

# Covid-19 veio para ficar, e precisamos nos preparar para conviver com o vírus

Infectologista reflete sobre o que nos espera após a onda pandêmica do novo coronavírus

Folha de São Paulo, 13/09/2020

## **Esper Kallás**

Médico infectologista, professor titular da Faculdade de Medicina da USP e colunista da Folha

**[RESUMO]** Em reflexão sobre o que nos espera após a onda inicial de pandemia, infectologista avalia que o vírus Sars-CoV-2, causador da Covid-19, irá circular por um longo tempo, uma vez que outros tipos de coronavírus saltaram de animais para humanos há mais de cem anos e ainda estão entre nós. Diante das dúvidas a respeito de vacinas a curto prazo e da imunização em larga escala, e na ausência de remédios comprovadamente eficazes, será necessário concentrar esforços no entendimento da doença e no encontro de outros métodos de tratamento.

Diante do sofrimento e do impacto global sem precedentes em nossa história moderna, desde as grandes guerras da primeira metade do século passado, a pergunta que todos fazemos é: o que acontecerá depois da onda de pandemia da Covid-19?

Apesar de parecer exercício de futurologia, é possível formular algumas previsões sobre o que virá adiante, com base no que foi aprendido até o momento.

Muito provavelmente, o novo coronavírus veio para ficar.

## COMO OS HUMANOS ENFRENTAM OS CORONAVÍRUS

Outros coronavírus, que causam resfriado comum, já convivem com os humanos há muito tempo. São quatro, denominados de HCoV: dois do gênero alfa, chamados HCoV-NL63 e HCoV-229E, e dois do gênero beta, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1. São também do gênero beta os três coronavírus que mais recentemente causaram epidemias ou pandemias: Sars-CoV-1, Mers-CoV e Sars-CoV-2, este último a causa da atual pandemia.

Esses sete coronavírus capazes de nos infectar “saltaram” de animais silvestres para humanos em algum momento da história.

Isso aconteceu com o Sars-CoV-1 em 2002, com o Mers-CoV em 2012 e com o Sars-CoV-2, como sabemos, agora, em novembro de 2019. Já sobre os outros HCoV, conhecemos muito pouco.

O HCoV-OC43, por exemplo, parece ter feito seu “salto” ainda no século 19. Aparentemente, está entre nós há cerca de cem anos. Poderia ter causado uma pandemia, tal como vemos hoje com o novo coronavírus? Não podemos responder sim ou não, mas devemos levar em consideração que o conhecimento científico àquela época era, comparativamente, bastante limitado.

Os vírus foram descobertos em 1876 —o vírus do mosaico do tabaco, que infecta plantas, foi o primeiro. Em 1881, foi identificado, pela primeira vez, um vírus capaz de nos causar alguma doença —o da febre amarela. Além disso, àquela altura, a média etária da população era baixa, e a medicina moderna ainda estava em fase embrionária. O próprio termômetro clínico só seria colocado em uso no início do século 20.

Diante dessa realidade, é possível que uma pandemia causada pelos coronavírus conhecidos tenha passado totalmente despercebida, assim como por outros que podem não ter deixado rastros.

Hoje, sabemos que os quatro coronavírus que causam resfriado comum, os HCoV, o fazem principalmente em crianças. São responsáveis por até aproximadamente 30% dos casos de infecções respiratórias durante o ano, com pico nos meses mais frios.

Soa como um paradoxo quando os comparamos com o novo coronavírus, que causa doença bem mais grave em idosos e praticamente não acomete as crianças. Qual seria o motivo dessa aparente contradição na “preferência” entre os coronavírus?

Há uma hipótese de que esses quatro HCoV teriam cursado caminhos parecidos ao do Sars-CoV-2. Em resumo, foram introduzidos na população também a partir de animais silvestres. Tal como ocorre agora com o novo coronavírus, os HCoV causaram suas próprias epidemias no passado. Levaram ao acúmulo de pessoas com defesa à medida que se espalharam, por períodos que não conhecemos com precisão.

A partir de então, novas infecções pelos HCoV se concentram, em sua maioria, naqueles que ainda não tinham imunidade: a medida que vão nascendo, as crianças que não foram expostas a uma epidemia anterior.

Tendo em vista que os coronavírus acometem principalmente crianças, causando, na grande maioria das vezes, apenas sintomas leves — fato bem-documentado com o Sars-CoV-2 nesta pandemia de Covid-19—, e considerando que os HCoV circulam entre nós há muitos anos, é muito provável que o novo coronavírus percorra o mesmo caminho que os HCoV e, assim, passe a conviver com a humanidade, a partir de agora, infectando bebês e crianças das futuras gerações.

Adultos e idosos, hoje o grupo majoritariamente acometido pela Covid-19, serão menos frequentemente atingidos no futuro, seja porque muitos já faleceram em decorrência da forma grave da doença ou porque sobreviveram e estão imunizados. Tal como ocorreu anteriormente com os HCoV, restará ao Sars-CoV-2 infectar as crianças do futuro, com o leve resfriado comum aos infectados desta faixa etária.

Em outros termos, é possível que todos esses coronavírus estejam repetindo o mesmo caminho: causam a morte dos pacientes mais vulneráveis e selecionam sobreviventes que conseguiram construir sua imunidade, restando infectar as crianças das gerações futuras, que crescerão como adultos imunes à doença.

É possível que todos esses coronavírus tenham começado com uma única e grande onda pandêmica, evoluindo como germes inofensivos para as gerações futuras. Parece plausível, mas não podemos aguardar anos para confirmar uma teoria, sob o preço de acumular um enorme e inaceitável número de mortos.

Embora não frequentemente, os HCoV podem infectar pessoas mais de uma vez. Há estudos científicos bem conduzidos que acompanharam um número grande de pessoas e conseguiram isolar o material genético do mesmo tipo de vírus com intervalos de meses, ou até por mais de um ano. A boa notícia é que a infecção repetida parece não resultar em doença: o vírus transita temporariamente pelas vias respiratórias, sem causar mal maior.

Relatos de reinfeção pelo Sars-CoV-2 começaram a ser confirmados nas últimas semanas. Por enquanto, são eventos raros e sem impacto significativo na pandemia. Contudo, a implicação de tais eventos vai além e será posta a seguir.

#### IMUNIDADE POPULACIONAL

Logo que o Sars-CoV-2 foi descrito, pouco se sabia sobre a resposta imune que os humanos comumente apresentam contra essa família de vírus. Os estudos se limitavam a observações esparsas sobre os coronavírus comuns, contando apenas com impulsos recentes por duas epidemias causadas por dois outros coronavírus, o Sars-CoV-1 e o Mers-CoV.

Alguns protótipos de vacinas foram testados, mas acabaram abandonados diante da redução na circulação desses dois vírus. Sem saber, perdeu-se uma preciosa oportunidade de preparação para o que estava por vir: a pandemia de Covid-19.

Há duas maneiras de considerar o que representa uma defesa imune contra os coronavírus. A primeira diz respeito à proteção completa e total contra a infecção: a imunidade esterilizante, a qual não permitiria que o vírus sequer conseguisse se multiplicar. Com ela, o organismo já teria uma linha de frente pronta, capaz de neutralizar o germe à entrada no corpo, sem admitir a instalação da sua infecção.

Na segunda alternativa, considera-se alguma proteção contra a doença, diante da qual o vírus poderia até se multiplicar, mas o sistema imune o eliminaria assim que o percebesse, impedindo a doença de se desenvolver.

Ainda não sabemos qual é o marcador biológico que indica a real imunidade contra os coronavírus. Em outras palavras, ainda precisamos definir o marcador de proteção para dizer se um indivíduo está, de fato, protegido ou não —e isso se estende à infecção pelo Sars-CoV-2 e ao desenvolvimento da Covid-19.

Há indícios de que a formação de anticorpos, moléculas capazes de grudar na superfície do vírus, denotam proteção. Entretanto, existem diferentes tipos de anticorpos, sendo os mais desejados pelos cientistas aqueles que grudam e também neutralizam o Sars-CoV-2.

Denominados de anticorpos neutralizantes, eles já vêm sendo produzidos artificialmente em maior escala como forma de tentar tratar a Covid-19. Experimentos em animais mostraram que anticorpos neutralizantes reduzem a capacidade de multiplicação do vírus nas vias respiratórias, limitando a chance de aparecimento da doença.

Uma das principais características dos coronavírus é sua preferência por se multiplicar na camada mais superficial do sistema respiratório, infectando as células da mucosa, desde a cavidade nasal até as ramificações terminais dos pulmões.

Podem também chegar a terminações nervosas próximas ao sistema respiratório, como os nervos relacionados ao olfato e ao paladar. Não à toa, a anosmia (incapacidade de sentir cheiros) e a ageusia (perda do paladar) são sintomas comuns em pessoas acometidas pela Covid-19. Com menor frequência, os coronavírus podem ainda chegar a outros órgãos.

O sistema de defesa de uma pessoa que já foi infectada pelo Sars-CoV-2 teria uma vantagem: por já ter “visto” o vírus, pode construir uma linha de defesa para um eventual reencontro. Tudo indica que a grande maioria de pessoas que passaram pela Covid-19 estão protegidas: um estudo em Nova York apontou que mais de 98% desses pacientes apresentaram anticorpos contra o Sars-CoV-2 detectáveis em até três meses, enquanto outro estudo conduzido na Islândia apontou 91% em até quatro meses.

Quanto tempo, exatamente, dura a imunidade contra o Sars-CoV-2? Difícil dizer, uma vez que esse vírus nos ronda há menos de um ano, sem ainda nos oferecer tempo suficiente para dar esta resposta. Todavia, reinfecções já foram descritas em casos envolvendo os HCoV, enquanto os primeiros relatos similares começam agora a aparecer com o Sars-CoV-2.

Isso mostra que ao menos uma parcela da população não conseguirá desenvolver a imunidade esterilizante por longo tempo e, assim, abrirá espaço para que o vírus continue circulando na população —mais um indício de que o novo coronavírus veio para ficar.

Essa característica, junto ao fato de um grande contingente de infectados não ter sintomas, explica porque será muito mais

difícil erradicar o Sars-CoV-2, como se conseguiu com o vírus da varíola.

## VACINAS

Há imensa expectativa de descoberta de uma vacina segura e eficaz, capaz de conter a pandemia de Covid-19. Motivações econômicas e políticas se somam às pressões da sociedade, para que esse processo aconteça com celeridade.

Nessa corrida contra o tempo, muitas são as questões a serem consideradas. Qual é a forma mais rápida de descobrir uma vacina? Qual o meio mais seguro? Quais estratégias têm mais chances de funcionar? Qual é a capacidade de produção de vacinas para atender mais de 7 bilhões de pessoas? Quais os grupos prioritários para a aplicação dos primeiros lotes produzidos?

Políticos, chefes de Estado e autoridades de todos os cantos do mundo projetam prazos e esperanças. Embora saibamos que as vacinas figurem entre as descobertas científicas mais importantes para a ampliação do tempo de vida do homem moderno, também sabemos que todas apresentarão algumas limitações. Uma vacina contra a Covid-19 precisa ser analisada com o devido rigor científico, não como uma panaceia.

É verdade que jamais se viu uma corrida tão intensa à procura de uma vacina eficaz. São aproximadamente 200 produtos em desenvolvimento, dos quais 35 já estão em fase de testes em humanos, de acordo com levantamento da OMS (Organização Mundial da Saúde).

Tal feito, em si, representa um grande experimento. Todos esses produtos têm a mesma finalidade: simular a infecção sem causar a doença que o germe original costuma provocar —é isto o que uma vacina faz.

Para alcançar a imunização desejada, as vacinas podem utilizar diferentes abordagens. Dentre as estratégias estudadas contra o Sars-CoV-2, algumas são tão inovadoras que nem sequer chegaram às fases finais de desenvolvimento contra qualquer outro germe. Outras baseiam-se em métodos mais tradicionais — por exemplo, utilizando vírus enfraquecido ou atenuado, como é

o caso das excelentes vacinas contra o sarampo, a rubéola e a febre amarela.

As vacinas de vírus atenuados (enfraquecidos) são consideradas boas, pois os vírus ainda têm capacidade de multiplicação após sua administração, gerando um estímulo para o sistema imune. Por outro lado, sua produção exige checagens de segurança mais rigorosas, as quais, naturalmente, demandam mais tempo.

Em outra classe de vacinas, são utilizados vírus mortos, como é o caso da vacina da gripe. Essa abordagem, reconhecidamente, sofre outro tipo de problema: sua capacidade de estimular o sistema imune é um pouco mais limitada. Também por isso, é preciso que a vacinação da gripe seja repetida todos os anos. A proteção oferecida por essa vacina é comparativamente menos duradoura, ainda mais diante da diversidade do vírus contra o qual ela atua.

Além das vacinas de vírus “inteiro”, atenuado ou morto, são estudadas formas alternativas de imunização, que apresentam apenas a superfície viral ao sistema de defesa. Dessa forma, ele conseguiria fazer a leitura e memorização dessa informação, montando a proteção necessária contra germes inteiros.

A grande maioria dessas novas vacinas tem apostado em uma proteína específica, disposta na parte externa do vírus, conhecida como spike. Supõe-se que, se o organismo for capaz de reconhecer essa proteína, haverá proteção contra o Sars-CoV-2.

Será, entretanto, que uma resposta exclusiva contra a spike é suficiente para nos proteger da Covid-19? Ou seria preciso que outras partes da superfície do vírus estivessem representadas nessa vacinação? Somente os resultados dos testes trarão essas respostas.

Algumas estratégias consistem em produzir a spike, ou pedaços dela, para vacinar as pessoas. Outra seria colocar a informação genética da spike dentro de algum vírus inofensivo, conhecido como vetor. As duas estão em desenvolvimento, com vários estudos já cursando a fase final. Há, contudo, muito poucas vacinas licenciadas contra outros germes que usam essas estratégias e, portanto, a experiência é limitada.

Outra abordagem bastante inovadora inclui vacinas que utilizam material genético, DNA ou RNA. São consideradas seguras e, portanto, permitiriam um passo mais acelerado em seu desenvolvimento, com rápido início de testes em humanos.

Todavia, vacinas com DNA têm um histórico, em geral, um tanto desapontador: muitas funcionaram bem em camundongos, mas falharam em humanos. Esperança maior recai sobre vacinas de RNA, mais novas e, pela primeira vez, chegando à fase final dos estudos.

Não existe, e provavelmente não existirá, nenhuma vacina 100% eficaz. Algum grau de limitação sempre é esperado. Não sabemos qual será o grau de eficácia da vacinação contra o novo coronavírus: 90%, 80%, 70%? A julgar pelos produtos em última etapa de avaliação, muitos especialistas são céticos em afirmar que haverá desempenho formidável.

Admite-se, contudo, que o resultado será no mínimo moderado por se tratar de um vírus relativamente constante, ou seja, que vem se modificando pouco desde o início da pandemia.

Além das limitações inerentes às vacinas, existem barreiras próprias dos vacinados. Uma delas diz respeito à idade das pessoas, que interfere razoavelmente na resposta à vacinação. Quanto maior a idade do indivíduo, costuma ser menor o desempenho da vacina em seu organismo. O problema é evidente: os idosos são os mais afetados pela Covid-19.

Um exercício hipotético: se a vacina contra a Covid-19 oferecer imunização média de 80% nos vacinados, os mais velhos provavelmente terão proteção abaixo disso. É fundamental, portanto, que sejam testadas nos mais velhos antes de seguir para uso mais amplo.

Quanto tempo irá durar a proteção? Teremos de vacinar mais uma vez na vida? Ainda é cedo para responder. Somente o acompanhamento a longo prazo nos dirá se basta uma ou se precisaremos de mais vacinações ao longo da vida.

## E O FUTURO?

O SARS-CoV-2 está trilhando o caminho que o tornará o quinto coronavírus com o qual teremos de conviver. Suas características —a capacidade de transmissão e os artifícios que utiliza para escapar da resposta imune— parecem garantir que esse convívio se dará por um longo período.

Qual a solução para que possamos retornar ao cenário mais próximo àquele em que vivíamos antes da atual pandemia?

Descobrir uma ou várias vacinas eficazes pode ajudar, desde que consideradas as devidas limitações. Ainda não sabemos se a vacinação levará à imunidade esterilizante, que impediria a circulação do vírus caso todos fossem vacinados. Ainda assim, a eficácia parcial, especialmente em idosos, os mais vulneráveis à Covid-19 em sua forma mais grave, é tida como certa.

Uma alternativa que deve ser explorada é o uso combinado de diferentes vacinas contra a Covid-19. Infelizmente, a excessiva politização e os interesses econômicos envolvidos na corrida pelo licenciamento das vacinas têm dificultado melhores entendimentos para tais colaborações. Combinar vacinas com características diversas poderia potencializar o efeito e levar a um maior nível de proteção, especialmente em idosos.

Uma solução imediata seria conseguir um remédio eficaz, com efeito antiviral potente, que impeça a progressão para formas graves da doença logo durante o aparecimento dos primeiros sintomas.

Enquanto isso, continuam as buscas por medicações ou anticorpos neutralizantes produzidos em laboratório que preencham tais requisitos.

Infelizmente, a hidroxicloroquina não se mostrou capaz de cumprir esse papel. Uma plethora de estudos clínicos já apontou que ela não apresenta qualquer eficácia no tratamento ou prevenção da Covid-19.

Deve-se, portanto, preparar a sociedade para conviver com esse novo vírus. Por isso, precisamos concentrar esforços no entendimento da epidemiologia, da resposta imune e dos mecanismos da doença, bem como no encontro de formas mais

eficazes de tratamento e no desenvolvimento de vacinas que reduzam o impacto do vírus na saúde pública. Afinal, o novo coronavírus parece ter vindo para ficar.

Agradecimentos a Fabiana Gabas Kallas, Lucas Mandacaru Bosco e Euclides Ayres Castilho pela rigorosa e valiosa revisão e contribuições.

-