

A volta da febre amarela e da zika

Descobridor de mais de 100 espécies de vírus na Amazônia, médico paraense diz que é questão de tempo ocorrerem novos surtos das duas doenças

Ricardo Zorzetto e Carlos Fioravanti

RETRATO Léo Ramos Chaves

Em 1977, ao entrar na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Pedro Vasconcelos planejava se tornar cirurgião cardíaco, mas desistiu ao assistir a uma cirurgia e concluir que não conseguiria fazer nada parecido. No quarto ano do curso, começou um estágio em virologia no Instituto Evandro Chagas (IEC), órgão vinculado ao Ministério da Saúde e um dos mais importantes centros de estudos de doenças tropicais no país, e não saiu mais dessa área. Iniciou suas pesquisas sob a orientação da virologista Amélia Paes de Andrade Travassos da Rosa (1937-2017), que, duas décadas mais tarde, voltaria a supervisioná-lo no pós-doutorado na Divisão Médica da Universidade do Texas (UTMB), Estados Unidos. Contratado pelo IEC em 1983, logo após se formar médico, ajudou a diagnosticar os primeiros casos de dengue no Brasil, ocorridos em Boa Vista, Roraima, e se especializou no estudo dos arbovírus, os vírus transmitidos por insetos, como os da febre amarela e da febre zika. Nesta entrevista, concedida em agosto, ele afirma que as duas doenças voltarão a assustar o país.

Em 2015, seu grupo de pesquisa no IEC isolou o vírus zika do cérebro de um bebê com microcefalia, filho de uma mulher do Ceará

IDADE 61 anos

ESPECIALIDADE

Virologia

FORMAÇÃO Graduação

em medicina pela Universidade Federal do Pará (1982), especialização em medicina tropical pela Universidade de São Paulo (1987) e doutorado pela Universidade Federal da Bahia (1999)

INSTITUIÇÃO Instituto Evandro Chagas

PRODUÇÃO

CIENTÍFICA Cerca de 280 artigos científicos, 62 capítulos de livros e 6 livros publicados. Orientou 32 dissertações de mestrado e 21 teses de doutorado



Pedro Vasconcelos,
em São Paulo, onde
participou, em
agosto, de evento
sobre gestão e
tecnologia em saúde

infectada na gestação. Com base nesse trabalho, o Ministério da Saúde emitiu um comunicado estabelecendo uma associação entre a infecção por zika e a microcefalia. No ano seguinte, a epidemia tomou as Américas e Vasconcelos representou o Brasil no comitê de emergência da Organização Mundial da Saúde (OMS) que acompanhava o assunto.

Nascido em Monte Alegre, a 600 quilômetros de Belém, Vasconcelos tem 61 anos e é casado com Helena Baldez, com quem tem três filhos: Pedro, procurador autárquico do Estado; Beatriz, fisioterapeuta; e Barbara, médica.

Em quase quatro décadas, Vasconcelos participou da identificação e descrição de mais de 100 espécies de vírus. Diretor do IEC desde 2014, ele integrou um grupo de pesquisa que esclareceu a ação do vírus da febre amarela em macacos, facilitando a compreensão dos fenômenos verificados em pessoas acometidas por essa doença ainda sem tratamento.

A febre amarela vai voltar?

É provável, principalmente em São Paulo, no Rio de Janeiro e no Paraná, por causa da dispersão do vírus nesses estados. Mesmo no inverno, houve relatos de mortes de macacos por febre amarela no litoral paulista, sinal de que o vírus continua se espalhando. A vacinação ficou aquém do esperado em parte desses estados, que antes não eram área de ocorrência da febre amarela silvestre. Agora o país inteiro está recebendo a vacina, até no Nordeste, onde a vacinação não era obrigatória.

Todos no país deveriam ser vacinados?

A vacinação deve ser feita com cautela, mas, a meu ver, tem de vacinar o país inteiro. Defendo isso desde os episódios em Minas Gerais nos anos 1990. Estava programado para se universalizar a vacinação por volta do ano 2000. Era o desejo do comitê técnico assessor do Programa Nacional de Imunizações e do então ministro da Saúde, José Serra, mas ocorreram os dois primeiros casos fatais de doença viscerotrópica aguda como reação à vacina, que pararam a vacinação. Até então a vacina contra a febre amarela era imaculada, ninguém achava nada contra ela. A doença viscerotrópica é igual à febre amarela naturalmente adquirida. A diferença é que, no primeiro caso, vemos uma quantidade



O trânsito intenso de pessoas pelo mundo é um mecanismo que facilita a dispersão de vírus

de vírus muito alta no sangue, nos rins, no coração e no baço das pessoas que morrem. Estima-se que ocorra um caso de doença viscerotrópica aguda a cada 500 mil a 1 milhão de pessoas vacinadas.

Como está seu trabalho sobre febre amarela?

Com uma aluna de doutorado, Milene Silveira Ferreira, estou concluindo um estudo sobre a evolução da doença em macacos do gênero *Saimiri*, o mico-de-cheiro, para entender por que um paciente que está bem de repente piora e morre. Fizemos uma infecção intradérmica nos macacos, simulando a picada do mosquito, e vimos que as células dendríticas recebem o vírus e o levam até o linfonodo [gânglio que participa da defesa do organismo contra agentes causadores de doenças] mais próximo. Lá, o vírus é apresentado aos linfócitos T CD4 e se replica dentro deles, fazendo-os se romper e liberar milhares de cópias do vírus. Essas cópias caem no sistema linfático e na circulação sanguínea. É a viremia, que coincide com o período febril e ocorre nos primeiros cinco dias. Depois, o vírus vai

para órgãos-alvo. O principal é o fígado, mas o baço, o coração e os rins também são afetados. No rim, ocorre necrose tubular aguda, que leva à diminuição ou mesmo à parada de urinar. No coração, há morte das células musculares, o que, talvez, seja responsável por mortes súbitas na fase tardia da doença. No fígado, ocorre morte das células de Kupffer, que protegem contra microrganismos, e dos hepatócitos, responsáveis pela maior parte das funções do fígado. A lesão nos macacos parece mais com a das hepatites fulminantes. É mais disseminada do que a lesão observada nos casos de febre amarela em seres humanos.

O que aconteceu com os macacos de seu experimento?

Morreu apenas um dos 10 infectados. Estamos investigando 30 marcadores do sistema imune, entre células, citocinas e quimiocinas [moléculas que ativam as células de defesa], para identificar algo que sinalize se o animal evoluirá para a morte ou a recuperação. A viremia segue alta até o quinto dia e depois cai drasticamente. No sexto dia, as lesões hepáticas são muito intensas, quando, paradoxalmente, diminui a concentração de vírus no sangue e os anticorpos começam a aparecer. O agravamento das lesões provavelmente ocorre por ação das células de defesa e a liberação de citocinas e quimiocinas. Isso acontece também nas pessoas que desenvolvem a forma grave e morrem entre o sétimo e o décimo dia. Nesses animais, não vimos lesões no cérebro, relativamente comuns em seres humanos. O que observamos na análise dos tecidos é conhecido desde o final do século XIX, mas há muita informação nova sobre a parte imunológica. Não se conhecia, por exemplo, o comprometimento do endotélio vascular do fígado, que é muito intenso e pode estar vinculado à ativação de citocinas e quimiocinas. Também era desconhecido o envolvimento das células dos dutos biliares, que expressam antígenos virais. Esse fenômeno é bem claro na dengue e na zika. Em dois artigos publicados recentemente, mostramos que, nas crianças com microcefalia que morreram, a morte das células do sistema nervoso ativa citocinas e um conjunto de proteínas chamado inflamassomo. Vimos que o inflamassomo induz destruição intensa nas áreas infectadas do cérebro.



Fila para vacinação contra febre amarela na cidade de São Paulo em janeiro de 2018

Como explicar a volta do sarampo e outras doenças que estavam controladas?

A dificuldade de controlar as epidemias de doenças antigas, como sarampo ou dengue, ou evitar a introdução no país de vírus originários de outros locais, caso do chikungunya e do zika, tem várias causas. Uma é a movimentação cada vez mais intensa e rápida de pessoas de um lado para outro do planeta. Esse é um poderoso mecanismo de disseminação de doenças, que não se consegue impedir. No Brasil, onde a estrutura de saúde e do sistema de vigilância é ainda falha e passiva, é quase impossível. Uma dificuldade adicional é o baixo nível educacional da população, que facilita a disseminação de doenças porque as pessoas evitam buscar o atendimento de saúde, o que poderia levar à identificação precoce de casos. Um exemplo disso foi a epidemia de chikungunya. Todo mundo sabia que ia chegar e, quando apareceu, o país não teve eficiência nem rapidez para controlar os dois surtos, que começaram simultaneamente na Bahia e no Amapá.

Por que não houve rapidez?

Vejo uma desarticulação entre os poderes públicos federais, estaduais e municipais. O Sistema Único de Saúde, o SUS, é um dos mais bem organizados do mundo, mas teria de suprir essas deficiências, crônicas na maioria dos estados. São Paulo tem um sistema de saúde mais organizado. Na Amazônia, os estados enfrentam dificuldade por causa das distâncias e da falta de infraestrutura. Pará e Amazonas são enormes, somam

cerca de 30% do território brasileiro, com áreas às quais só se chega de helicóptero, avião ou barco. É difícil fazer vigilância e vacinação nesses estados. Além disso, as equipes dos órgãos públicos de saúde estão bastante reduzidas. No Instituto Evandro Chagas, o último concurso para contratação de pessoal foi em 2010, quando estávamos para entrar em colapso por falta de funcionários, e hoje muita gente já está com tempo de trabalho para se aposentar.

Seu grupo foi o primeiro a isolar o vírus zika na epidemia recente. Como foi?

Isolamos primeiro, mas Gúbio Campos, professor da Universidade Federal da Bahia, usando biologia molecular, foi o primeiro a descrever afirmando que era o zika o responsável pelos casos de doença febril naquele estado. Estávamos investigando essa possibilidade por conta de casos ocorridos no Rio Grande do Norte. No final de fevereiro de 2015, o professor Kleber Luz, infectologista da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, me ligou, descrevendo casos estranhos por lá, que não achavam que poderia ser dengue, e perguntando se poderia mandar amostras para examinar em Belém. Mandaram e não era dengue. Também não era chikungunya, que estava igualmente em circulação. Ele suspeitou que poderia ser zika, mas estávamos sem reagentes para fazer os testes. Gúbio tinha chegado do doutorado na Argentina e tinha reagente para um monte de vírus. No início de abril, divulgou o resultado. Foram duas semanas de diferença. Depois que chega-

ram os reagentes para nós, o Ministério da Saúde perguntou se tínhamos capacidade de testar e respondi: “Agora temos”. Em duas semanas, isolamos o vírus de um paciente da Paraíba e cedemos a outros grupos. Como somos um laboratório de referência nacional e colaboramos com a Organização Pan-americana da Saúde, a Opas, e a Organização Mundial da Saúde, a OMS, mandamos amostras para a Fiocruz [Fundação Oswaldo Cruz] no Rio e em Minas, para a UFMG [Universidade Federal de Minas Gerais], para a USP [Universidade de São Paulo], para Cingapura, Austrália, Coreia do Sul e Estados Unidos. Saíram trabalhos belíssimos. Depois, isolamos também de um bebê do Ceará, que nos permitiu mostrar, pela primeira vez, a ligação entre a microcefalia e as lesões cerebrais causadas pelo vírus, no fim de novembro de 2015. Com base nesse trabalho, o ministério divulgou uma nota afirmando a associação entre zika e microcefalia. Foi antes do estudo publicado no *New England Journal of Medicine*, em que uma equipe da Eslovênia analisou o material de um bebê, filho de uma mulher que engravidou durante as férias em Natal, Rio Grande do Norte, e fez um aborto cirúrgico no oitavo mês de gestação, permitido naquele país no caso de microcefalia.

Contestaram a conclusão de que o vírus da zika poderia causar microcefalia?

Houve quem dissesse que a causa da microcefalia era o uso de vacina vencida, inseticida e outras coisas que não foram comprovadas. Em fins de outubro daquele ano, o ministério reuniu em um hotel em Brasília os principais atores envolvidos nessa investigação. Eram clínicos de Pernambuco, Ceará, Rio Grande do Norte, São Paulo, Rio de Janeiro e outros estados. Buscava-se chegar a uma conclusão para agir. A cada dia aumentava o número de casos e não havia uma conclusão sobre as causas. Eu disse: “Se me derem material clínico bom e bem conservado, rapidamente darei o diagnóstico”. Estava lá a Fernanda Montenegro de Carvalho Araújo, virologista do Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará, que me disse que mandaria o material. Ela enviou amostras coletadas desse bebê em 18 de novembro. Havia sido feita a necropsia e tínhamos material de cérebro, baço, rim, coração, pulmão e sangue do cordão umbilical. Fizemos a

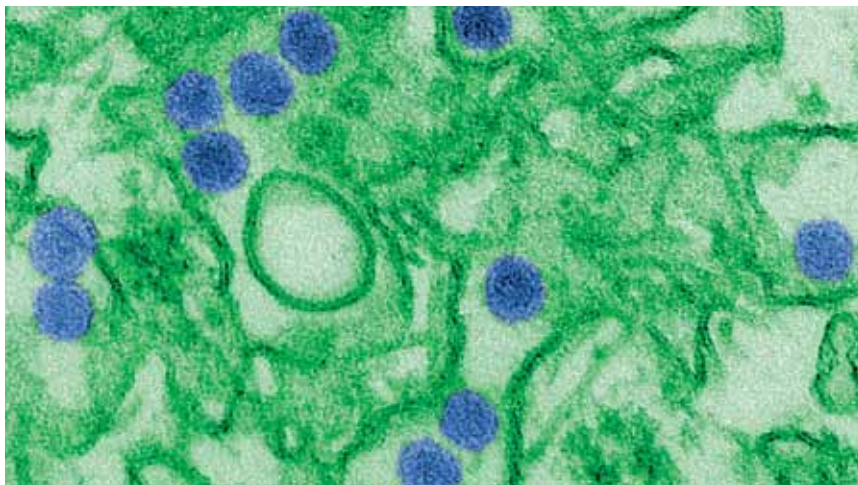


Imagem de microscopia eletrônica colorida artificialmente mostra cópias do vírus zika (em azul)

amplificação do material viral de todos os tecidos, a análise patológica e cultivamos o vírus. A mãe dessa criança tinha tido o que parecia ser dengue ou alergia por volta da oitava semana de gravidez. Ela entrou em trabalho de parto e, como a criança não nascia, foi feita uma cesariana. O bebê tinha uma série de malformações e morreu logo após nascer. Fizemos os testes e deu positivo para zika. Tinha vírus em todos os órgãos. Fizemos um relatório em 28 de novembro, e o Ministério da Saúde e a Opas o publicaram em 1º de dezembro de 2015.

Por que o zika atingiu principalmente mulheres pobres do Nordeste?

Há uma série de fatores. O Nordeste sempre foi a região com maior número de casos notificados de dengue, salvo quando ocorrem epidemias em estados mais populosos, como Minas, Rio ou São Paulo. Esse fato está associado à maior infestação por mosquito. Se tem mais mosquito, tem mais criadouro. Um vírus que entra ali se multiplica de forma exponencial, o que pode ter acontecido com o zika. O vírus está onde tem mais mosquito, que é a periferia, por falta de saneamento básico. O que me surpreende é que temos basicamente as mesmas condições de falta de saneamento na periferia das grandes cidades em outras regiões em que houve menos casos. Com o virologista Maurício Nogueira, da Famerp [Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, interior paulista], participei da avaliação de um estudo de acompanhamento populacional em São José do Rio Preto, onde quase não houve

microcefalia. A pediatra Consuelo Oliveira, pesquisadora do IEC, acompanha dois casos de microcefalia em Belém, onde mais de 150 mulheres se infectaram com zika durante a gravidez e seus bebês nasceram sem microcefalia, embora estejam emergindo outras deficiências, como problemas de aprendizado e surdez.

A assistência às crianças que nasceram com microcefalia decorrente de zika é hoje um problema?

Não há dúvida de que o país não deu todo o suporte que deveria. Fez muito no início, foi importante a decisão da então presidente Dilma Rousseff de liberar dinheiro e criar o fundo de emergência para apoiar as pesquisas. Ricardo Barros, que era deputado antes de virar ministro da Saúde, aprovou uma emenda parlamentar de R\$ 500 milhões para o combate à zika, mas o dinheiro acabou. As crianças necessitarão de suporte por toda a vida. Precisam de fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, assistência médica de neurologia, pediatria e de outras especialidades. Vi documentos muito tristes mostrando que existe ainda uma desestruturação dessas famílias. Muitos homens abandonaram as mulheres e os filhos doentes. Essas pessoas precisam de apoio governamental, principalmente do governo local.

Como está a vacina contra zika?

Meu compromisso com o então ministro da Saúde, Marcelo Castro, era desenvolver a vacina, mas não participar de ensaios clínicos, que não é minha praia. Em dezembro de 2015, Castro e depois José

Agenor Álvares Silva, à época secretário-executivo, perguntaram se tínhamos capacidade para produzir uma vacina em nosso instituto. “Temos”, respondi. “Então, você topa coordenar?”, perguntaram. Disse que sim, desde que nos associássemos a uma instituição europeia ou americana, para ter celeridade na produção da vacina. Nenhuma instituição no Brasil teria condições de fazer rapidamente. Com uma instituição americana, poderíamos conseguir em um ano. Na verdade, fizemos em menos de um ano. No encontro de que participava em Manaus quando recebi essa consulta do ministério, havia gente da UTMB [Divisão Médica da Universidade do Texas], dos NIH [Institutos Nacionais de Saúde] e dos CDCs [Centro de Controle e Prevenção de Doenças]. Conversei com Robert Tesh (*ver Pesquisa FAPESP nº 257*), virologista da UTMB, onde eu havia feito um pós-doc. Na época ele era pesquisador visitante especial no Brasil, trazido pelo governo federal. Perguntei se a Universidade do Texas teria interesse e ele respondeu que sim e que havia dois pesquisadores que poderiam se interessar: Scott Weaver, que estava no evento de Manaus, e Pei-Yong Shi. Scott disse que tinha muitos compromissos e achou que Pei-Yong era mais indicado. Conversei com o chinês e planejamos uma visita técnica ao Texas, que ocorreu em janeiro de 2016. Com Daniele Medeiros e Bruno Tardelli, do IEC, definimos o termo de cooperação com dois servidores do Ministério da Saúde. Em fevereiro, o ministro assinou e depois foi feita a transferência de recursos, via Opas, do Brasil para a UTMB. Bruno e Daniele ficaram lá um ano e meio para desenvolver uma vacina. Começamos os estudos no final de abril e em outubro já tínhamos os resultados iniciais dos vírus quiméricos, que seriam os candidatos mais fortes para a produção da vacina. O trabalho foi publicado na *Nature Medicine*, em janeiro de 2017. Depois fizemos outros experimentos, publicados na *Cell* e na *Nature Communications*, mostrando a proteção de fêmeas prenhes de camundongos. Finalmente neste ano publicamos na *Cell Host & Microbe* um quarto artigo. Nele, mostramos que uma vacina alternativa, administrada a fêmeas prenhes de camundongo, foi capaz de proteger os fetos das lesões causadas pelo zika. Fechamos nossa parte e passamos os protótipos para a Fiocruz. Houve um acordo entre a

Fiocruz, o ministério e a UTMB para que o repasse de tecnologia de produção da vacina fosse oficializado. Nossa expectativa era de que os experimentos clínicos iniciassem em 2018, mas não começaram. O desenvolvimento custou o correspondente na época a uns R\$ 10 milhões. A estimativa para ensaios clínicos e produção dos primeiros lotes é entre R\$ 80 milhões e R\$ 120 milhões.

O país tem dinheiro e capacidade para fazer essa vacina?

O ministério tem garantido os recursos. Já foram repassados US\$ 2 milhões referentes à primeira parcela para contratação de uma empresa capaz de seguir o protocolo de boas práticas de produção, exigido para produtos de uso humano. Estava em negociação um repasse em torno de R\$ 20 milhões para iniciar a produção dos lotes. Há outros compostos candidatos a vacina em desenvolvimento, como uma vacina de DNA, mas a resposta não foi a esperada. A nossa parece ter uma melhor resposta, embora apresente maior risco de causar problema em gestante. Sempre dissemos que a vacina não é para gestante. É para ser aplicada antes da idade fértil, em crianças com menos de 12 anos. Não tenho dúvida de que a zika voltará a causar epidemia. Como há apenas um sorotipo de zika, a expectativa é de que ocorra outro episódio entre cinco e 10 anos. Já se passaram dois desde o primeiro surto. Certamente o impacto não vai ser igual ao anterior, mas podem ocorrer muitos problemas, principalmente se houver uma epidemia em áreas menos afetadas no Nordeste ou em outras regiões. É uma questão de tempo.

A Amazônia é o maior reservatório natural de vírus do Brasil?

Não tenho dúvida, e poucas pessoas sabem, de que a Amazônia é o maior reservatório do mundo de arbovírus, os vírus transmitidos por insetos hematófagos [que se alimentam de sangue]. Há abundância de artrópodes hematófagos, que funcionam como vetores, e de hospedeiros intermediários, principalmente mamíferos e aves, que podem servir de hospedeiros primários para esses vírus. No Evandro Chagas, já isolamos e caracterizamos 220 arbovírus da Amazônia. Uma de nossas linhas de pesquisa é estudar a infecção por esses vírus de forma experimental em roedores para



Mayaro e oropouche são os dois vírus da Amazônia com maior risco para os seres humanos

saber quais representariam risco de causar doenças em seres humanos. Os vírus amazônicos encontram-se em equilíbrio com o ambiente e o risco de se espalharem é pequeno, mas o desmatamento e outras ações humanas sobre o ecossistema podem facilitar a dispersão dos vírus para áreas habitadas e a transmissão para humanos. O ideal é não mexer.

Quais arbovírus já foram reconhecidos como potencialmente perigosos às pessoas?

Dois vírus com potencial grande de causar doença em humanos são o mayaro e o oropouche. Quando há desmatamento e as pessoas formam vilas na floresta, geralmente ocorrem surtos e epidemias, principalmente de oropouche. Uma colega, Raimunda do Socorro Azevedo, está consolidando dados que mostram um surto silencioso na Região Metropolitana de Belém, mascarado por epidemias de dengue, zika e chikungunya. O transmissor do oropouche é o inseto *Culicoides paraensis*, conhecido como maruim, que tem sido encontrado na Bahia e aqui no Sul, embora não infectado. O perigo é o

vírus ser trazido por um paciente em fase virêmica para uma região com maruim, iniciar uma transmissão local e aí explodir. Experimentalmente, sabemos que o oropouche pode infectar o mosquito *Aedes aegypti*. É possível que, no futuro, ocorra a urbanização desse vírus por vetores clássicos, como *Aedes aegypti* e *A. albopictus*, e não por *Culicoides*. Além do oropouche, o mayaro, que é transmitido pelo mosquito *Haemagogus janthinomys*, transmissor da febre amarela silvestre, tem causado surtos em áreas recém-desmatadas. Com exceção desses dois vírus, no entanto, a dispersão dos vírus amazônicos é limitada. Os vírus associados a epidemias geralmente são exóticos, como o da febre amarela, que veio da África, e, mais recentemente, o da dengue, o chikungunya e o zika, também originários de lá e carregados de um lado para outro por pessoas infectadas que viajam de avião. Recentemente houve a introdução no país do vírus do Nilo Ocidental. Em 2015, descrevemos um caso humano de encefalite causada por esse vírus no Piauí e depois isolamos o vírus de equinos com encefalite no Espírito Santo. Particularmente, acho que o potencial maior do vírus do Nilo Ocidental é causar uma doença veterinária. Tem ainda o vírus da encefalite Saint Louis, que ocorre em toda a América do Norte e do Sul e nas décadas de 1920 e 1930 causou mortes por encefalite durante uma epidemia na cidade de Saint Louis, em Missouri, Estados Unidos. Fizemos estudos genéticos e vimos que seu potencial de causar doença grave é imenso. No Brasil, não temos descrição de encefalite humana por esse vírus, mas a vigilância é deficiente, em comparação com a dos Estados Unidos e a do Canadá. Na Famerp, Maurício Nogueira descreveu casos de meningite causada pelo vírus da encefalite Saint Louis durante a epidemia de dengue. Os vírus exóticos têm gerado problemas muito mais graves do que os amazônicos, mas eu não acho que esses sejam menos agressivos. Entender como esses vírus agem e se distribuem no ecossistema amazônico são nossas prioridades. Somente o IEC tem amostras desses vírus e as condições para desenvolver estudos em ambientes naturais para entender os ciclos de transmissão e para realizar testes com animais em laboratório para conhecer como causam doença. ■