

JUNHO 2020

V8/02

REVISTA DE CIÊNCIA ELEMENTAR. CASA DAS CIÊNCIAS



REVISTA DE CIÊNCIA ELEMENTAR



FICHA TÉCNICA

Rev. Ciência Elem., V8(02)

**Publicação trimestral
da Casa das Ciências**

ISSN 2183-9697 (versão impressa)

ISSN 2183-1270 (versão online)

rce.casadasciencias.org

DEPÓSITO LEGAL

425200/17

COORDENAÇÃO EDITORIAL

Alexandra Coelho

DESIGN

Rui Mendonça

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Uniarte Gráfica S.A.

TIRAGEM

2800 exemplares

IMAGEM NA CAPA

SARS-CoV-2

casadasciencias.org/banco-imagens

© Todo o material publicado nesta revista pode ser reutilizado para fins não comerciais, desde que a fonte seja citada.



PROPRIETÁRIO

Casa das Ciências/ICETA

Faculdade de Ciências,

Universidade do Porto

Rua do Campo Alegre, 687

4169-007 Porto

rce@casadasciencias.org

CORPO EDITORIAL DA REVISTA DE CIÊNCIA ELEMENTAR

EDITOR

José Ferreira Gomes (UNIVERSIDADE DO PORTO)

EDITOR CONVIDADO

Pedro Alexandrino Fernandes (UNIVERSIDADE DO PORTO)

CONSELHO EDITORIAL

João Lopes dos Santos (UNIVERSIDADE DO PORTO)

Jorge Manuel Canhoto (UNIVERSIDADE DE COIMBRA)

José Francisco Rodrigues (UNIVERSIDADE DE LISBOA)

Luís Vítor Duarte (UNIVERSIDADE DE COIMBRA)

Maria João Ramos (UNIVERSIDADE DO PORTO)

Paulo Fonseca (UNIVERSIDADE DE LISBOA)

Paulo Ribeiro-Claro (UNIVERSIDADE DE AVEIRO)

PRODUÇÃO E SECRETARIADO

Alexandra Coelho

Guilherme Monteiro

NORMAS DE PUBLICAÇÃO NA RCE

A Revista de Ciência Elementar dirige-se a um público alargado de professores do ensino básico e secundário, aos estudantes de todos os níveis de ensino e a todos aqueles que se interessam pela Ciência. Discutirá conceitos numa linguagem elementar, mas sempre com um rigor superior.

INFORMAÇÃO PARA AUTORES E REVISORES

Convidam-se todos os professores e investigadores a apresentarem os conceitos básicos do seu labor diário numa linguagem que a generalidade da população possa ler e compreender.

Para mais informação sobre o processo de submissão de artigos, consulte a página da revista em rce.casadasciencias.org



**CASA DAS
CIÊNCIAS**

EDULOG - FUNDAÇÃO BELMIRO DE AZEVEDO

JUNHO 2020

V8/02

ÍNDICE

- 02 NOTÍCIAS
- 05 EDITORIAL
A Ciência é a única arma
Pedro Alexandrino Fernandes
- 07 ARTIGOS
O álcool contra a COVID-19
Maria João Ramos, Pedro A. Fernandes
- 11 O sabão contra a COVID-19
Pedro A. Fernandes, Maria João Ramos
- 16 Como criar um novo fármaco
Ana Oliveira
- 21 Vacinas e imunidade
Manuel Vilanova
- 26 Proteínas Virais no *Protein Data Bank*
Alexandre V. Pinto, *et al.*
- 30 O paracetamol e a COVID-19
Fernando Remião
- 35 Modelos compartimentais e aplicações
Pedro Teles
- 41 AOS OLHOS DA CIÊNCIA
As grandes Pandemias da História
Amélia Ricon Ferraz
- 48 IMAGEM EM DESTAQUE
Glicoproteína S
Carola Jerves, Heitor Alvelos

Oxigénio médico

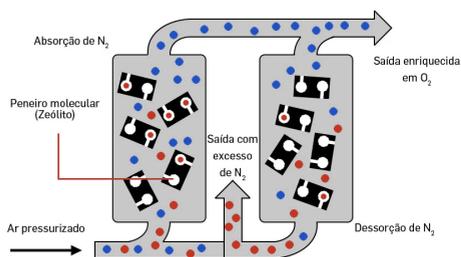


FIGURA 1. Concentrador de oxigénio por adsorção

A procura de oxigénio para fins médicos também cresceu com a pandemia COVID-19 e houve receios de rotura da cadeia logística por a procura ter mais que quintuplicado em poucas semanas. Note-se que o oxigénio hospitalar representa na Europa cerca de 15% da sua procura. Para situações em que falte uma boa instalação de gases, alternativas de produção local podem ser relevantes.

O principal método de produção de oxigénio é a destilação fracionada de ar liquefeito com o nitrogénio a vaporizar na primeira fração. A eletrólise da água pode também ser usada para produzir oxigénio que pode ser um subproduto da produção industrial de hidrogénio. Nos últimos anos tornaram-se comuns equipamentos portáteis de concentração de oxigénio para uso médico doméstico usando uma tecnologia de adsorção (DOI: 10.1007/s10450-019-00155-w). Ar pressurizado é passado por zeólitos que adsorvem preferencialmente o nitrogénio deixando um fluxo enriquecido em oxigénio. O nitrogénio pode ser depois libertado por inversão do fluxo, completando um ciclo de adsorção e regeneração.

Este método pode ser mais eficaz e mais barato do que uma instalação de armazenamento e distribuição de oxigénio em meio hospitalar.

Esta tecnologia beneficia do desenvolvimento de zeólitos sintéticos muito específicos e é usada quer na produção de oxigénio à escala industrial, quer em pequenos dispositivos portáteis para uso individual prolongado.

Desinfetantes alcoólicos



FIGURA 1. Álcool em gel (fonte: pixabay)

A venda de desinfetantes alcoólicos para as mãos explodiu em todo o mundo em resposta à pandemia COVID-19. Estes desinfetantes devem ter mais de 60% de álcool para garantir o seu efeito desinfetante. A Organização Mundial de Saúde recomenda que, à falta de água e sabão, se use uma das várias formulações, sugerindo o uso de etanol a 80% ou de álcool isopropílico (2-propanol) com um gelificante que facilita a dispersão por toda a superfície das mãos antes de o álcool evaporar e suaviza o efeito secante do álcool sobre a pele. O glicerol (ou glicerina, propano-1,2,3-triol) é recomendado,

mas também se pode usar o etilenoglicol (etano-1,2-diol) ou o propilenoglicol (propano-1,2-diol). Um composto alternativo permitido pela americana *Food and Drug Administration* é o cloreto de benzalcónio (cloreto de alquildimetilbenzilamónio), um composto da classe dos amónios quaternários usado como biocida e surfactante catiónico. Este mesmo composto é usado em espermicidas e em algicidas (em piscinas ou superfícies exteriores de edifícios).

Sensores em tecidos podem monitorizar sinais vitais



FIGURA 1. Sensores em tecido (fonte: MIT News)

Investigadores do MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) desenvolveram uma forma de incorporar sensores eletrónicos em tecidos elásticos, permitindo-lhes criar, assim, camisas ou outras peças de vestuário que podem ser utilizadas para monitorizar sinais vitais como sejam a temperatura, a respiração e o ritmo cardíaco. As peças de vestuário

com sensores, que são laváveis em máquina, podem ser personalizadas. Os investigadores prevêem que este tipo de sensor pode ser utilizado para monitorizar pessoas doentes, em casa ou no hospital, bem como atletas ou astronautas.

É possível incorporar qualquer peça eletrónica, comercialmente disponível ou personalizada, nos têxteis usados diariamente, criando assim peças de vestuário confortáveis (DOI: 10.1038/s41528-020-0068-y). Outros grupos de investigação desenvolveram adesivos finos, semelhantes à pele humana, que podem medir a temperatura e outros sinais vitais, mas estes são delicados e têm de ser colados à pele.

A origem da cor do beija-flor

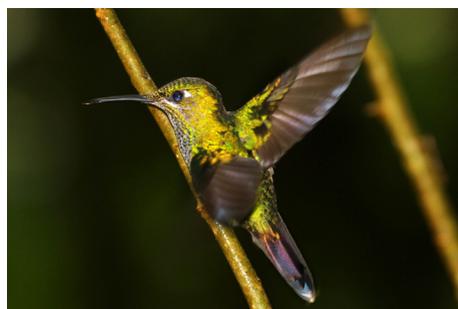


FIGURA 1. Beija-flor (fonte: banco de imagens, Casa das Ciências)

As maravilhosas cores das penas do beija-flor foram estudadas sistematicamente por uma equipa internacional liderada pelo Museu Field de História Natural de Chicago

(DOI: 10.1111/evo.13893) usando microscopia eletrônica de transmissão para confirmar as semelhanças e as diferenças para outros animais. Há interesse em encontrar a física do fenômeno e compreender o mecanismo evolutivo que terá levado à sua ocorrência. As penas são constituídas por queratina, o material das unhas e dos cabelos. Tal como na pele humana, um organelo chamado melanossoma produz o pigmento e é a forma e organização destes organelos que produz a reflexão e a dispersão da luz com efeitos tão diversos como o de uma pele “bronzeadada” ou de uma pena irisada. A melhor analogia da origem destas cores será com uma bola de sabão ou com um pouco de óleo à superfície da água. A reflexão e refração da luz branca na película fina provoca a dispersão com o efeito de arco-íris.

Dinossauros Canibais?

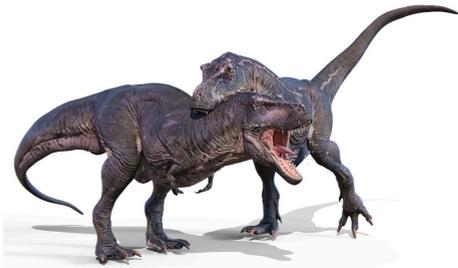


FIGURA 1. T-Rex (fonte: pixabay)

Julia McHugh, dos Museus do Colorado Ocidental, recolheu todos os ossos de dinossauros encontrados na pedreira de Mygatt-Moore, no Colorado, com a ajuda

de voluntários. Verificaram que quase 30% dos 2368 ossos encontrados, fósseis de 150 milhões de anos, tinham marcas de dentadas. Normalmente menos de 5% dos ossos de dinossauro têm marcas de mordeduras (DOI: 10.1371/journal.pone.0233115). Não há razão para pensar que o canibalismo fosse raro entre os dinossauros predadores, mas não existem muitas provas sobre isso. Apenas o T. Rex e uma outra espécie chamada *Majungatholus* demonstraram ser, pelo menos ocasionalmente, canibais. Para dinossauros, em geral, este comportamento é muito raro e encontrar 30% é surpreendente.

A maioria das mordeduras terá sido feita por Alossauros, isto é, os grandes predadores mais habitualmente encontrados no local. Muitas dessas marcas de mordeduras foram encontradas nos ossos de outros alossauros. Não é clara a razão pela qual o canibalismo seria tão vulgar naquele local. Uma explicação é que algo invulgar ocorresse, talvez as condições ambientais tenham forçado os predadores a caçarem mais.

A outra explicação possível é que os caçadores de fósseis poderiam ter deixado ficar os ossos mais danificados, o que pode ter distorcido a realidade. Só a promoção da recolha noutras locais poderá confirmar esta hipótese. Mas isso dará muito trabalho, especialmente se os ossos pertencerem a espécies como os alossauros que podiam ter 10 metros de comprimento!

A Ciência é a única arma

A humanidade estava já desabituada de conviver com as epidemias, as nossas velhas companheiras tão antigas quanto a civilização humana. As pandemias são de facto um fruto da revolução neolítica; a nossa capacidade de dominar a agricultura e a pecuária, a consequente sedentarização e a aglomeração das populações em densas aldeias, vilas e cidades, bem como os intercâmbios comerciais que se seguiram, foram o fator que fez nascer as pandemias. Uma doença infecciosa nunca se disseminaria por grandes regiões geográficas tendo como veículo pequenos grupos de caçadores-recoletores dispersos, facto sustentado pela total falta de evidência arqueológica sobre pandemias nesse período. Não deixa de ser curioso pensar que foi a civilização que fez nascer as pandemias, que devastaram continentes, dizimaram civilizações, decidiram guerras e derrubaram impérios no passado, mas que a ciência, um dos apogeu máximos da civilização, tem sido a ferramenta que melhor tem conseguido controlar, dominar, e até erradicar muitas delas. A ciência é a nossa tábua de salvação para lidar com as pandemias.

Os extraordinários progressos e sucessos da ciência conseguiram controlar muitos dos potenciais surtos epidémicos nos tempos modernos. A pandemia mais importante e mortífera da atualidade, a SIDA, não nos parece tão assustadora como a COVID-19 pois dispomos de formas simples e extremamente eficazes de prevenir o contágio.

De todas as técnicas científicas, a que porventura mais se destacou para nos libertar de pandemias foi a vacinação. A vacinação libertou-nos definitivamente da varíola e limitou imenso as infeções por sarampo, tétano ou poliomielite, entre outras doenças. De facto, a OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que pelo menos dez milhões de pessoas tenham sido salvas pela vacinação na última década. Surpreendentemente, e apesar do seu extraordinário sucesso, a vacinação é hoje alvo de um movimento de contestação injustificável que se serve de falsos argumentos e falsa ciência para pôr em causa os inegáveis benefícios das campanhas de vacinação.

A maioria das pessoas percebeu já a gravidade da pandemia COVID-19 e as consequências que teria tido, não fossem postas em prática medidas de confinamento extraordinárias. Também já percebeu que a ciência é a nossa esperança e a nossa tábua

de salvação, seja através das tecnologias hospitalares de tratamento, das tecnologias de prevenção do contágio (onde os também injustamente criticados "químicos", usados massivamente como desinfetantes, têm salvo imensas vidas e retardado muito a pandemia), seja através do desenvolvimento de fármacos e vacinas. De facto, os raros países que têm recusado seguir uma gestão científica da pandemia são hoje os mais fustigados por ela.

Neste contexto, entendemos ser relevante lançar uma edição especial da Revista de Ciência Elementar dedicada à COVID-19. Coligimos uma coletânea de artigos que se debruçam sobre diversos aspetos científicos das epidemias, que são genéricos e transversais, fazendo sempre uma ligação entre a ciência das pandemias e a atual COVID-19. Esta coletânea aborda aspetos históricos das pandemias, aspetos (bio)químicos sobre desinfeção e sobre desenvolvimento de novos fármacos, aspetos farmacológicos sobre o tratamento de alguns dos efeitos da doença, aspetos matemáticos sobre a modelação da evolução da pandemia e até alguns aspetos artísticos da ciência.

Temos esperança na ciência, e esperança de em breve lançar uma edição especial dedicada a uma análise retrospectiva do papel da ciência na erradicação da pandemia por COVID-19!

Pedro A. Fernandes

Editor convidado

O álcool contra a COVID-19

Maria João Ramos, Pedro A. Fernandes
DQB/LAQV/Universidade do Porto

Durante a pandemia da COVID-19, foram recomendados dois meios de desinfeção do vírus SARS-CoV-2, a repetida lavagem com sabão e o álcool a 60% ou mais. O uso do álcool não causa surpresa porque estamos habituados a usá-lo como meio geral de desinfeção, mas interessa compreender o seu mecanismo de ação. O efeito baseia-se na desnaturação de glicoproteínas que fazem parte do envelope do vírus, sendo que a desnaturação as impede de exercerem as suas funções biológicas, químicas e físicas.

Embora o sabão seja o agente mais eficiente para a inativação do SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19, o que podemos fazer se não tivermos água e sabão disponíveis para lavar as mãos? A resposta está em que desinfetantes, géis, cremes, toalhetes e líquidos que contenham um mínimo de 60% de álcool, são também muito úteis para a inativação do vírus. Os álcoois mais utilizados nos desinfetantes, são o etanol, o propanol e o isopropanol (o segundo menos utilizado do que os outros dois, ver FIGURA 1).

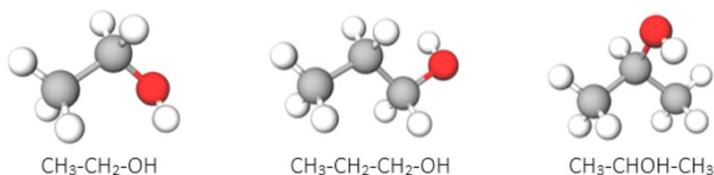


FIGURA 1. Etanol, propanol e isopropanol.

Estes álcoois são eficazes na inativação da maioria dos vírus embora existam alguns tipos de vírus que eles não conseguem destruir. Estes últimos são vírus que possuem uma forte camada proteica que protege o seu material genético. Os outros são vírus que possuem, adicionalmente, um envelope viral, *i.e.*, uma membrana constituída por uma bicamada de fosfolípidos e proteínas associadas, a proteger o seu material genético. Assim, vírus não en-

velopados, como seja o norovírus (um vírus extremamente contagioso que provoca vômitos e diarreia), não são inativados por álcoois. No entanto, o SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, e esse mesmo envelope viral resulta num dos possíveis alvos para o destruir, tornando este tipo de vírus o mais vulnerável e fácil de inativar. Os coronavírus têm sobrevivência limitada fora dos ambientes hospedeiros e, geralmente, transferem-se diretamente de hospedeiro para hospedeiro. Os vírus envelopados possuem grande adaptabilidade e podem mutar em pouco tempo para evitar o sistema imunológico humano, podendo causar infecções persistentes.

O envelope viral é muito sensível aos álcoois. Vamos ver porquê...

Enrolamento proteico

As glicoproteínas virais, existentes na superfície do envelope, servem para identificar os recetores na membrana do hospedeiro e para se ligarem aos mesmos. A entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras é mediada pela glicoproteína S (do inglês *spike*), resultando num processo complexo para promover a fusão célula-vírus. Eventualmente, o envelope viral funde-se com a membrana do hospedeiro, permitindo que a cápside e o genoma viral entrem e infetem o hospedeiro.

Ora, todas as proteínas, incluindo a glicoproteína S, têm uma determinada estrutura que obedece a um enrolamento proteico característico de cada uma delas, a chamada estrutura terciária da proteína. O enrolamento proteico é o processo físico pelo qual a proteína adota uma conformação biologicamente funcional, que corresponde à sua estrutura tridimensional nativa (FIGURA 2). O enrolamento proteico é um processo muito complexo ocorrendo, de um modo geral, na escala do milissegundo.

A tradução de uma sequência do ARN mensageiro (mARN) para uma cadeia de aminoácidos transforma as proteínas em cadeias de polipéptidos, sem estrutura tridimensional estável. O enrolamento proteico começa a ocorrer ainda durante a tradução da cadeia polipeptídica, os aminoácidos interagem entre si e o processo resulta numa estrutura tridimensional bem definida – a proteína nativa.

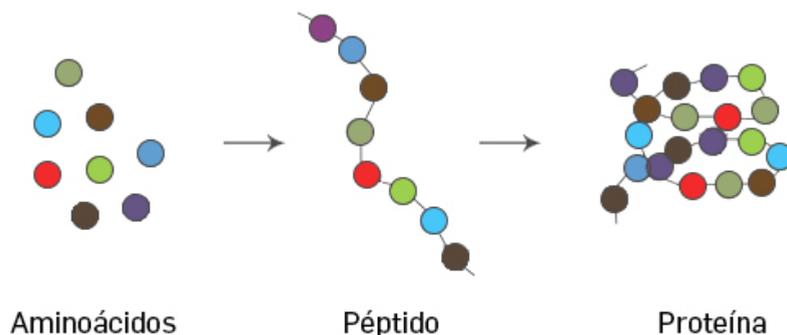


FIGURA 2. Esquema de enrolamento proteico.

Existem atualmente diversas técnicas que ajudam a estudar o enrolamento de proteínas nomeadamente, entre outras, a ressonância magnética nuclear (RMN), o dicroísmo circular (DC), a cristalografia de raios-x, a microscopia de força atômica (MFA) e a modelação molecular computacional que é, neste momento, excecional para capturar a dinâmica do processo de enrolamento proteico.

A estrutura tridimensional correta é essencial para o bom funcionamento da proteína. Se por algum motivo, a desnaturação da proteína ocorrer, *i.e.* basicamente o processo inverso do enrolamento proteico, as propriedades biológicas, químicas e físicas são alteradas devido a perturbações causadas na sua estrutura tridimensional, e o reconhecimento molecular para essa proteína deixa de funcionar.

Reconhecimento molecular

A glicoproteína S, do SARS-CoV-2, interage diretamente com a enzima conversora de angiotensina 2 (hACE2) humana, ligando-se à mesma com uma afinidade elevada, entrando, deste modo, na célula do hospedeiro.

Faz-se aqui uma pequena referência à enzima hACE2 - é uma enzima ligada à superfície externa das células nos pulmões, artérias, coração, rins e intestino. Esta enzima reduz a pressão sanguínea catalisando a clivagem da angiotensina II (um vasoconstritor) em angiotensina (um vasodilatador). A hACE2 serve como ponto de entrada de alguns coronavírus, nomeadamente do SARS-CoV-2.

Na realidade, cada proteína liga-se ao recetor respetivo de um modo específico. A esta interação específica entre moléculas, exibindo complementaridade molecular através de ligações não covalentes como, por exemplo, ligações de hidrogénio, forças de van der Waals ou forças eletrostáticas, chama-se reconhecimento molecular. Como exemplo concreto de reconhecimento molecular, a FIGURA 3 apresenta uma representação esquemática da estrutura tridimensional da glicoproteína S do vírus SARS-CoV-2 ligada à enzima hACE2.

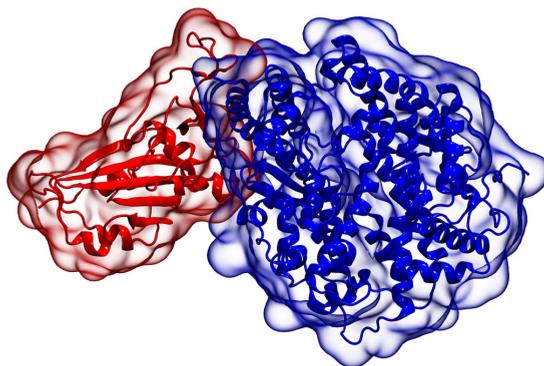


FIGURA 3. Representação esquemática da estrutura tridimensional da glicoproteína S (vermelho) do vírus SARS-CoV-2 ligada à enzima hACE2 (azul, coordenadas retiradas do *Protein Data Bank*, 6M0J, entrada depositada em 21 de fevereiro de 2020 por X. Wang, J. Lan, J. Ge, J. Yu, S. Shan).

Os álcoois são eficazes para inativar o vírus porque eles atuam na estrutura da glicoproteína S, desnaturando-a, ou seja, como referido anteriormente, alterando as suas propriedades biológicas, químicas e físicas devido a perturbações causadas na sua estrutura terciária. De um modo geral, a adição de álcoois melhora as interações polares locais nas proteínas e enfraquece as interações hidrofóbicas não locais. Isso resulta na desestabilização dos núcleos hidrofóbicos nativos das proteínas e no aumento da formação de ligações locais de hidrogénio álcool-proteína, resultando em proteínas desnaturadas. A ramificação da cadeia do álcool tende a reduzir a sua capacidade de desnaturação das proteínas.

Em conclusão, o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, é um agente patogénico novo cuja proteína S se liga com afinidade elevada à enzima humana ACE2, hACE2, usando-a como um recetor de entrada para invadir a célula do hospedeiro, neste caso o ser humano. Os álcoois provocam a desnaturação da proteína S do vírus impedindo-a, assim, de efetuar o reconhecimento molecular da enzima hACE2 e, conseqüentemente, impedindo a entrada do vírus na célula humana.

Fatores importantes

O sabão continua a ser o agente mais eficiente para inativar o vírus causador da COVID-19. Atualmente, no entanto, existem também desinfetantes à base de álcool, geralmente contendo etanol. Outros álcoois também usados são o propanol e o isopropanol.

É importante a consideração de alguns fatores:

- De um modo geral, os desinfetantes para as mãos à base de álcool contêm entre 60 a 95% (em volume) de álcool. A potência dos desinfetantes para as mãos à base de álcool aumenta com a percentagem em volume de álcool. No entanto, concentrações em álcool muito elevadas (acima de 95%) são menos eficazes. Isso ocorre porque as proteínas não são tão facilmente desnaturadas em ambientes hidrofóbicos, ou seja, em ambientes desprovidos de água.

- É necessário que o volume de desinfetante utilizado seja suficiente para cobrir toda a área de ambas as mãos. Caso contrário, haverá áreas onde o vírus continuará a existir. Para cobrir adequadamente ambas as mãos, é necessário usar cerca de 3 ml de desinfetante (aproximadamente uma palma da mão).

- Se as mãos estiverem cobertas de sujidade ou gordura, o desinfetante para as mãos não as consegue remover. Deste modo, o vírus pode permanecer nas mãos sujas.

Com todas estas advertências, é fácil de entender por que é que as recomendações habitualmente dadas, se concentram na lavagem das mãos. Na realidade, se lavarmos as mãos pelo período de 20 segundos recomendado, toda a sujidade, gordura e vírus (e bactérias também) serão removidos!

O sabão contra a covid-19

Pedro A. Fernandes, Maria João Ramos

DQB/LAQV/Universidade do Porto

Este pequeno artigo pretende explicar, de uma forma simples o mecanismo pelo qual a lavagem das mãos com sabão impede a infeção pelo vírus causador da COVID-19. Como o leitor se irá aperceber, tudo roda em torno de dois conceitos fundamentais da química: a hidrofiliidade e a hidrofobicidade. A forma como substâncias hidrofílicas se agregam entre si e evitam o contacto com substâncias hidrofóbicas (o chamado “efeito hidrofóbico”) faz com que o sabão literalmente “desmonte” este e muitos outros vírus.

O que é um vírus?

Um vírus é uma estrutura molecular relativamente complexa, composta por material genético (maioritariamente RNA, mas por vezes DNA, dependendo do vírus), um invólucro de proteínas a circunscrevê-lo (denominado “cápside”) e, geralmente, uma membrana constituída por uma bicamada de fosfolípidos e proteínas associadas. A membrana fosfolipídica incorpora também proteínas virais, que a atravessam e se projetam para fora do vírus, e que são essenciais para que o vírus reconheça e penetre nas células a infetar. Quando o vírus se encontra completamente organizado e em circulação, fora das células que vão ser infetadas, diz-se estar sob a forma de virião (FIGURA 1).

Os vírus têm dimensões submicroscópicas, não podendo ser observados por microscópios óticos. Os vírus estão disseminados por todos os organismos vivos. Estão na fronteira entre um ser vivo e um agregado molecular. A grande maioria dos microbiólogos não considera os vírus como sendo seres vivos.

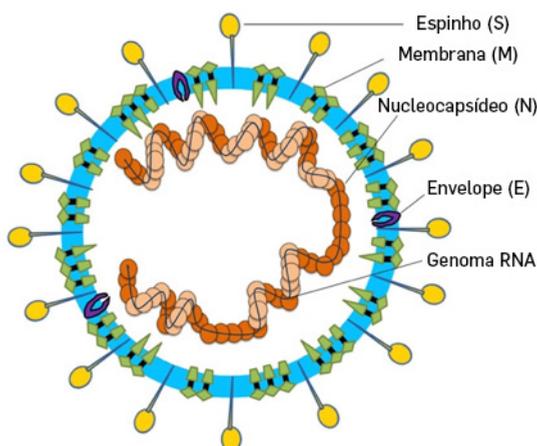


FIGURA 1. A estrutura típica de um vírus. O vírus ilustrado é o SARS-CoV-2, o causador da pandemia COVID-19. Na figura pode observar-se a membrana viral (bicamada fosfolipídica, azul), a cadeia simples de RNA do vírus (bege/tijolo, com cerca de 30 mil bases) e as quatro proteínas virais, denominadas proteína S (do inglês *spike*, espigões, amarelos), proteína M (do inglês, *membrane*, a verde), proteína E (do inglês, *envelope*, a roxo) e proteína N (do inglês, *nucleocapsid*, em branco, não desenhada explicitamente). As proteínas S, M e E estruturam o envelope viral e a proteína N envolve o material genético. Reproduzido de *J. Med. Virology* (2020), 92, 424-432.

Como controlar a pandemia COVID-19?

O vírus espalha-se através de gotículas expelidas pela respiração e pela tosse. Como tal, acredita-se que a melhor forma de controlar a propagação do vírus é evitar o contacto social, para não respirar as referidas gotículas, para que estas não pousem nos nossos olhos e para não tocar nas superfícies onde elas pousam. No caso de tocar nas referidas superfícies, o vírus fica agarrado às mãos, e pode infectar o ser humano se este a seguir tocar no nariz, boca ou olhos. Nesse sentido, torna-se absolutamente fundamental inativar e eliminar os vírus alojados nas mãos. A melhor forma de o fazer: lavar as mãos com água e sabão.

Porque é que lavar as mãos com sabão inativa e elimina o vírus?

Como se pode ver na FIGURA 1, a estrutura externa do vírus é constituída por proteínas e fosfolípidos. Tem-se dito na comunicação social, e mesmo em muitos artigos de divulgação, que tais compostos são relativamente **gordurosos** e **hidrofóbicos**, sendo **pouco solúveis** em água. Tal implicaria que lavar as mãos apenas com água não seria suficiente para remover o vírus. Todos sabemos que a água não é um bom agente para retirar compostos gordurosos como a manteiga ou o azeite das nossas mãos. Com o vírus dar-se-ia o mesmo fenómeno...

No entanto, esta explicação, apesar de simples e de fácil compreensão, não é cientificamente rigorosa. De facto, lavar as mãos com sabão é fundamental para inativar o vírus, mas o verdadeiro motivo é outro...

Os compostos químicos podem ser classificados como **hidrofílicos** (compostos polares

que se solubilizam em água) ou **hidrofóbicos** (compostos apolares que são insolúveis em água). As moléculas de compostos hidrofílicos interatuam entre si através de interações eletrostáticas originadas pelos seus dipolos e cargas iónicas. Já os compostos hidrofóbicos interatuam entre si através de forças de van der Waals, mais fracas (também conhecidas como interações dipolo instantâneo-dipolo induzido). Quando misturamos água e azeite, as interações entre os dipolos das moléculas de água são tão favoráveis que estas se agregam umas às outras, excluindo o azeite, que apenas tem interações de van der Waals para oferecer. E assim se formam duas fases separadas. A este efeito de agregação de moléculas hidrofílicas e expurgação de moléculas hidrofóbicas chama-se **efeito hidrofóbico**.

A face exterior do vírus é composta pela sua membrana e pelas proteínas S, M e N. As membranas virais são constituídas por fosfolípidos, que são moléculas **anfifílicas**: compostos com uma porção hidrofílica e uma porção hidrofóbica. Um exemplo típico de fosfolípido constituinte de membranas celulares, e membranas virais, é a fosfatidilcolina (FIGURA 2), onde a região hidrofílica está marcada a azul e a região hidrofóbica está marcada a cor salmão:

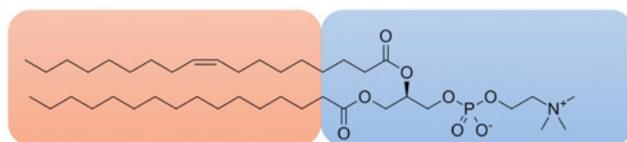


FIGURA 2. Uma molécula de fosfatidilcolina, evidenciando o seu carácter anfifílico.

As membranas virais, expõem as regiões hidrofílicas para o meio exterior aquoso e as regiões hidrofóbicas para o interior da bicamada, tal como é esquematizado na FIGURA 3, seguindo o código de cores usado na representação da fosfatidilcolina na FIGURA 2. Esta organização permite que as regiões hidrofílicas, polares, interajam com o solvente aquoso (também hidrofílico) que se encontra no meio exterior, e que se escondam as regiões hidrofóbicas do solvente aquoso, como se se tratasse de uma mistura de água e azeite.

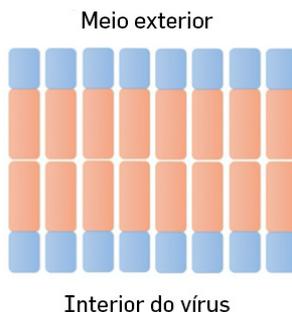


FIGURA 3. Os fosfolípidos organizam-se em bicamadas, expondo as regiões polares para o exterior aquoso, e as regiões hidrofóbicas para o interior da bicamada, interatuando entre si. Assim se evita o contacto das regiões hidrofóbicas com o meio aquoso e se maximiza os contactos das zonas hidrofóbicas entre si.

Assim sendo, a face externa do vírus é hidrofílica. O sabão possui também compostos anfifílicos na sua composição, tal com a membrana viral os tem, que usa para dissolver gorduras, sendo geralmente denominados agentes **tensioativos**. Um exemplo típico é o estearato de sódio, um componente muito comum em sabão (FIGURA 4):

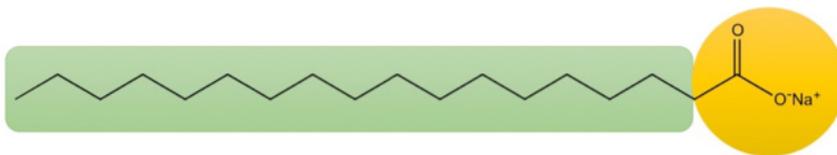


FIGURA 4. Estearato de sódio, um composto anfifílico frequentemente encontrado em sabões. A região a laranja é hidrofílica, e a região a verde é hidrofóbica.

Quando dissolvidos em água estes tensioativos formam micelas: agregados moleculares esféricos, onde as regiões hidrofóbicas ficam orientadas para o centro, protegidas do solvente aquoso, e as regiões hidrofílicas ficam viradas para fora, expostas ao solvente. Estas micelas têm a capacidade de encapsular materiais hidrofóbicos (gordurosos) no seu interior (partícula azul na FIGURA 5), e assim “solubilizá-los” em água. É desta forma que o sabão consegue solubilizar e remover gordura (manteiga, azeite) das nossas mãos.

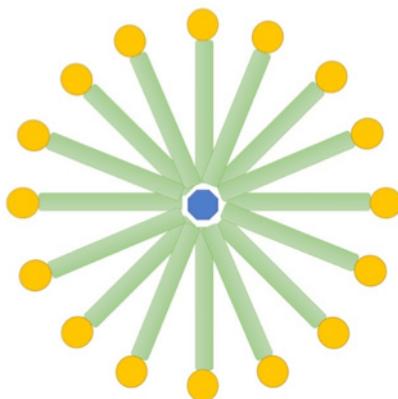


FIGURA 5. Micela de estearato de sódio encapsulando uma “gordura”, ou seja, um composto hidrofóbico (a azul).

Quando os agentes tensioativos entram em contacto com o vírus que está alojado nas nossas mãos, eles começam por se introduzir na sua membrana, por serem muito parecidos com os fosfolípidos que a constituem. Ou seja, organizam-se em bicamada. As caudas carbonadas do estearato de sódio colocam-se paralelamente às caudas carbonadas dos fosfolípidos, estabelecendo com elas interações de van der Waals, e o grupo carboxilado coloca-se em contacto com as cabeças polares dos fosfolípidos, estabelecendo com elas interações dipolares e iónicas. Trata-se de um arranjo muito favorável. Quando a concen-

tração de tensoativo está abaixo de um certo limite, a estrutura da bicamada membrana mantém-se relativamente intacta (FIGURA 6, topo). No entanto, quando a concentração de tensoativo misturado na membrana ultrapassa um determinado limite, a estrutura da mistura deixa de se assemelhar à bicamada membrana típica do vírus, e passa a organizar-se sob a forma de micela, de composição mista, à imagem do que acontece com o sabão (FIGURA 6, base):

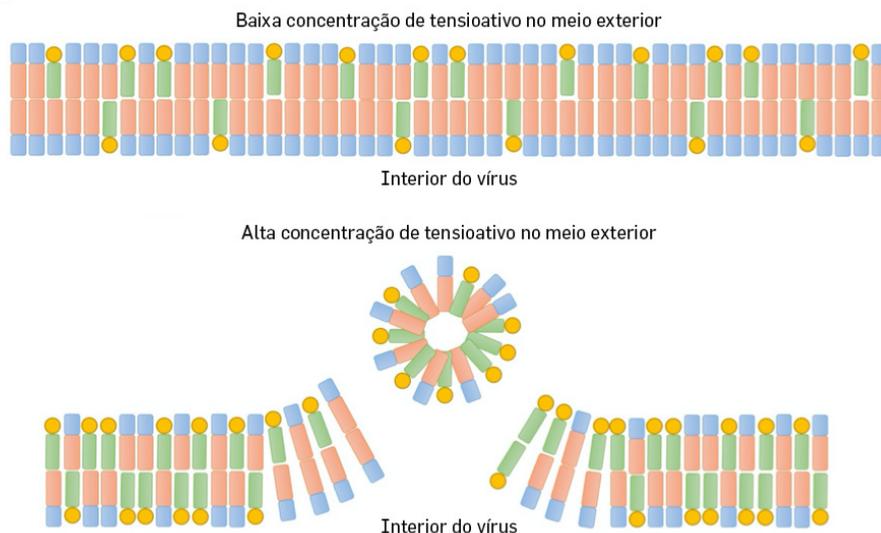


FIGURA 6. Topo: Bicamada membrana do vírus em contacto com uma baixa concentração de tensoativo proveniente do sabão. O tensoativo intercala-se entre os fosfolípidos e toma o seu lugar, mantendo no entanto a estrutura da bicamada que protege o interior do vírus relativamente intacta. Base: Ruptura da bicamada e formação de micelas de composição mista, quando a concentração de tensoativo é elevada.

As micelas de composição mista desprendem-se da membrana, e vão abrindo poros na mesma, desagregando-a lentamente. As proteínas S, M e E separam-se da membrana. Note-se que sem a proteína S o vírus é incapaz de penetrar numa célula humana, tornando-se não-patogénico. Lentamente as proteínas da cápside espalham-se, o RNA do vírus solta-se, e o vírus fica completamente desagregado e “desmontado”. Uma vigorosa lavagem de mãos, com água corrente, não só elimina estes restos do vírus, como ainda elimina alguns vírus que não foram desagregados por falta de tempo. Mesmo que os restos do vírus fiquem nas mãos, eles já não são infecciosos. E assim se previne a infeção!

Compreende-se a recomendação muitas vezes repetida durante a pandemia: lave frequentemente as mãos com sabão. Com muito sabão, para que a concentração de tensoativos seja elevada, e demoradamente, para permitir que haja tempo para a desagregação das membranas virais o mais extensamente possível. E enquanto não lavar as mãos, não toque com elas na boca, nariz e olhos, para não oferecer ao vírus uma porta de entrada para o interior do seu corpo!

Como criar um novo fármaco

Ana Oliveira

DQB/LAQV/Universidade do Porto

Aproveitando o esforço mundial para a criação de fármacos para a COVID-19, explica-se a estratégia seguida para a criação de um novo fármaco. A fase inicial do desenvolvimento assenta sobretudo na especificidade das propriedades e das interações químicas entre o fármaco e o seu alvo terapêutico. Depois, o fármaco é sujeito a uma fase de validação e várias fases de testes clínicos que começam em modelos animais, até à administração do fármaco no doente, atingindo assim a forma de medicamento.

Como atua um fármaco?

Os fármacos são compostos químicos, que podem ser sintetizados em laboratório ou extraídos de produtos naturais e que foram especificamente desenvolvidos para prevenir, diagnosticar ou curar doenças. O fármaco é o composto ativo de um medicamento. O processo de descoberta de um fármaco envolve três grandes áreas: da biologia a proteómica, da química os químicos computacionais e químicos de síntese, e da farmacologia as técnicas bioquímicas para a sua avaliação laboratorial.

Existem três classes de alvos farmacológicos: DNA, RNA e proteínas, sendo que as proteínas são o alvo mais comum. As proteínas são designadas de recetores se recebem e traduzem os sinais celulares, ou enzimas se forem catalisadores biológicos. As enzimas têm uma cavidade específica — centro ativo — onde se une o seu substrato. Quando a sua função fica impedida pela união de um fármaco, este é chamado de inibidor. Em geral, o inibidor compete com o substrato natural para ocupar o sítio ativo da enzima.

A grande maioria dos fármacos que existem disponíveis no mercado têm como alvo terapêutico recetores membranares (27%) e enzimas (~30%), nomeadamente, cinases (10%) e proteases (8%) (FIGURA 1).

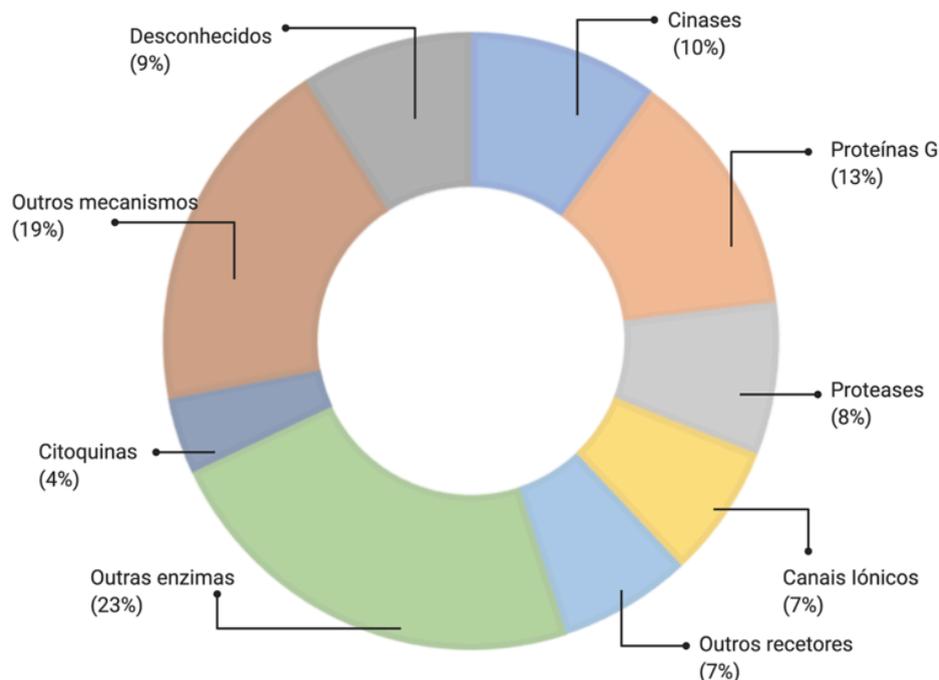


FIGURA 1. Distribuição dos medicamentos comercializados atualmente nos Estados Unidos da América e os seus alvos correspondentes.

Como se descobrem novos fármacos?

Nem todos os alvos biológicos se podem ligar a fármacos. Assim, a primeira fase do desenvolvimento dos novos fármacos pretende entender as propriedades do alvo em estudo, *i. e.*, é necessário determinar se o alvo exibe uma cavidade para a ligação de pequenas moléculas orgânicas ou biológicas, que por sua vez, possam modular a função terapêutica do alvo. O fármaco pode apresentar dimensões muito variadas, desde um pequeno composto, com peso molecular até 500g/mol, até um polipéptido.

O primeiro passo de um projeto de descoberta de novos fármacos consiste em reunir toda a informação bibliográfica sobre o alvo em questão, principalmente, a sua função e mecanismo de ação. Neste passo dá-se particular interesse à sua estrutura tridimensional. Estas estruturas, obtidas principalmente por Cristalografia de Raios X (X-Ray), fornecem informação acerca do enovelamento das proteínas, das propriedades químicas do alvo, do tamanho das cavidades para se ligar a fármacos e ainda sobre a facilidade ou dificuldade de um fármaco aceder a estes locais de ligação.

Nos últimos anos, com o aumento das capacidades computacionais e o desenvolvimento de supercomputadores, têm-se vindo a usar, cada vez mais frequentemente, técnicas computacionais como o encaixe molecular e a triagem molecular para acelerar o processo de

descoberta de novos fármacos e explorar a sua forma de união.

As técnicas de encaixe molecular preveem as interações moleculares entre o fármaco e o alvo. Estas interações químicas como as ligações covalentes, as interações eletrostáticas iónicas, ião dipolo, dipolo-dipolo, as ligações de halogénio e as pontes de hidrogénio (principais aceitadores e dadores de eletrões), e ainda as fortes interações hidrofóbicas, tal como as interações de “ π stacking” e as forças de dispersão de van der Waals determinam o grau de afinidade do alvo para o fármaco e desta forma modulam a função do alvo.

As técnicas computacionais permitem testar milhões compostos, de uma forma muito mais económica e rápida que os convencionais ensaios de laboratório, tornando-se assim ferramentas fundamentais na descoberta de novos fármacos. Este rastreio de milhões de compostos para o seu alvo vai permitir ordenar os compostos com base na sua afinidade. Os compostos que melhor interagem são selecionados para serem comprovados por técnicas experimentais bioquímicas. Para aumentar as hipóteses de encontrar um novo fármaco, os cientistas costumam testar cerca de 100 compostos que exibam diferentes propriedades químicas. Quando a união de um destes 100 compostos à proteína é validada por técnicas da bioquímica experimental, a este composto dá-se o nome de *hit*. Depois, os químicos computacionais e químicos de síntese cooperam de forma a modificar o composto *hit*, *i.e.*, substituem pequenos grupos químicos para poder melhorar a complementaridade entre o alvo e o composto. Estes compostos designam-se de *lead*. Os compostos *lead* unem com mais especificidade e assim podem requerer menores concentrações. Nesta fase, cabe ao cientista responsável identificar se o composto *lead* pode ainda ser otimizado para passar então a uma fase de testes pré-clínicos, que está sobretudo composta por ensaios em células e pequenos animais (FIGURA 2).

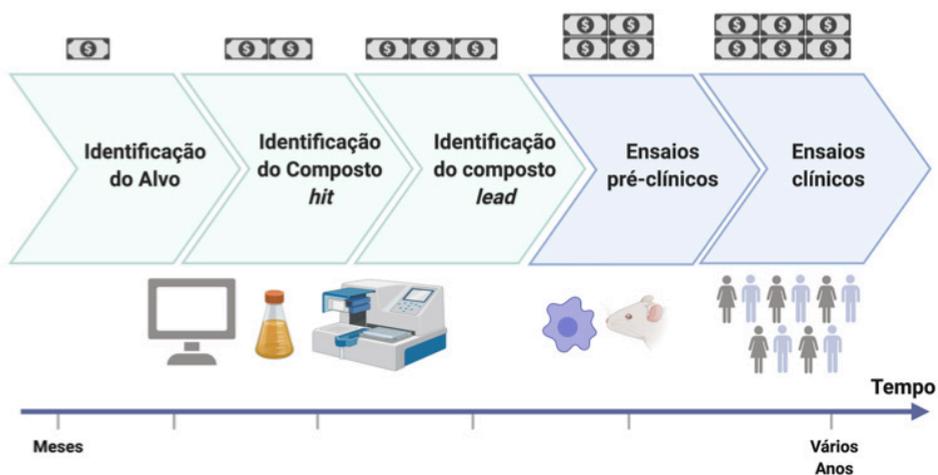


FIGURA 2. Processo de desenvolvimento de um fármaco.

O que está a ser testado para a COVID-19

A comunidade científica tem dado particular atenção a dois alvos terapêuticos no combate à COVID-19. Uma das abordagens tem como objetivo impedir a entrada do vírus SARS-CoV-2, causador da doença, no humano. A infeção do vírus ocorre quando uma das proteínas da camada superficial do vírus — proteína de espícula — encontra as proteínas da enzima ACE2 humana. O que se pretende é encontrar um fármaco que impeça o contacto entre as duas proteínas, nomeadamente, o desenho de um polipéptido que impeça que as duas proteínas possam interagir entre si.

Uma outra abordagem, tem como objetivo determinar o mecanismo de ação da protease principal do vírus SARS-CoV-2 e desenhar um fármaco específico que iniba a ação da enzima. A protease principal do vírus é uma enzima fundamental para a sua sobrevivência no hospedeiro humano (FIGURA 3). Esta enzima é responsável pela síntese de novas proteínas virais, sem as quais este não consegue replicar-se.

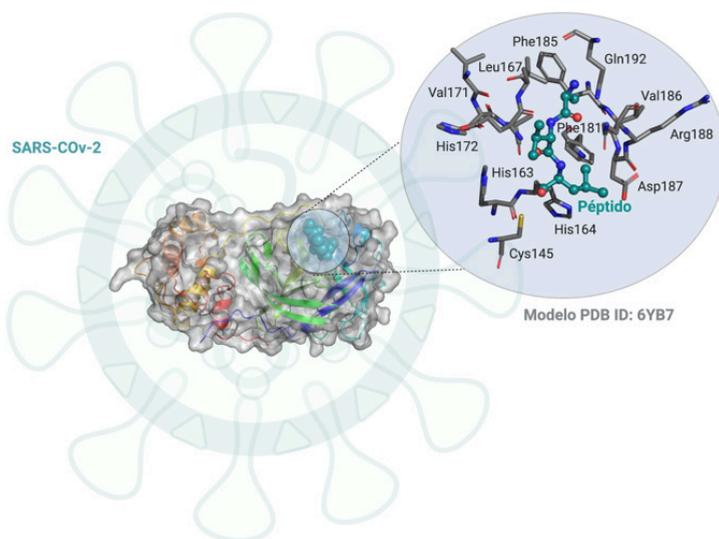


FIGURA 3. A figura mostra a estrutura tridimensional da principal protease do vírus SARS-CoV-2 e o seu centro ativo, à direita. O péptido, substrato principal da enzima (a verde), está representado em esferas verdes.

Através de técnicas de triagem molecular pretende identificar-se, entre centenas de milhões de compostos químicos, aqueles que apresentam melhor complementaridade de forma e que exibem atrações químicas mais fortes entre o fármaco e a protease. Os cientistas querem apresentar uma lista de compostos inibidores da protease principal do vírus, com potencial para servirem de base para o desenvolvimento de fármacos para tratar as infeções pelo vírus.

Ainda nesta linha de investigação e com o objetivo de bloquear a função da principal protease do SARS-CoV-2, estão a ser testados medicamentos que são atualmente comercializados, também estão a ser testados medicamentos que com o passar dos anos foram

retirados do mercado, e ainda fármacos numa fase avançada de investigação. Esta estratégia de reutilização tem como principal vantagem acelerar o processo de descoberta de fármacos porque já se dispõe de informação sobre a sua segurança, toxicidade e comportamento no organismo sobre eles.

Como se aprova um fármaco?

Para um fármaco se tornar medicamento e chegar a ser comercializado, ele é sujeito a três grandes fases de testes clínicos, havendo ainda uma quarta fase de testes clínicos que começa após a comercialização. Em média, para que um fármaco chegue à fase de comercialização, são testados até 10 mil compostos nas fases iniciais. Este longo processo dura, em geral, entre 10 a 15 anos.

Numa primeira fase, avalia-se a segurança e a tolerância do novo fármaco em indivíduos saudáveis.

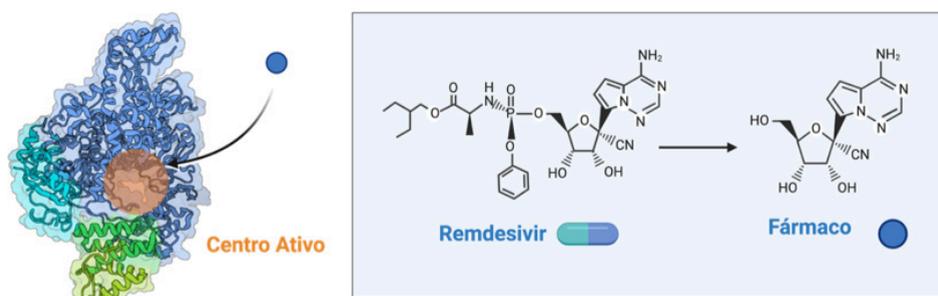


FIGURA 4. Representação da enzima de união do fármaco (à esquerda) e a estrutura química do *Remdesivir* (ao centro); à direita representa-se a estrutura do princípio ativo, o fármaco.

Numa segunda fase, pretende-se avaliar a eficácia terapêutica. É nesta fase que o fármaco pode ser administrado em centenas de indivíduos portadores de doença e se determina a dose para a qual o fármaco é eficaz para a resposta esperada.

Depois, na terceira fase, demonstra-se o benefício do fármaco, comparando os seus efeitos em milhares de indivíduos saudáveis e doentes e, se se confirma então uma ação positiva de um fármaco, pode obter-se uma autorização para a sua introdução no mercado, passando a ser designado de medicamento. Por fim, na fase quarta, otimiza-se o uso do medicamento, verifica-se a sua interação com outros medicamentos e avaliam-se quais os novos efeitos secundários.

A 1 de Maio de 2020, a FDA aprovou um plano de emergência para aprovar a administração do primeiro medicamento contra a COVID-19, em doentes graves. Este medicamento antiviral, o *Remdesivir*, tinha sido desenvolvido para combater o vírus Ébola e estava atualmente a ser testado em fase dois. A estrutura química do fármaco pode ser observada na FIGURA 4. No entanto, até à data deste artigo, não se conhece nenhum fármaco específico para combate à pandemia e nenhum que reúna todas as condições de segurança para ser administrado.

Vacinas e imunidade

Prevenção de doenças infecciosas

Manuel Vilanova

ICBAS/I3S/ Universidade do Porto

Neste artigo é feita uma abordagem genérica à resposta imunológica à vacinação. São referidas as estratégias usadas na conceção de vacinas e os mecanismos imunológicos inerentes, com um foco especial nas vacinas preventivas de doenças infecciosas e, de forma mais particular, nas abordagens em curso para a obtenção de uma vacina contra a COVID-19.

O que é uma vacina?

Designamos por vacina uma preparação que, quando administrada a um animal, induz uma resposta do sistema imunológico capaz de conferir resistência (imunidade) a uma doença, geralmente infecciosa ou tumoral.

O termo latino *immunis*, inicialmente usado num contexto fiscal ou militar e significando essencialmente “isento” ou “livre de”, foi apropriado pela imunologia, a ciência que estuda o sistema imunológico. Este sistema, entre outras funções, permite ao nosso corpo defender-se contra as doenças infecciosas e gerar imunidade. O estado de imunidade refere a capacidade de resistir a um agente causador de doença, geralmente induzido por uma exposição prévia do sistema imunológico a esse agente ou a uma subunidade desse agente. Tucídides, um historiador da Grécia antiga, ao descrever a epidemia que ficou historicamente conhecida como a **Peste de Atenas**, ocorrida nesta cidade no ano 430 a.C., referia já que os enfermos e os moribundos encontravam mais compaixão por parte daqueles que tinham recuperado da doença, que não receavam por si próprios, tendo a noção que “*o mesmo homem nunca era atacado duas vezes, pelo menos, não de modo fatal*”. Neste relato, está implícita a noção da aquisição de imunidade natural a um agente infeccioso.

O desenvolvimento de imunidade é o objetivo da utilização das vacinas. As vacinas são formulações de administração geralmente simples, de utilização fácil na clínica, que indu-

zem uma resposta do sistema imunológico com efeito preventivo ou terapêutico de doenças, infecciosas na sua maioria. As vacinas podem ser concebidas de formas diversas. Em geral, contêm um ou mais antigénios, os alvos específicos da resposta imunológica que se pretende induzir, que podem ser administrados conjuntamente com substâncias ou sistemas que maximizam essa resposta, os chamados adjuvantes. Os adjuvantes podem modificar a resposta induzida pela vacinação na sua magnitude, potenciando-a, mas também na sua qualidade, no sentido de a tornar mais adequada e eficaz contra o agente particular contra o qual se pretende induzir proteção. Sais de alumínio ou emulsões de óleo em água (contendo esqualeno ou vitamina E) são exemplos de adjuvantes usados na vacinação em humanos.

A abordagem no desenvolvimento de uma vacina deverá ir ao encontro da indução dos mecanismos imunológicos mais adequados à proteção contra os agentes infecciosos particulares. De um modo muito genérico, podemos considerar que o sistema imunológico combate os agentes infecciosos através de fatores solúveis, como os anticorpos, produzidos pelos linfócitos B, ou através de mecanismos celulares, mediados por outras células leucocitárias. Os leucócitos, ou glóbulos brancos, podem ter uma função microbicida, como os macrófagos, os neutrófilos ou as células dendríticas, internalizando os agentes patogénicos através da fagocitose e destruindo-os de forma intracelular. Os linfócitos T citotóxicos, ou as células NK (*natural killer*), podem também contribuir para a resposta antimicrobiana, induzindo a lise de células infetadas e facilitando desse modo a eliminação do agente invasor. Os linfócitos T auxiliares, ajudam as outras células envolvidas na resposta imunitária, fagocíticas, citotóxicas e produtoras de anticorpos, contribuindo para a sua estimulação e especialização funcional. A TABELA 1 lista as categorias principais de células imunológicas envolvidas na resposta a agentes infecciosos, detalhando a sua função principal.

Genericamente, agentes infecciosos que têm crescimento ou se disseminam de forma extracelular, são melhor combatidos através da produção de anticorpos, uma resposta designada **humoral**, ao passo que agentes infecciosos intracelulares, ou seja, que necessitam de crescer no interior das células do hospedeiro, são mais eficazmente combatidos com uma resposta de tipo **celular**.

De modo genérico, a resposta imunitária que normalmente é protetora nas infeções causadas por vírus, como a COVID-19, depende essencialmente da produção de anticorpos específicos e da atividade das células T citotóxicas. Outros tipos de células, como NK, T auxiliares ou células dendríticas, são também importantes, cada uma a um nível diferente. Tanto as células B, como as células T, são muito específicas para os constituintes particulares dos agentes patogénicos, que reconhecem através dos seus recetores antigénicos. Os linfócitos B e T são também os responsáveis pela geração e manutenção da memória imunológica específica. Assim, cada vírus induz normalmente uma imunidade de memória específica para esse vírus particular.

TABELA 1. Principais categorias de células imunológicas envolvidas na resposta a agentes infecciosos e função principal que desempenham.

	Tipo de imunidade que promovem	Recetores específicos para antígenos	Função principal
células epiteliais	inata	não	barreira física; deteção de agentes patogénicos
células dendríticas	inata	não	deteção de agentes patogénicos; estimulação de células T
macrófagos	inata	não	fagocitose e destruição de microrganismos
neutrófilos	inata	não	fagocitose e destruição de microrganismos
células NK	inata	não	citotoxicidade
linfócitos B	adquirida (humoral)	sim	produção de anticorpos
linfócitos T CD4 ⁺	adquirida (celular e humoral)	sim	estimulação de células imunológicas e indução da sua especialização funcional
linfócitos T CD8 ⁺	adquirida (celular)	sim	citotoxicidade

Como funcionam as vacinas?

As vacinas são constituídas pelos alvos específicos, os antígenos, que irão induzir a resposta mediada por linfócitos e, se necessário, por componentes adicionais, que são designados por adjuvantes. Os adjuvantes potenciam a resposta, mas também determinam o tipo de resposta, privilegiando um carácter mais humoral (anticorpos) ou mais celular. Muitas vezes, os adjuvantes mimetizam os padrões moleculares associados a microrganismos patogénicos, ativando a imunidade inata, que é essencial para uma boa resposta específica ou adquirida.

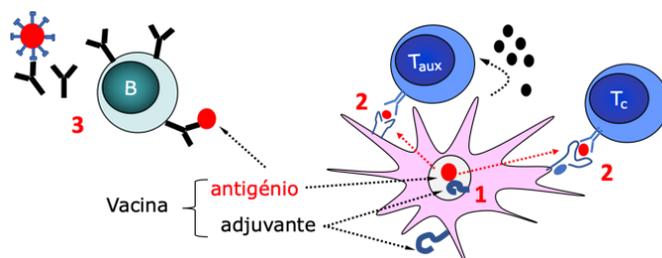


FIGURA 2. Na resposta a vacinas antivirais, as células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas, são ativadas pelos adjuvantes, que estimulam recetores celulares, muitas vezes, os que reconhecem componentes dos vírus, como os seus ácidos nucleicos (1). Por outro lado, internalizam, processam e apresentam os antígenos da vacina às células T, promovendo a sua diferenciação a células auxiliares ou citotóxicas (2). As células B podem reconhecer diretamente os antígenos, ativando-se. A sua ativação traduz-se na produção de anticorpos específicos para os antígenos da vacina (3), que irão reconhecer antígenos homólogos no vírus, neutralizando-os ou promovendo a sua fagocitose.

Que benefícios resultam da vacinação?

As vacinas podem ser preventivas, se evitam as doenças, ou terapêuticas, se usadas para tratar uma doença já estabelecida. A vacinação teve o seu maior êxito com a erradicação da varíola à escala global. Para além do benefício direto de poder evitar um enorme custo humano e económico nos sistemas de saúde prevenindo a mortalidade ou morbilidade associada às doenças infecciosas, o uso de vacinas pode ter ainda benefícios indiretos, evitando, por exemplo, no caso das vacinas antibacterianas, a utilização de antibióticos. Contribuem assim para evitar o desenvolvimento de estirpes bacterianas multirresistentes e a preservação de uma microbiota saudável. Na vacinação maternal, o efeito pode ser duplo, uma vez que imunizando as mães, estas podem transmitir anticorpos aos fetos e aumentar a sua resistência a possíveis infeções após o nascimento. Como as pessoas idosas têm uma menor capacidade de resistir a infeções e até de responder à vacinação, é importante que esta se faça de forma massiva nas camadas mais jovens da população, evitando assim a propagação de doenças e protegendo os idosos pelo efeito de imunidade de grupo. Este facto responsabiliza-nos a todos como membros de uma comunidade, mas também é gratificante por fazer de cada um de nós um agente de proteção.

Apesar de trazer benefícios óbvios para a saúde humana, assistiu-se recentemente ao surgimento ou ressurgimento de movimentos anti-vacinação, na sua maioria fundamentados em dados pseudocientíficos que a internet permite difundir sem o devido escrutínio. Apesar de muito recente, a realidade impactante da atual pandemia de COVID-19 tem demonstrado a necessidade de apostar na vacinação como a forma mais eficaz de combater esta doença infecciosa, o que pode generalizar-se a outras doenças infecciosas.

O estado atual da vacinação para a COVID-19

As tentativas para desenvolver uma vacina eficaz contra o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, foram iniciadas muito rapidamente. Contudo, é pouco provável que esta venha a ser conseguida antes do término da primeira vaga pandémica. As abordagens atualmente em curso na tentativa de criar essa vacina exemplificam, num caso concreto, estratégias que são mais transversais e usadas na proteção contra outras doenças infecciosas.

A proteína S das espículas do vírus parece ser um alvo promissor na vacinação contra o SARS-CoV-2. Produzida de uma forma recombinante está a ser utilizada em vários estudos de vacinação, ainda pré-clínicos. Como foi referido acima, sendo uma vacina que utiliza antigénio recombinante, é segura, não necessitando da manipulação do vírus. Carecerá, contudo, de reforços, uma vez que as proteínas, por si só, não são muito eficazes na indução de uma resposta imunológica. Abordagens alternativas, tendo por base neutralizar este mesmo antigénio, já em ensaios clínicos, estão a utilizar a imunização com ARN ou ADN codificante dessa proteína.

A utilização de vetores virais está também a ser testada na vacinação contra o SARS-CoV-2. Várias abordagens em curso, utilizam um vírus atenuado, que não cause infeções

sintomáticas ou grande desconforto em humanos, como plataforma manipulada geneticamente para a expressão do antígeno-alvo do SARS-CoV-2. Uma destas vacinas, encontra-se presentemente em ensaio clínico de fase I/II, ou seja, já em humanos, sendo uma das abordagens mais avançadas no caminho para uma utilização em grande escala.

A utilização do vírus atenuado como imunogénio está também a ser testada, ainda em fase pré-clínica. Uma alternativa, considerada mais segura, é a utilização do vírus inativado, estando atualmente em curso dois ensaios clínicos, usando esta estratégia para proteger contra a COVID-19. Nesta forma de vacinar, o agente patogénico é inativado, perdendo a sua capacidade replicativa e infecciosa.

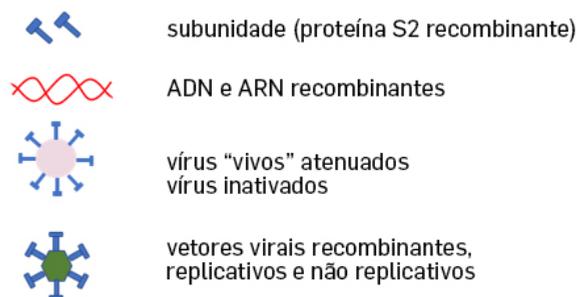


FIGURA 3. Estratégias atualmente em desenvolvimento na obtenção de uma vacina para o SARS-CoV-2.

Por último, cabe dizer que a ciência se constrói historicamente, com base em conhecimentos produzidos anteriormente. Como recentemente apontado por Carl Dieffenbach e Anthony Fauci, várias das abordagens usadas na tentativa de produzir uma vacina para a COVID-19 têm o contributo de estudos feitos na procura de uma vacina para o VIH. É por isso expectável que o grande investimento que está a ser realizado para combater a atual pandemia através da vacinação possa também beneficiar o desenvolvimento de vacinas futuras dirigidas a outras doenças infecciosas.

Proteínas Virais no *Protein Data Bank*

Alexandre V. Pinto, Ana N.L. Oliveira, Carola Jerves, Filipa Lopes de Mendonça, Inês F.M. Coutinho, João T.S. Coimbra, João P.M. Sousa, Jorge J. Cabrera-Trujillo, Luís Teixeira, Matilde F. Viegas, Pedro Ferreira, Pedro Paiva, Rita Fonseca, Rui P.P. Neves, Alexandre L. Magalhães, Pedro A. Fernandes, Maria João Ramos
DQB/LAQV/Universidade do Porto

Descoberto um novo vírus, o SARS-CoV-2, em quatro meses foi já possível determinar 182 estruturas de um número muito reduzido de proteínas deste vírus, isoladas ou ligadas a outras entidades, com diferentes técnicas e resoluções. Apresentam-se visualizações adaptadas de algumas proteínas com estruturas já depositadas no Banco de Dados de Proteínas (*Protein Data Bank*) por cientistas de todo o mundo e através do qual todos colaboram.

Estruturas 3D de proteínas

As proteínas são macromoléculas constituídas fundamentalmente por aminoácidos, que fazem igualmente parte de todos os sistemas biológicos como sejam os vírus, as bactérias, as leveduras, as plantas, as moscas e os animais. O nome “proteína” vem da palavra grega *proteos* que significa “primário” ou “primeiro lugar”. Nas proteínas são reconhecidos 4 níveis de estruturas.

O nível mais simples da estrutura proteica, a estrutura primária, é simplesmente a sequência de aminoácidos de uma cadeia de polipéptidos. Segue-se a estrutura secundária que se refere a motivos repetitivos dentro da proteína tais como hélices ou folhas, que se formam devido a pontes de hidrogénio formadas entre os átomos da cadeia principal da proteína. A estrutura terciária (muitas vezes referida como tridimensional ou 3D) reflete o enrolamento da cadeia de aminoácidos ou, muito simplesmente, a sua conformação global. Finalmente, a estrutura quaternária das proteínas refere-se ao modo como as várias cadeias proteicas (quando existentes) se dispõem entre si.

O Banco de Dados de Proteínas – *Protein Data Bank* (PDB)

O *Protein Data Bank* (PDB) é um repositório de informação estrutural 3D de macromoléculas biológicas, nas quais se inserem as proteínas. Estas moléculas para além de fazerem parte da vida de todos os organismos como sejam as bactérias, plantas e animais, constituem também uma parte fundamental dos vírus.

O PDB foi estabelecido em 1971 no *Brookhaven National Laboratory*, EUA, contendo, originalmente, 7 estruturas. Neste momento, contém 164 174 estruturas macromoleculares biológicas e este número aumenta diariamente. O *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) tornou-se responsável pela gestão do PDB em 1998. Posteriormente, em 2003, foi criada a wwPDB ou seja a organização que supervisiona atualmente o PDB, tendo por função a manutenção de um único arquivo de dados estruturais macromoleculares do PDB, livre e publicamente disponível para a comunidade global. A informação estrutural que figura no PDB é normalmente obtida por biólogos e bioquímicos de todo o mundo, maioritariamente através de experiências de cristalografia de raios X, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), crio-microscopia eletrónica (crio-EM), difração de neutrões ou mesmo modelação molecular. Os autores destas experiências depositam os seus resultados no arquivo do PDB sendo o seu conteúdo acessível livremente na internet através do site www.rcsb.org. As estruturas que figuram no PDB vão desde proteínas e ácidos nucleicos até máquinas moleculares complexas como o ribossoma. É importante compreender que a função de uma proteína está diretamente ligada à sua estrutura 3D e que o seu estudo tem um papel fundamental na saúde humana, na doença e na descoberta de fármacos.

As proteínas do vírus da COVID-19 no PDB

SARS-CoV-2 é o vírus causador da pandemia COVID-19. Os vírus, em geral, e este, em particular, são estruturas simples quando comparados com todos os organismos vivos. Assim, o vírus SARS-CoV-2 é constituído por uma membrana viral, uma cadeia simples de RNA e quatro proteínas estruturais denominadas proteína E (do inglês *Envelope*), proteína M (do inglês *Membrane*), proteína N (do inglês *Nucleocapside*) e proteína S (do inglês *Spike*), para além de várias outras proteínas codificadas no RNA. A proteína N protege o material genético e as três proteínas, S, M e E, estruturam o envelope viral. Apesar de só muito recentemente se terem iniciado estudos de estruturas 3D das proteínas do SARS-CoV-2, o PDB contém já 182 entradas obtidas nos últimos 4 meses que, de uma forma ou de outra, se relacionam com aquele número muito reduzido de proteínas, isoladas ou ligadas a outras entidades, com diferentes técnicas e resoluções.

Arte na Ciência com tema nas proteínas do vírus da COVID-19

A ciência e a arte são frequentemente consideradas como disciplinas distintas, sendo que, de um modo geral, se considera que uma pessoa não pode interessar-se seriamente por

ambas a não ser que o interesse por uma esteja relacionado, de alguma forma, com o trabalho na outra. No entanto, na realidade, os cientistas participam e produzem arte a todos os níveis e em todos os meios. De acordo, com esta visão do mundo, já Albert Einstein afirmou que “*os grandes cientistas são também grandes artistas*”. Assim, e de acordo com as palavras deste grande mestre, tentamos encontrar dentro de nós os artistas que poderiam relacionar as proteínas do vírus que provoca a tão indesejada COVID-19, com algo harmonioso e visualmente agradável que, simultaneamente, dê a conhecer um pouco da maquinaria microscópica que transtorna a vida. Com as imagens que se seguem, conseguimos vislumbrar pequenos detalhes, pequenas imagens, pequenas composições desta sinfonia e, através delas, imaginar a inimaginável simplicidade sobre a qual o SARS-CoV-2 está construído.

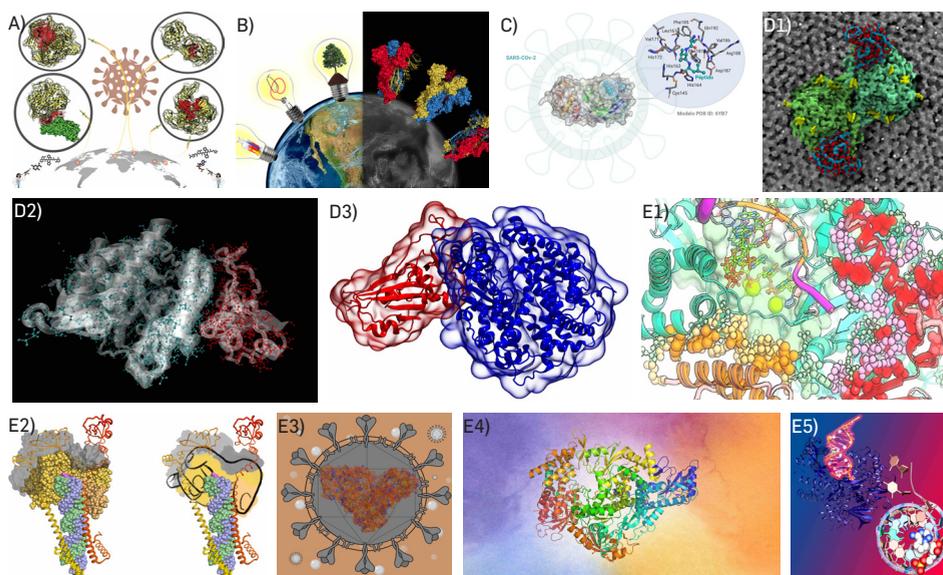


FIGURA 1. A) Coronavírus SARS-CoV-2. B) Proteína S do SARS-CoV-2. C) Protease do SARS-CoV-2. D1) a D3) Três visões do complexo Proteína S - hACE2. E1) a E5) Cinco visões da RNA polimerase do SARS-CoV-2, responsável pela replicação do seu genoma, essencial para a sua propagação. Estas imagens fazem parte da exposição virtual “Moléculas Magníficas - O Mundo Contra a COVID-19”, organizado pelo Laboratório de Bioquímica Computacional da FCUP e pela Casa das Ciências. Esta exposição pode ser visitada em <https://www.casadasciencias.org/artigo/o-mundo-contra-o-sars-cov-2>.

As coordenadas 3D retiradas do PDB das estruturas proteicas deste vírus fornecem-nos apenas as geometrias que posteriormente trabalhamos para criarmos visualizações não só apelativas como também informativas das funções que as estruturas das proteínas comandam. Na realidade, as estruturas das proteínas estabelecem as bases das suas interações com outras moléculas do organismo e, por conseguinte, determinam as suas funções. Baseadas neste facto tão importante, as imagens aqui apresentadas tentam dar a conhecer ao leitor a maquinaria atómica do vírus através das suas proteínas, informar sobre as suas funções e transmitir uma consciência remota da dimensão do que sobre elas ignoramos e que, provavelmente, nunca chegaremos a compreender completamente.

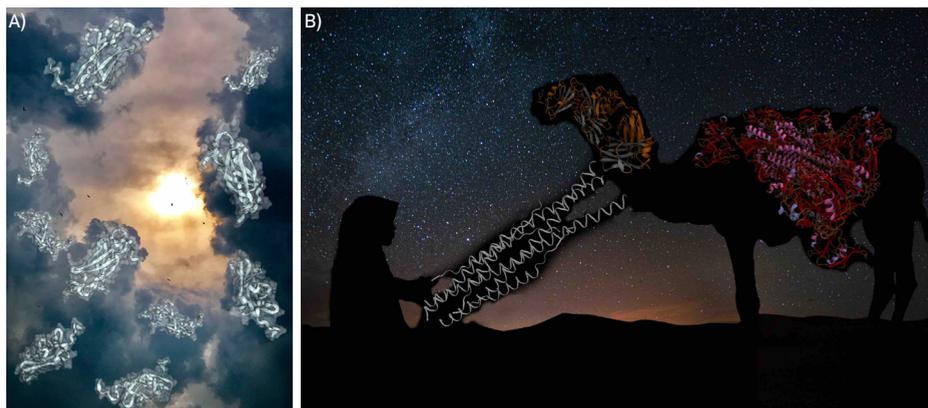


FIGURA 2. A) Proteína 9B da superfamília das imunoglobinas – IgSF9b. B) Proteína S do MERS (Síndrome Respiratório do Médio Oriente).

No entanto, e para além das suas funções artísticas já aqui documentadas, estas visualizações do mundo microscópico podem ser essenciais para a investigação de quem trabalha com estes sistemas biológicos. Como exemplo, examine-se a imagem C da FIGURA 1 deste texto. Ela representa a protease principal do vírus SARS-CoV-2 (MPro), responsável pela clivagem das poliproteínas do mesmo. Durante este processo, são libertadas proteínas virais funcionais e enzimas-chave para a replicação do vírus. Assim, o bloqueio da MPro impedirá a continuidade do SARS-CoV-2. E, nesse sentido, esta mesma imagem está a ser utilizada para estabelecer o mecanismo catalítico da MPro, tendo como base o centro ativo da proteína que se encontra em destaque à direita da imagem e que engloba todos os resíduos de aminoácidos importantes a considerar. Outras imagens têm uma finalidade pedagógica, embora não investigativa, ou ainda política, como seja a imagem A da FIGURA 1 que tenta chamar a atenção para as representações 3D de quatro proteínas, alvos promissores de fármacos contra o vírus SARS-CoV-2 causador da COVID-19. Na fila de cima, à esquerda, está a RNA polimerase dependente de RNA, que é indispensável para a replicação do vírus *in vivo*; na fila de cima, à direita, temos a protease principal (MPro) do SARS-CoV-2, já considerada no exemplo anterior; na fila de baixo, à esquerda, está representada a glicoproteína *spike* (S, espícula) fundamental para a entrada do vírus nas células do hospedeiro; e representada a verde temos a enzima conversora da angiotensina 2 (hACE2) que é o recetor à qual a glicoproteína S se liga nas células humanas; por último, na fila de baixo, à direita, está representada a protease do tipo papaína (PLpro) que, tal como a MPro, tem como função processar poliproteínas em proteínas funcionais, ajudando também o vírus a evadir-se da resposta imune do hospedeiro. Ainda na mesma imagem vemos também uma cientista, que após semanas de estudo científico, dispara moléculas com potencial terapêutico com uma arma cronicamente subfinanciada.

O paracetamol e a COVID-19

Fernando Remião

UCIBIO-REQUIMTE/ FFUP/ Universidade do Porto

O paracetamol (ou acetaminofeno) é um fármaco de primeira linha recomendado pelos organismos de saúde para o tratamento da hipertermia ou febre (temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), nomeadamente a associada à infeção pelo SARS-CoV-2. Consequentemente, o N-acetil-p-aminofenol (APAP, nome químico para o paracetamol) está presente, enquanto princípio ativo único ou em associação, em várias formas farmacêuticas (comprimidos, xaropes, supositórios...). Embora o paracetamol seja considerado um medicamento seguro quando administrado em doses terapêuticas, pode, no entanto, ser bastante hepatotóxico quando em sobredosagem. A toma deste medicamento deve, por isso, respeitar as dosagens recomendadas, de modo a evitarem-se efeitos adversos graves e até fatais.

O que é o paracetamol

O paracetamol (ou acetaminofeno, designação adotada nos EUA) é um antipirético e analgésico integrado no grupo dos "Inibidores não seletivos da ciclooxigenase (COX)". Apesar de apresentar fracas propriedades anti-inflamatórias, é dos princípios ativos (isoladamente ou em associação) de maior administração terapêutica a nível mundial. Em Portugal é comercializado enquanto medicamento não sujeito a receita médica, em diversas formas farmacêuticas, nomeadamente comprimidos (efervescentes ou não), xaropes, supositórios e cápsulas.

Quimicamente (FIGURA 1), o paracetamol é o N-acetil-p-aminofenol (APAP) ou N-(4-hidroxifenil) etanamida (nome IUPAC), tendo a fórmula química $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ e o peso molecular de 151,16g/mol. Apresenta-se, à temperatura ambiente, como um sólido de cristais brancos, sem cheiro, mas de sabor amargo. É pouco solúvel em água fria, sendo, no entanto, bastante solúvel em água quente ou em álcool e quando em solução aquosa saturada confere-lhe um pH ligeiramente ácido (pH=6).

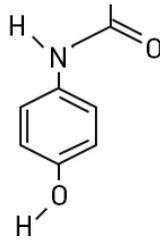


FIGURA 1. Estrutura química do paracetamol.

Sua história e atual enquadramento terapêutico

O paracetamol foi sintetizado pela primeira vez ainda nos finais do século XIX, mas só foi comercializado na segunda metade do século XX. No entanto, o paracetamol suscitava muitas preocupações à data, pois enquanto molécula era um metabolito da fenacetina e da acetanilida, fármacos antipiréticos e analgésicos que tinham sido abandonados em consequência da sua toxicidade, nomeadamente pela indução de metahemoglobinemia (com inerente redução da oxigenação sanguínea). Só nos anos 70 ficou provada a sua segurança quando administrado em doses terapêuticas. Passou assim a ser massivamente utilizado, principalmente para o tratamento da febre e dores ligeiras a moderadas. A dose recomendada em adultos varia entre 500mg a 1000mg, a cada 4-6h até um máximo de 4g/24h (em crianças as doses diárias recomendadas e máximas, variam conforme a idade), resultando num rápido efeito terapêutico (pico máximo ao final de 30 a 45min) que pode durar até 2h a 4h após administração.

Qual o mecanismo de ação antipirética?

Um dos principais mecanismos da febre decorre de uma alteração da atividade de regulação do hipotálamo, que funciona como um termóstato. Esta região na base cerebral e do tamanho de uma amêndoa é crucial na homeostase do organismo a vários níveis, nomeadamente no controlo da ingestão de alimentos e água, do ritmo circadiano (comportamento no dia/noite) e também da temperatura corporal. Nesta última função, em situações particulares (ex.: durante infeções) e sob influência de uma molécula denominada prostaglandina E_2 (PGE_2), o hipotálamo aumenta a temperatura a atingir (tal como na regulação de um termóstato) usando o sistema nervoso e endócrino no sentido de criar (ex.: contração muscular) e acumular calor (ex.: vasoconstrição).

Para ser possível compreender o mecanismo de ação do paracetamol é importante destacar que a PGE_2 é um dos metabolitos (entre outros, com atividade inflamatória) do ácido araquidónico (ARA), como se pode observar na FIGURA 2. O ARA é um ácido gordo poliinsaturado resultante da ação da enzima fosfolipase A_2 (PLA_2) na hidrólise dos fosfolipídios presentes nas membranas das células do endotélio dos vasos sanguíneos (nomeadamente a nível cerebral).

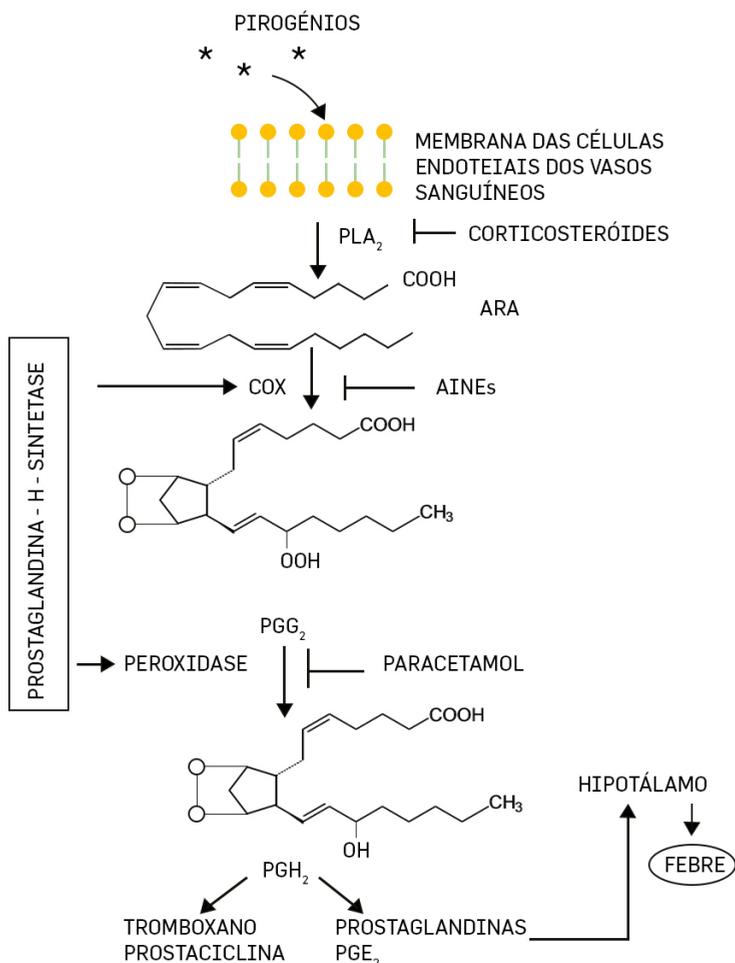


FIGURA 2. Mecanismo de ação antipirético do paracetamol.

Esta degradação ocorre como consequência da presença de pirogênicos circulantes no sangue, que podem ser endógenos (libertados pelo sistema imune) ou exógenos (ex.: bactérias ou vírus como o SARS-CoV-2, que por sua vez podem ativar a formação de pirogênicos endógenos). É, precisamente, na metabolização do ARA que dá origem ao PGE₂, que o paracetamol atua como antipirético. Mais especificamente, o ARA é metabolizado pela Prostaglandina-H-sintetase (PHS) em 2 passos: num primeiro passo o ARA é oxidado pela enzima COX a prostaglandina G₂ (PGG₂) e, no segundo passo, a PGG₂ é reduzida a prostaglandina H₂ (PGH₂) por uma peroxidase. O paracetamol parece exercer o seu efeito por inibição desta peroxidase em particular no sistema nervoso central. Assim, a inibição da síntese da PGH₂, que por sua vez daria origem à PGE₂, justifica a ação antipirética do paracetamol.

Em termos terapêuticos será interessante comparar o mecanismo de ação do paracetamol com os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como sejam o ácido acetilsalicílico ou o ibuprofeno, e até com os corticosteróides. Os AINEs atuam por inibição do primeiro passo da ação da PHS, ou seja da atividade da COX, podendo alguns deles ser específicos para a isoenzima COX-2 mais associada aos processos inflamatórios, tanto a nível central como periférico. Já o paracetamol, que inibe o segundo passo, tem baixa capacidade de ação a nível periférico, pois as lesões inflamatórias aumentam os níveis de ARA e de peroxidase, o que reduz a eficiência da ação inibitória do paracetamol e a sua capacidade anti-inflamatória. Por outro lado, os compostos esteróides, como por exemplo a corticosterona, têm uma atividade anti-inflamatória, entre outros mecanismos, pela inibição da PLA₂, responsável pela formação do ARA.

O perigo das sobredosagens e suas consequências

Apesar da grande segurança do paracetamol nas doses terapêuticas, este fármaco é muito utilizado em associação e em várias formas farmacêuticas, pelo que não é difícil ultrapassar a dosagem máxima diária de 4g (via oral e parenteral). Os sintomas de sobredosagem ocorrem nas primeiras horas após a toma do medicamento e incluem náuseas, vômitos, sonolência e mal estar, a que se segue dor abdominal de ligeira a intensa (após 24h) e, nas situações mais graves, icterícia (após 48h). A hepatomegalia e o aumento das transaminases e bilirrubina confirmam os danos hepáticos (também ocorrem lesões renais) que podem resultar na morte por falência hepática aguda.

Na realidade, a intoxicação por paracetamol é relativamente comum. Segundo dados do Centro de Informação Antivenenos (CIAV), em 2017 houve cerca de um milhar de suspeitas de sobredosagem por paracetamol em Portugal, um terço dos casos em crianças. Será ainda de destacar que o paracetamol é a segunda causa de suspeita de intoxicação em adultos em Portugal (a seguir aos detergentes). A nível internacional, por exemplo nos EUA, as intoxicações por paracetamol originam, anualmente, dezenas de milhar de ocorrências hospitalares, muitas delas resultando em transplantes hepáticos e em fatalidades.

Destoxificação/Bioativação

O mecanismo de destoxificação e de bioativação do paracetamol é dos mais estudados em Toxicologia e é extremamente pedagógico na compreensão da importância do processo metabólico. Este mecanismo será abordado na versão integral do artigo, disponível em (rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2020/023/) de onde se destacam as seguintes recomendações:

- assegurar uma alimentação rica e variada que nos permita manter uma atividade metabólica (nomeadamente de reações de conjugação) estável e capaz de destoxificar o paracetamol;

- evitar o consumo de álcool ou outros produtos que possam comprometer a função hepática ou induzir a bioativação do paracetamol;
- ter particular cuidado nos idosos e nos pacientes com doenças hepáticas porque podem ter comprometimento da função metabólica.

Conclusões

Os organismos de saúde recomendam o paracetamol como medicamento preferencial para o tratamento da febre, nomeadamente a resultante da COVID-19. No entanto, é fundamental compreender que a segurança deste medicamento exige o cumprimento dos limites das doses máximas diárias e particulares cuidados com a alimentação e o consumo de álcool. No caso da dose terapêutica do paracetamol não ser suficiente para controlar a febre, dever-se-á procurar alternativas terapêuticas junto de um médico. Só assim poderemos ter uma boa recuperação do estado febril, evitando as consequências tóxicas de uma sobredosagem por paracetamol.

Modelos compartimentais e aplicações

Pedro Teles

DFA/ Universidade do Porto

No âmbito da atual pandemia de COVID-19, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, os modelos compartimentais estão na ordem do dia. Estes modelos matemáticos são amplamente utilizados para a construção de modelos epidémicos que contribuem para a tomada de decisões por parte das autoridades políticas e sanitárias. Neste artigo, são apresentados os fundamentos matemáticos deste tipo de modelos, assim como as ferramentas para a construção. São dados também alguns exemplos de aplicação, tanto na área da epidemiologia, como nas ciências biomédicas.

Os modelos compartimentais são modelos matemáticos em que a variação temporal de uma determinada grandeza ou característica físico-química se faz através de conjuntos bem definidos, a que chamamos **compartimentos**. A taxa de transferência entre compartimentos é sempre proporcional à quantidade desta grandeza ou característica em cada compartimento. Estes modelos têm ampla utilização em muitas áreas científicas com ênfase nas ciências biomédicas, estudos populacionais, redes neuronais, epidemiologia e informática.

Construção de modelos compartimentais

Considere-se o modelo compartimental mais simples possível - um modelo a dois compartimentos, em que um compartimento (A) transfere uma determinada grandeza para outro (B):

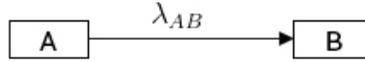


FIGURA 1. Ilustração do modelo compartimental mais simples possível.

Os elementos do compartimento A vão sendo “transferidos” para os elementos do compartimento B com uma taxa de transferência λ_{AB} , numa relação que pode ser escrita da seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = -\lambda_{AB}A \\ \frac{dB}{dt} = \lambda_{AB}A \end{cases} \quad (1)$$

Ora, nós conhecemos estas equações. Não são mais do que as equações diferenciais cuja solução é a conhecida função exponencial, tanto com expoente positivo, como negativo:

$$\begin{cases} f_A(t) = f_{0A}e^{-\lambda t} \\ f_B(t) = f_{0B}e^{\lambda t} \end{cases} \quad (2)$$

Esta função é seguramente conhecida de todos, e tem inúmeras aplicações, como por exemplo no caso do decaimento radioativo. Considerando um radionuclídeo em decaimento com uma determinada atividade num instante $t = 0$, $A(0) = A_0$, a solução da equação (1) para A é:

$$A(t) = A_0e^{-\lambda t}, \quad (3)$$

Neste caso, $\lambda_{AB} = \lambda = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}}$, e $T_{1/2}$ é o tempo de semivida característico do radionuclídeo.

Em termos do modelo compartimental, este fenómeno pode ser compreendido da seguinte forma: o compartimento A representa o conjunto de elementos “pai”, e o compartimento B representa o conjunto de elementos “filho”. O compartimento A está a “transferir” o seu conteúdo, neste caso, por decaimento radioativo, para o compartimento B. A solução da equação diferencial que descreve esta transferência compartimental é dada pela equação (3).

No entanto, este modelo compartimental simples não nos traz nada de novo, dado que a lei do decaimento radioativo pode ser compreendida sem o auxílio à utilização de compartimentos.

APLICAÇÕES EM EPIDEMIOLOGIA

1 - Modelo SIR e SIRS

Para ilustração, e agora que estamos familiarizados com os modelos compartimentais, imaginemos o seguinte modelo para descrever a evolução de uma doença infecciosa numa determinada população:



FIGURA 2. Modelo epidémico Suscetíveis-Infetados-Removidos (SIR).

A população é dividida em compartimentos de acordo com o estado de cada elemento relativamente à doença - os suscetíveis (S) a contrair a doença, os infetados (I) pela doença, e os que foram mortos ou recuperados da doença (R). Este modelo também é um modelo a três compartimentos, mas tem uma particularidade diferente dos restantes modelos referidos acima. Neste modelo, a taxa de transferência do primeiro para o segundo compartimento é não só proporcional ao valor do primeiro, como também ao valor do segundo. De facto, não só quanto maior a percentagem de suscetíveis mais rapidamente os suscetíveis contrairão a doença, como também quanto maior a percentagem de infetados mais rapidamente os suscetíveis contrairão a doença. Desta forma, as equações diferenciais para este modelo são:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta}{N}S(t)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t). \end{cases} \quad (4)$$

E ainda uma quarta equação implícita que é $S(t) + I(t) + R(t) = N$. Para além disso, este modelo possui ainda duas constantes de proporcionalidade, β , que é o número de contactos que cada pessoa efetua por unidade de tempo (normalmente dias) no início do surto, c_0 , multiplicada pela probabilidade de contágio em cada contacto no início do surto, p_0 ; esta constante β é normalmente denominada taxa de transmissão:

$$\beta = p_0 c_0 \quad (5)$$

E ainda γ , que é a fração dos infetados que se recuperam ou morrem por unidade de tempo, normalmente denominada por taxa de recuperação ou remoção.

A partir deste modelo, podemos ainda definir a seguinte quantidade:

$$R_0 = \beta/\gamma = p_0 c_0 \tau \quad (6)$$

que é o número médio de contactos de uma pessoa infetada por dia, multiplicada pela probabilidade de contágio num contacto, no início do surto multiplicada pelo tempo de infeção $\tau = \gamma^{-1}$ característico de cada doença infecciosa. Este número representa o valor expectável de infeções secundárias provocadas por uma infeção primária e é normalmente chamado de número de reprodução de base. A sua importância prende-se com o facto de o seu valor ajudar a compreender de uma forma simples como será a evolução de uma determinada doença infecciosa: quando $R_0 \geq 1$ ocorrerá um surto epidémico; quando $R_0 < 1$ a doença não terá força suficiente para se espalhar, e acabará por desaparecer. A título de exemplo de algumas doenças conhecidas, a gripe tem um R_0 de cerca de 1, o sarampo um valor entre 12 e 18, e estima-se que a atual epidemia de COVID-19 tenha um valor de R_0 que possa chegar a cerca de 7, apesar da maioria dos estudos apontar para um valor mais próximo de 2-3.

Na FIGURA 3 é mostrado um exemplo da evolução da trajetória de uma doença infecciosa com um $R_0 = 4$ numa população de 10 milhões de habitantes.

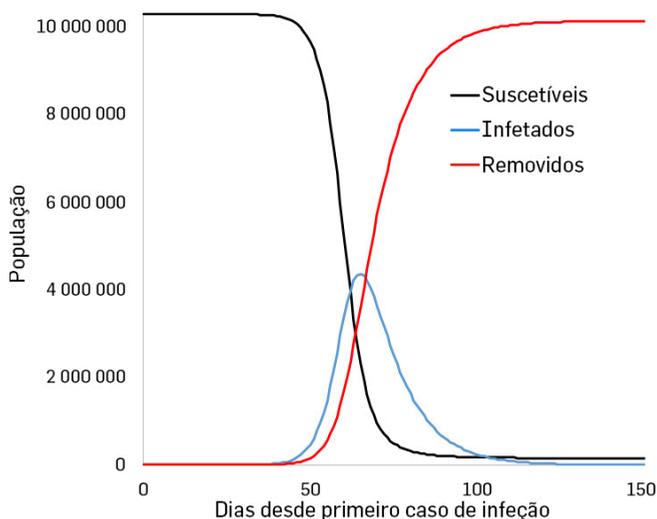


FIGURA 3. Evolução temporal de um modelo SIR de um surto epidémico com um $R_0 = 4$ numa população de 10 milhões de habitantes.

Ao fim de um determinado tempo, no caso específico deste modelo, cerca de 100 dias, quase toda a população passou do estado suscetível para o estado removido, e neste período, uma vasta percentagem da população foi infetada, no caso do exemplo, cerca de 40%.

Para além do R_0 podemos ainda definir o número de reprodução efetivo (R_{eff}), que representa o valor expectável de infeções secundárias provocadas por infetados a um instante t após o início do surto, ou seja $R_{eff}(t) = p_t c_t \tau$, em que p_t representa a probabili-

dade de contágio no instante t , c_t o número médio de contactos realizados por um infetado por unidade de tempo no instante t , e $\tau = \gamma^{-1}$ continua a ser o tempo de infeção característico de cada doença. Pela expressão percebemos que $R_{eff}(0) = R_0$.

Quando o valor de R_{eff} passa a ser inferior a 1, e o surto entra em fase decrescente.

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta}{N}S(t)I(t) + \xi R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = -\frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \xi R(t) \end{cases} \quad (7)$$

2 - Modelo SEIR e SEIRS

É sabido que as doenças infecciosas possuem um tempo de incubação que pode durar de um até vários dias (como a gripe), ou mesmo semanas (como a tuberculose), ou ainda meses ou anos. Durante este período, o indivíduo encontra-se infetado, mas ainda não está contagioso. De forma a levar isto em consideração, existem os modelos do tipo SEIR (Suscetíveis-Expostos-Infetados-Removidos), ou ainda SEIRS (Suscetíveis-Expostos-Infetados-Removidos-Suscetíveis) quando queremos considerar que não é adquirida imunidade.

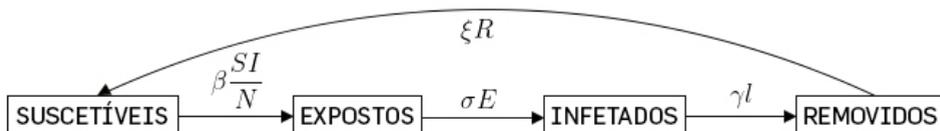


FIGURA 4. Esquema de um modelo SEIRS ou SEIR (sem a transferência ξR).

Nestes modelos é acrescentado um compartimento “Expostos” que considera o descrito acima. O valor de σ^{-1} é o tempo de incubação da doença. As equações são, portanto:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta}{N}S(t)I(t) + \xi R(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} = -\frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \sigma E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \sigma E(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \xi R(t) \end{cases} \quad (8)$$

Como o tempo incubação do agente infeccioso atrasa o início do período de contágio, o pico de infectados vai ocorrer um pouco mais tarde que num modelo SIR. No entanto, como mais nenhum parâmetro é alterado, o pico de infectados tem a mesma forma, e as considerações feitas para os modelos SEIR são as mesmas que as descritas para os modelos SIR acima.

Este modelo é bastante mais realista que o SIR em especial para patógenos com períodos de incubação relativamente elevado. Uma solução gráfica para um modelo SEIRS, usando os mesmos parâmetros utilizados para modelo como descrito no gráfico da FIGURA 3 é apresentado na FIGURA 5.

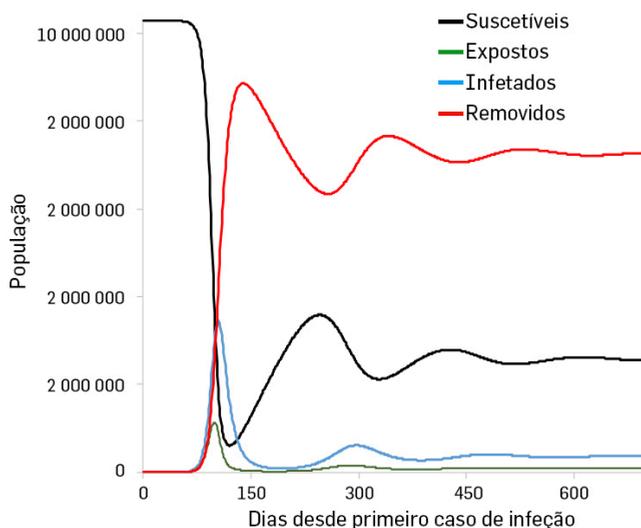


FIGURA 5. Evolução temporal de um modelo SEIRS de um surto epidémico com um $R_0 = 4$ numa população de 10 milhões de habitantes.

Conclusões

Os modelos compartimentais são modelos matemáticos versáteis e de relativa simplicidade que permitem compreender de forma expedita a evolução temporal de uma série de conceitos de aplicação em inúmeras áreas do conhecimento, como as ciências biomédicas, a epidemiologia, a dinâmica das populações, e a informática. No caso da pandemia causada pelo vírus infeccioso SARS-CoV-2, não deixa de ser interessante verificar que os modelos compartimentais vêm ao auxílio de duas ciências fundamentais para o combate a esta epidemia: a farmacocinética, e os modelos epidémicos. É por vezes difícil encontrar bibliografia sobre os fundamentos matemáticos e científicos por trás destes modelos. Neste artigo procuramos dar uma visão geral do que são estes modelos, e das diversas áreas de aplicação, apesar de termos plena consciência que o leque de aplicações não se reduz ao que aqui foi exposto.

As grandes Pandemias da História

Amélia Ricon Ferraz

Universidade do Porto

O Homem, ao longo do tempo, abraçou diferentes concepções explicativas das doenças segundo o médico e historiador da Medicina Lain Entralgo (1908-2001): a concepção punitiva da doença indicava uma causa teológica do mal; a materialista, considerava uma espécie de aderência material externa e sua ulterior mobilização interna; a dinamista, uma força divina transmitida por contacto; a demoníaca, a intervenção de um ser espiritual ou pneumático; e, a astral, em que as leis do macrocosmos se aplicavam à realidade humana. Face à etiologia considerada antevia-se o tratamento correspondente. Esta aparente tranquilidade era inúmeras vezes interrompida pelo terror coletivo, despertado pelo aparecimento de entidades mórbidas, mais mortíferas, as epidemias, quantas vezes designadas genericamente de “Peste” ou “Praga”. Sob o ponto de vista etimológico o termo “epidemia” designa uma doença que se abate sobre o povo. Caracteriza-se por ser imprevisível, incontrolável, evidenciar a fragilidade e inoperância do ser humano. Durante séculos prevaleceram os conceitos de saúde e de doença preconizados na Antiguidade Clássica. A situação de saúde dependia do equilíbrio dos humores, líquidos corporais nomeadamente o sangue, e a doença do seu desequilíbrio.

Uma das primeiras epidemias descritas num texto histórico foi a **Peste de Atenas**, de autoria de Tucídides, em 430 a.C.. Segundo este historiador grego, os atenienses atribuíam o mal ao envenenamento da água pelo inimigo. A descrição do quadro clínico não é evidência clara da entidade nosológica envolvida. Assinala a desorganização social observada, onde imperava a desertificação, o egoísmo e as infrações oportunistas da lei. Paralelamente enaltece as atitudes humanitárias dos sobreviventes, classificadas no tempo de heroicas. Hipócrates de Cós (séc. V-IV a.C.), considerado o Pai da Medicina pela prática baseada na

evidência e na afirmação da causa natural de todas as doenças, autor de um juramento que serviu de inspiração a outros ao longo dos séculos, considerava que a epidemia advinha da contaminação do ar que produzia os miasmas, emanações nefastas, e cita a existência de fogueiras nos espaços públicos com o intuito de purificar o ar.

No tempo dos imperadores romanos Lucius Verus (F. 169 d.C.) e Marcus Aurelius Antoninus (F. 180 d.C.) surge uma primeira epidemia (165-180 d.C.), com propagação a todo o império. Conhecida por **Peste Antonina**, pode bem ter sido a primeira pandemia. Esta palavra deriva do grego *pandemos* que significa “de todos as pessoas”, sinónimo de um surto da doença de extensa distribuição geográfica. Com início no cerco das tropas romanas à cidade de Selêucia na Mesopotâmia, rapidamente se difundiu, fruto das movimentadas rotas comerciais e militares existentes. Galeno de Pérgamo (séc. II d.C.), médico deste segundo imperador, expoente máximo da Medicina Romana - idolatrado nos centros de ensino e assistência no Ocidente durante séculos – tratou doentes com esta patologia em Roma e, da sua experiência, deu notícia de forma dispersa nos seus escritos.

O primeiro aparecimento da **Peste Bubónica** no Ocidente ocorre no Império Bizantino com o Imperador Justiniano (Constantinopla, 542 d.C.). A designação refere a presença de bubões, tumefações dos gânglios linfáticos. O historiador Procopius descreve as guerras, a expansão do império e a epidemia quando se encontrava em Constantinopla. Justiniano não sucumbiu à Peste mas o império não resistiu. A instabilidade política, económica e social gerada tem sido apontada como um fator determinante do declínio do Império Romano.

No período histórico que se sucedeu, a Idade Média, assistimos à preservação do saber médico greco-romano no seio da Medicina Bizantina, da Medicina Conventual e da Medicina de Língua Árabe. As guerras, as fomes, a insalubridade dos povoados - a densidade e a natureza inflamável das habitações, a sujidade das casas e ruas, as águas estagnadas, a situação dos cemitérios no seio das cidades e as atividades de recreio e comerciais aí desenvolvidas – eram palco favorável à eclosão e desenvolvimento de epidemias.

No tempo da dinastia Song na China (c. 1000 d.C.) surge uma lenda que fala da prática da inoculação contra a **Varíola** com o pó triturado das crostas de doentes com formas moderadas da doença, introduzido no nariz. Não se sabe quando ou onde se iniciou esta prática. O mais antigo documento que refere a lenda data de 1695, citada pelo médico Zhang Lu. Esta inoculação era ainda tradição na Índia, no Médio Oriente e em África. Esta forma precoce de imunização em prática em diferentes partes do Mundo constitui um importante legado epidémico. Mais tarde, em 1796, Edward Jenner (1749-1823) inoculou pus de lesões de Varíola bovina, que induzia uma forma mais suave da doença, e impedia o contágio pela Varíola, pela criação de imunidade a uma das doenças mais mortais da humanidade.

A **Lepra** era uma doença comum no Médio Oriente. É possível que as cruzadas – movimentos militares de inspiração cristã que visavam manter a Terra Santa em posse cristã - possam ter sido responsáveis pela sua propagação no Ocidente. Em 1098, num hospital de

leprosos fundado pelos cruzados do Reino Latino de Jerusalém, foi criada a Ordem Militar e Hospitalar de São Lázaro para tratar doentes leprosos. A um cavaleiro leproso de outra Ordem Militar era-lhe permitido escolher o isolamento ou passar a pertencer a esta Ordem e lutar com os seus cavaleiros. Após a leprosaria de Jerusalém, este modelo no Ocidente multiplicou-se aos milhares, centros democráticos geridos por leprosos com poder económico e territorial, facto que explicou o massacre de que foram vítimas em 1321, instigado pelo Rei Filipe V de França. Em 1873, Gerhard Hansen (1841-1912) identificou o agente causal, o *Mycobacterium leprae* e Albert Neisser (1855-1912) foi o autor da primeira publicação sobre o agente (FIGURA 1).



FIGURA 1. VASSEUR. Lepra lepromatosa - Rosto. Cera, início do séc. XX. Museu de História da Medicina "Maximiano Lemos" da FMUP.

Um das epidemias mais mortíferas foi a **Peste Negra** (1348-1351), responsável pela morte de cerca de um terço da população do Ocidente, com repercussões sérias na vida social dos tempos subsequentes. Há a hipótese de navegadores genoveses terem transmitido a doença desde a sua colónia de Caffa na Crimeia ou de ter origem no Extremo Oriente, começando por afetar no Ocidente Chipre, os países da costa mediterrânea, prosseguindo do litoral para o interior e para norte e oeste. O flagelo era maior nas cidades, nas sedes de vida comunitária, nos locais de trocas comerciais. Dizimava independentemente da idade, género ou estatuto social. Os cronistas descreveram bubões, tumefações ganglionares nas virilhas e axilas. Considerando tratar-se de um castigo divino, em determinados locais, organizavam-se cortejos de flagelantes em que os participantes se chicoteavam. Era imperativo culpabilizar alguém e as suspeitas recaíam habitualmente sobre estrangeiros, marginais sociais como os leprosos ou os Judeus. Boccaccio no *Decamerón* afirma

que o contacto pessoal favorecia o contágio. Impunham-se medidas de isolamento das cidades a viajantes infetados. O confinamento das urbes levantava sérios problemas de sustentabilidade económica e de segurança social, motivos de constantes contestações. A primeira quarentena oficial surge com esta epidemia em Ragusa (27-7-1377), num tempo em que não havia um espaço específico para o confinamento. O nome “quarentena” deriva da palavra italiana *quaranta*, quarenta, o número de dias recomendado de isolamento. O primeiro lazareto - edificação para o controlo sanitário - surge em 1403, em Veneza, e de Itália a iniciativa generalizou-se pela Europa. A falta de mão-de-obra, a apologia da igualdade de direitos humanos, as revoltas violentas dos camponeses que pilhavam os bens dos conventos e dos nobres, a ascensão de uma nova classe - a burguesia - prepararam o desmoronamento do sistema senhorial e do feudalismo além-fronteiras e a chegada do Renascimento. A Peste voltaria a fazer novas investidas, mas de menor gravidade. Na Europa, os poderes públicos, conscientes da contagiosidade da doença, impuseram medidas de isolamento, as quarentenas dos barcos, as terrestres e os cordões sanitários para proteção das populações e limite da propagação da epidemia. Nas urbes fortificadas as muralhas funcionavam como cordões sanitários com normas definidas para a mobilidade de pessoas e bens e em caso de identificação local da epidemia (confinamento do doente, destruição pelo fogo dos bens, selagem das casas, fiscalização do abastecimento de água e bens alimentares, proibição de ajuntamentos, penalização do incumprimento). Nos povoados sem muros formavam-se cordões sanitários que impunham o confinamento e asseguravam a proteção das populações.

Multiplicam-se os achados arqueológicos relativos à presença da **Tuberculose**, nas suas diferentes formas clínicas, ao longo do tempo. Nas múmias egípcias e peruanas identificam-se profundas deformidades ósseas de causa tuberculosa. Os primeiros escritos sobre a doença surgem na Índia e na China e é citada, e muitas vezes caracterizada, por gregos e romanos. Na Idade Média foi particularmente frequente uma das suas formas clínicas, a escrófula, doença que afetava os gânglios linfáticos cervicais e inguinais. Era conhecida pelo “Mal Real”, pela tradição francesa e inglesa da interposição do toque do Rei na cura da doença. Após a queda do império romano assiste-se a um recrudescimento da Tuberculose durante séculos (FIGURA 2).

Os descobrimentos marítimos proporcionaram novas oportunidades políticas, económicas e sociais. Na Europa grassava a **Sífilis** com uma morbimortalidade nunca antes observada. Para uns era o mal americano, para outros o mal francês, para outros ainda o mal italiano. Era a doença do inimigo. Ninguém desejava associar-se à doença. Girolamo Fracastoro (1478-1553) imortalizou-a num poema sobre um pastor chamado Syphilis que padecia da doença e falou do contágio através de minúsculas partículas transferíveis, desencadeantes da doença por contacto direto ou à distância. Ruy Diaz D'ysla (1462/1467-1542), cirurgião do Hospital Real de Todos os Santos edita o *Tractado cōtra el mal Ser-*

pentino (1539) que reúne a sua experiência neste hospital sobre esta doença infecciosa, os seus estádios e os tratamentos preconizados no tempo (mercuriais, guaiaco). Nos séculos XVII e XVIII foram publicadas várias monografias internacionais e portuguesas sobre esta doença. Coube ainda a Fracastoro a prioridade da definição da natureza contagiosa da Tuberculose.



FIGURA 2. VASSEUR. Tuberculose nodular disseminada - Região lombossagrada. Cera, início do séc. XX. Museu de História da Medicina "Maximiano Lemos" da FMUP.

O contacto do Velho com o Novo Mundo teve, sob o ponto de vista da saúde, consequências imediatas nefastas em particular para os nativos americanos. Neste século surgem as primeiras contestações à teoria humoral na interpretação das doenças. O historiador Francisco Guerra (1916-2011) dedicou-se ao estudo de uma epidemia que grassou no primeiro ano após a chegada de Cristóvão Colombo (1451-1506) à América, suspeitando tratar-se da **Gripe** (1493). Outro exemplo de uma doença infecciosa que derrubou os nativos americanos foi a **Varíola**, no tempo do Imperador Moctezuma em Tenochtitlán (1520). O **Sarampo** e a **Febre Amarela** foram outras doenças que ao eliminar brutalmente os nativos, fragilizou as comunidades autóctones e facilitou o trabalho aos conquistadores.

Por ocasião da conquista do Império Inca na região do Peru, os espanhóis ouviram falar das propriedades antipiréticas de uma árvore utilizada pelos índios. Existem várias lendas sobre as qualidades medicinais desta árvore que era utilizada, com êxito, nas febres tercãs e quartãs - periodicidade de 3 ou 4 dias. Um quadro clínico com febre era inespecífico mas a recorrência com periodicidade certa identifica a forma de apresentação da **Malá-**

ria, doença no tempo com possível difusão desde África mas conhecida anteriormente em zonas pantanosas da Europa e da Ásia. Em 1633, o jesuíta Calancha descreve as suas propriedades na Crónica de Santo Agostinho. De facto, os jesuítas foram os primeiros europeus a reconhecer o seu valor. A árvore foi designada de “chinchona” em memória de uma condessa espanhola de Chinchón curada em Lima. Os índios preferiam o nome “quina”, de onde derivou o nome do princípio ativo, a quinina. Durante o século XVII, no meio médico europeu é reconhecido o valioso contributo terapêutico da quinina. Bernardino Ramazzini (1633-1714) chega a afirmar que a sua importância para a Medicina se equipara à descoberta da pólvora na arte da guerra. A saúde dos invasores era de crucial importância para manter e expandir a potência militar, facto que tornou a quinina num instrumento determinante de poder político e económico.

Uma outra doença infecciosa que cursava com febre, icterícia e hemorragias várias, a **Febre Amarela**, é registada pela primeira vez em 1648 em Yucatan e Havana. Era uma doença desconhecida na América Pré-Colombiana. Os americanos nativos e os colonos evidenciavam uma suscetibilidade semelhante enquanto nos africanos a doença apresentava-se com formas mais brandas. A epidemia mais memorável foi a de Filadélfia, em 1793, então capital de uma nação nova, que obrigou à mobilização e isolamento de mais de metade da população como George Washington (1732-1799) em Mount Vernon. Em 1802, uma epidemia atinge S. Domingos com a chegada das tropas francesas de Charles Leclerc (1772-1802), cunhado de Napoleão Bonaparte (1764-1821). Desconhecia-se ainda que o mosquito *Aedes Aegypti* era um vetor do vírus que migrou com sucesso da África Ocidental para as Caraíbas nas viagens náuticas transatlânticas.

Outra doença vírica, com elevada contagiosidade responsável por dizimar populações suscetíveis, nomeadamente os nativos americanos, foi o **Sarampo**. Identificada nas culturas que se desenvolveram na antiga Mesopotâmia, junto dos vales dos rios Tigre e Eufrates, foi diferenciada da Varíola no século X pelo médico Rasis (854-925/35) e identificada como entidade clínica pelo médico inglês Thomas Sydenham (1624-1689). Um médico escocês Francis Home (1719-1813), em 1758, efetuou a primeira tentativa de vacinar contra o Sarampo pela injeção de sangue de um doente na pele de uma pessoa não afetada, num tempo anterior à identificação dos micróbios como agentes etiopatogénicos. Voltar-se-á a falar largamente destes seus efeitos nefastos durante a Revolução Industrial associada a um sobrepovoamento e deficientes condições sanitárias. Em 1875, deflagrou uma epidemia de Sarampo nas ilhas Fiji à chegada do rei Cakoban e da comitiva real de uma visita a Sidney, onde existia um foco da doença não referenciado.

O termo **Tuberculose** foi introduzido na literatura médica por Johann Lukas Schönlein (1793-1864). Desde Hipócrates de Cós a doença foi designada por tísica por apresentar um manifesto esgotamento físico. No século XVIII vulgarizou-se a designação de “Peste Branca” pela palidez extrema dos pacientes. Nos séculos XVII e XVIII os progressos

da Anatomia e Fisiologia permitiram identificar e caracterizar as lesões e as alterações funcionais associadas. A revolução industrial, ao associar-se a um sobrepovoamento urbano, precárias condições de trabalho e sanitárias e malnutrição, foi o terreno favorável ao desenvolvimento desta doença altamente contagiosa. No século XIX, o diagnóstico e o estudo progressivo da doença beneficiou da invenção do estetoscópio por René Laennec (1781-1826) (FIGURA 3), em 1816, e da descoberta dos Raios X por Wilhelm Röntgen (1845-1923), em 1895.



FIGURA 3. Estetoscópio de René Laennec. Museu de História da Medicina "Maximiano Lemos" da FMUP.

A 24 de março de 1882, Robert Koch (1843-1910) apresenta à Sociedade de Fisiologia de Berlim o resultado das suas investigações que culminaram com o isolamento do *Mycobacterium Tuberculosis*, o cultivo em soro animal e a reprodução da doença pela inoculação animal do bacilo em laboratório. Neste século a doença foi eternizada nas personagens ficcionais da literatura internacional por autores que eles próprios foram vítimas da doença. Em Portugal foi fielmente representado pelo nosso romancista Júlio Dinis, o professor da Escola Médico Cirúrgica do Porto, Joaquim Guilherme Gomes Coelho (1839-1871). A doença era quase glamorosa. O tratamento médico compreendia um isolamento dos doentes em Sanatórios, em climas de montanhas ou marítimos, exposição solar, repouso absoluto e alimentação regrada. O tratamento cirúrgico podia incluir a recessão de partes do pulmão ou a injeção de ar no espaço pleural por intermédio do aparelho de pneumotórax. A partir de 1952, a descoberta da estreptomicina (Selman Waksman), primeiro antibiótico efetivo contra a Tuberculose iniciou uma nova e próspera era.

No século XIX, a Pandemia de Cólera produzida por algumas estirpes das bactérias *Vibrio Cholerae*, identificada por Robert Koch em 1883, foi uma das principais promotoras da Medicina Preventiva da modernidade com o desenvolvimento de políticas sanitárias, a criação de novos conceitos de Higiene e Saúde Pública e a realização periódica de conferências sanitárias internacionais.

Glicoproteína S

in imagem.casadasciencias.org

A presente imagem propõe tão mais além da sua vocação científica. Fiel ao universo a que se reporta, transcende a sua vocação de modelo de representação, e convida-nos a um olhar polissémico intuitivo: a superfície transparente que envolve a glicoproteína é de súbito metáfora do isolamento que atravessámos, sendo a sua forma esférica um eterno retorno à escala planetária.

A partir desta deambulação semântica, os contornos da glicoproteína formam uma proto-geografia: imaginada mas por isso mesmo falando de todos os territórios de pandemia - onde as manchas e os pontos marcados a cor nos poderão sugerir focos estatísticos de infeção.

Estes modos de intuir a imagem falam também da forma persistente como a patologia em causa tem sido gravada na nossa consciência pela comunicação social: como estatística e como mapa de propagação, comunicáveis por recursos gráficos em tudo paralelos aos que a ciência emprega para revelar o que vive à escala molecular.

Heitor Alvelos

Belas Artes/ Universidade do Porto

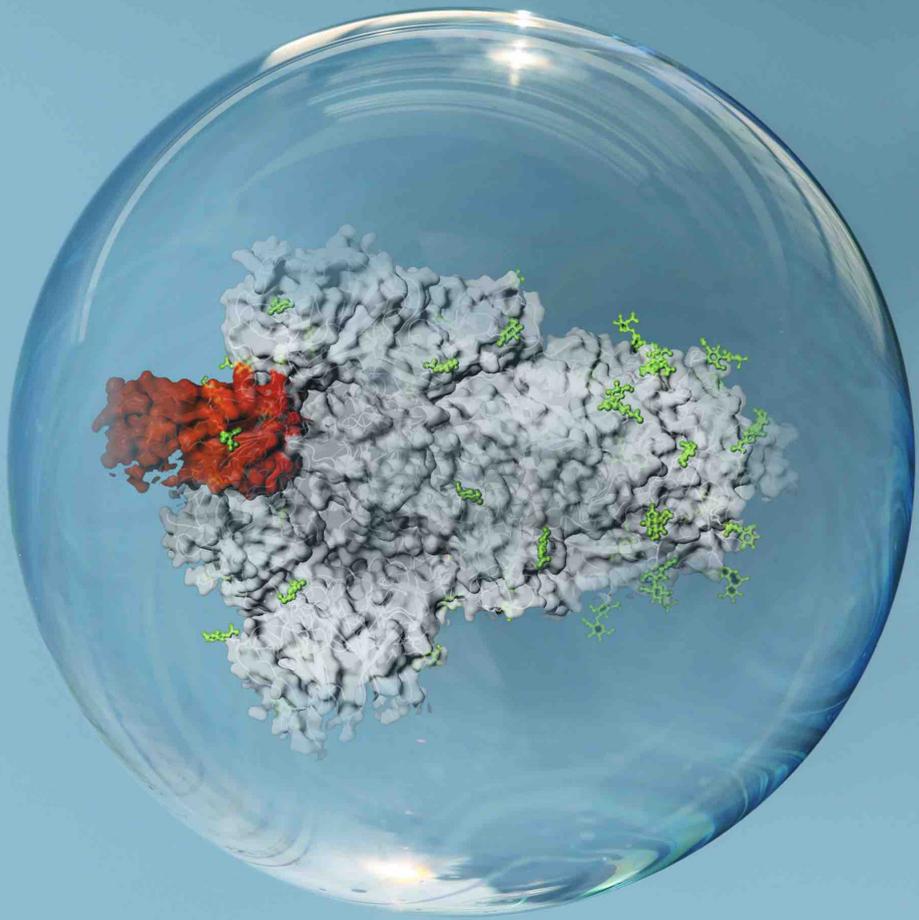
O coronavírus SARS-CoV-2 deve o seu nome ao facto de ter uma forma esférica da qual as espículas se projetam, dando a aparência de uma coroa. O conhecimento da estrutura tridimensional da glicoproteína espicular S é de importância vital para o desenvolvimento de vacinas e antivirais que ajudam a combater a doença. Esta glicoproteína é responsável pela aparência em forma de coroa e causa infeção por vírus nas células epiteliais do sistema respiratório, uma vez que reconhece e se liga aos recetores hACE2 (do inglês *human Angiotensin-converting enzyme 2*), uma enzima ligada à superfície externa das células que diminuem a pressão sanguínea da célula hospedeira.

Na representação da imagem, a glicoproteína S é mostrada como uma superfície molecular branca, com uma parte destacada a vermelho, correspondendo à conformação que interage com o recetor do hospedeiro. Os hidrocarbonetos ligados às proteínas são representados em verde limão.

Esta imagem foi criada a partir de coordenadas disponibilizadas no *Protein Data Bank* (ficheiro PDB 6VSB).

Carola Jerves

DQB/LAQU/ Universidade do Porto



VII ENCONTRO
INTERNACIONAL
DA CASA
DAS CIÊNCIAS

14 A 16
JULHO
2021

POLITÉCNICO
DO PORTO
INSTITUTO
SUPERIOR
DE ENGENHARIA
DO PORTO

CLIMA E SUSTEN- TABI- LIDADE

ALTERNATIVAS PARA UM MUNDO MELHOR

