mosquito ser uma forma de transmissão...), as transfusões de sangue são também consideradas uma forma de transmissão. Com toda a certeza que os dados que se irão acumular, com o desenrolar dos estudos em curso, irão permitir esclarecer as muitas dúvidas que ainda persistem, neste e noutros aspetos da infecção por vírus Zika.

FN | A última vez que a OMS declarou o estado de “emergência global” foi para o surto de Ébola há 2 anos atrás. A mesma designação foi já atribuída

à infecção por Zika, com o intuito de promover uma ação concertada de combate à doença. Acredita que estão reunidas as condições para conter esta epidemia e impedir que ela assuma maiores proporções?

JMAP | O facto da OMS ter feito essa declaração revela que o grau de alerta é máximo e, quando assim é, as condições institucionais estão criadas para que o controlo da epidemia seja eficaz. Poderá vir a provar-se que se tratou de uma medida “exagerada”, mas perante as dúvidas e incertezas que caracterizam o conhecimento atual desta infecção, faz todo o sentido desencadear um processo de alerta máximo.

INVESTIGAÇÃO NA FFUL

FN | Atualmente integra a Host-Pathogen InteracGon Unit. Qual é o foco da investigação deste grupo?

JMAP | Sim, faço parte da unidade de investigação denominada: *Host-Pathogen InteracGon Unit* (liderada pela Prof.ª Doutora Elsa Anes) do iMed.Ulisboa da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Esta unidade, como o seu nome indica, centra a sua atividade no estudo das interações entre patógenos e hospedeiro humano. Os patógenos que são estudados nesta unidade são vários: *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, Influenza e *Helicobacter pylori*, sendo que eu lidero a linha de investigação que estuda a interação HIV hospedeiro humano. Atualmente esta linha de investigação está a estudar a interação do HIV com os macrófagos e as células dendríticas.

FN | As possíveis implicações teratogénicas da infecção por Zika são um tema incontornável. Como comenta a ainda hipotética ligação do vírus Zika a malformações congénitas em recém-nascidos e síndromes neurológicas (e.g. síndrome de Guillain-Barré) em adultos?

JMAP | Para já as evidências são circunstanciais. Os estudos científicos estão a decorrer pelo que é de esperar que, nos próximos meses, hajam dados mais seguros que permitam estabelecer uma relação de causalidade entre a infecção pelo vírus Zika e as malformações congénitas ou com a Síndrome de Guillain-Barré. De realçar neste contexto um artigo (DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>) recentemente publicado numa revista científica credível (Cell Stem Cell). Os resultados descritos nessa publicação referem que o vírus Zika é