

Data: 02.04.2020

Titulo: A esperança dos novos (e velhos) medicamentos

Pub:

VISÃO

QuickCom
comunicação integrada

Tipo: Revista Nacional Semanal

Secção: Nacional

Pág: 34;35;36;37

COVID-19 CIÊNCIA

A esperança dos novos (e velhos) medicamentos

Os médicos e cientistas tiraram o pó às velhas moléculas na expectativa de ajudar o corpo a combater a infeção pelo coronavírus. Há mais do que um tratamento já a ser usado nos doentes em estado mais grave

 SARA SÁ

34 VISÃO 2020

Área: 2698cm² / 136%

FOTO Titagem: 80.000

Cores: 4 Cores

ID: 6791723



Nesta altura do campeonato vale tudo. Dos antivirais contra o VIH aos medicamentos anticancerígenos. Até ao final do ano passado, ninguém estava preocupado com o mal causado pelo coronavírus. São bem conhecidas as estirpes que todos os invernos nos causam incómodas, porém inócuas, constipações; e os planos de desenvolver um medicamento a propósito da epidemia de SARS, há quase uma década, foram interrompidos com a extinção do contágio. “Há quatro meses ninguém estava à procura de um tratamento para este novo vírus, por isso o que se tem feito é tentar encontrar medicamentos já existentes eficazes nos doentes mais graves”, observa o imunologista do Instituto de Medicina Molecular, Luís Graça.

Numa norma publicada a 13 de março, a autoridade nacional do medicamento, Infarmed, avança com quatro moléculas principais – os antivirais remdesivir, a associação lopinavir/ritonavir e ainda a cloroquina e a hidroxicloroquina. Mas muitas outras substâncias, já aprovadas para outras patologias, têm estado a ser utilizadas nos hospitais de todo o mundo. “De todos os medicamentos disponíveis, foi-se verificar quais os que tinham mais probabilidades de resultar pelo seu modo de ação”, explica Luís Graça.

Uma das principais causas de morte dos pacientes com Covid-19 é um fenómeno conhecido como “tempestade de citocinas”, que se traduz numa desregulação do sistema imunitário, causando uma inflamação desmesurada. Daí que algumas das moléculas em teste sejam precisamente para atenuar este efeito. “As células libertam citocinas como forma de sinalização e eliminação das células infetadas. A desregulação leva à libertação generalizada e exagerada destas moléculas, conduzindo à falência dos órgãos”, detalha o investigador.

Um ensaio lançado na semana passada, com nome de código *Discovery*, pretende recrutar 3 200 pacientes europeus da Bélgica, França, Alemanha, Luxemburgo, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido. Sob a chancela da Organização Mundial da Saúde (OMS), pretende-se avaliar qual a melhor estratégia a seguir, tendo em conta que até agora os pacientes têm sido tratados com base na intuição. “Uma vez que se trata de medicamentos já aprovados para outras patologias, podemos utilizá-los em regime off-

-label, ou uso compassivo. Mas neste momento há uma imensa limitação ao conhecimento”, nota Joaquim Ferreira, professor de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. “Temo-nos baseado muito na experiência dos colegas italianos, mas as decisões têm sido tomadas caso a caso, tendo em conta o estado do doente e os efeitos secundários dos medicamentos”, continua. Por exemplo, a hidroxicloroquina causa arritmias e apresenta risco de paragem cardíaca.

TRANCAR A FECHADURA

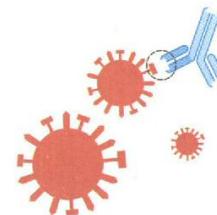
Os vírus SARS-CoV-2 têm uma espécie de chave que precisa de encontrar a fechadura correta, nas nossas células, para nos poderem infetar. “A chave chama-se *spike protein* e a fechadura chama-se proteína ACE2”, explica o biólogo da Fundação Champalimaud, Daniel Nunes. “As nossas células têm à sua superfície muitas fechaduras para muitos propósitos. Assim, e no caso desta ACE2 – que existe na superfície das células que revestem os pulmões, os vasos sanguíneos, rins, intestinos... –, existe um local específico onde cabe a chave do SARS-CoV-2.

Para já, não são conhecidos medicamentos que atuem na ACE2, pois esta proteína é ainda muito recente na literatura científica. Portanto, “ainda não há inibidores específicos para a ACE2 que sejam medicamentos e que possam atuar a nosso favor. Ou seja: não há ainda maneira de ‘trancar’ a fechadura (de forma direta ou indireta) à qual se liga o vírus no nosso corpo”, ilustra Daniel Nunes. É por isso que, para já, a única estratégia é procurar moléculas conhecidas que atuem em situações clínicas relacionadas, como é o caso da infeção pelo VIH, um vírus com algumas semelhanças com

Muitas substâncias, já aprovadas para outras patologias, têm estado a ser utilizadas nos hospitais de todo o mundo

Medicamentos em teste

Para poupar tempo, começou-se a testar moléculas já usadas no tratamento de outras doenças e que parecem ter algum efeito no controlo do vírus. No entanto, ainda não está totalmente comprovada a sua eficácia



EM QUE CONSISTE CADA FASE

Sem fase definida	FASE 0 O efeito do fármaco no corpo	FASE 1 Segurança dos medicamentos	FASE 2 Eficácia dos medicamentos	FASE 3 Mais estudos de segurança e eficácia (com uma amostra maior de pacientes)	FASE 4 Ensaio confirmatório
-------------------	---	---	--	--	---------------------------------------

FÁRMACOS	FASES E PAÍSES ONDE FORAM FEITOS OS TESTES	N/D	0	1	2	3	4	Total de ensaios	MECANISMO DE AÇÃO E PATOLOGIAS PARA AS QUAIS SÃO USADOS HABITUALMENTE
Lopinavir/Ritonavir	ALEMANHA				2	2	2	10	Esta combinação de medicamentos é usada no tratamento de infecções com VIH . Funciona como um inibidor da protease, impedindo o vírus de se desenvolver e infetar outras células. Um estudo acabado de publicar no NEJM não mostrou benefício. No entanto, estudos em animais e em alguns pacientes mostraram alguma eficácia, o que tem levado à sua utilização em vários países, incluindo Portugal
Remdesivir	EUA			1	2	2		5	Desenvolvido para o tratamento do ébola e do vírus de Marburgo , é um inibidor da polimerase, a enzima que permite que o vírus se multiplique
Cloroquina	EUA CHINA	2	2		1		10	18	Medicamento antigo, usado no tratamento da malária , atua ao nível dos macrófagos (células que atuam na defesa do organismo) e ainda a nível da resposta inflamatória e da replicação dos vírus. Em Portugal, está recomendado o uso da Hidroxicloroquina em combinação com o Lopinavir/Ritonavir
Interferão	CUBA CHINA	1		1			2	4	Estimula o sistema de defesa do organismo , aumentando a capacidade de combater os vírus
Arbidol	RÚSSIA	2					2	4	Medicamento usado para o tratamento do vírus influenza , na China e na Rússia. Alguns estudos mostraram que inibe a atividade do SARS-CoV-2
COMBINAÇÕES	Interferão alfa-2a + Ribavirina	ARÁBIA SAUDITA		1				1	Esta combinação é usada no tratamento da hepatite C . Resultados positivos obtidos no tratamento da doença também causada por um vírus da família corona, MERS . Levaram à sua utilização na China para o tratamento do novo coronavírus
	Hidroxi-cloroquina + Azitromicina	FRANÇA		1				1	A combinação que inclui o antibiótico usado para infecções causadas por bactérias parece ter um efeito modulador da resposta inflamatória, reduzindo a sua intensidade. No entanto, os resultados ainda são considerados preliminares
	Lopinavir/Ritonavir + Aloroquina	CHINA					1	1	Esta combinação junta o efeito inibidor da protease à inibição da replicação viral . É a opção terapêutica que está a ser adotada em Portugal, com a cloroquina na versão Hidroxi-cloroquina

FONTE ComCiencia

INFOGRAFIA MT/VISÃO

Área: 2698cm² / 136%

Tiragem: 80.000

FOTO Cores: 4 Cores

ID: 6791723



GETTYIMAGES

o coronavírus, o ébola ou até mesmo a malária. A lista inclui o remdesivir, lopinavir/ritonavir, associado ao interferão beta, e hidroxicloroquina, precisamente as moléculas que o In-farmed classifica como preferenciais.

No entanto, quer a OMS quer a autoridade portuguesa admitem que a decisão clínica pode recair noutras substâncias disponíveis no mercado. "A grande força deste ensaio é a sua natureza adaptativa. Isto significa que tratamentos experimentais ineficazes podem ser abandonados rapidamente, sendo substituídos por outras moléculas que surjam dos esforços de investigação. Desta forma seremos capazes de fazer alterações em tempo real, em linha com os dados mais recentes, de modo a encontrar os melhores tratamentos para os nossos pacientes", explicou a investigadora dos Hospitais Civis de Lyon, Florence Ader.

Mesmo assim um único trabalho pode não significar o abandono de uma terapêutica. Um estudo acabado de publicar no *The New England Journal of Medicine*, que avaliou a combinação lopinavir/ritonavir em 99 pacientes (mais cem a fazer placebo), caiu como um balde de água fria, sobretudo para quem se ficou pelo resumo que aponta

A hidroxicloroquina causa arritmias e apresenta risco de paragem cardíaca

Experimentar "Temo-nos baseado muito na experiência dos colegas italianos, mas as decisões têm sido tomadas caso a caso", afirma Joaquim Ferreira, professor de Farmacologia

para a ausência de vantagem significativa relativamente ao placebo.

No entanto, o pneumologista Filipe Froes, que não se ficou pela versão curta do trabalho, prefere realçar alguns aspetos que podem jogar a favor. "O estudo não demonstrou diferenças com significado estatístico entre vários parâmetros, nomeadamente na mortalidade e tempo para a resolução clínica", admite. "Contudo, o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o início da terapêutica foi em média 13 dias, a população estudada era bastante grave e os dados apontam para uma maior carga viral inicial dos doentes submetidos à combinação de medicamentos. Atualmente, a recomendação para esta terapêutica é iniciar precocemente nos doentes com formas iniciais e menos graves de pneumonia e, sempre, em associação com hidroxicloroquina", avança.

Outro aspeto que passou despercebido, por não ter "significado estatístico", foram as tendências mais favoráveis nos doentes submetidos ao tratamento, tais como menor mortalidade (19,2% versus 25%), menor duração de internamento nos cuidados intensivos e mais rápida resolução clínica. Números que podem significar a diferença entre a vida e a morte.

|| ssa@visao.pt

A união faz a força

Deverá Portugal promover ensaios clínicos sozinho? Peritos em Farmacologia defendem que não

O jornal *Expresso* deu conta de uma iniciativa da Ordem dos Médicos que visa promover, em Portugal, o uso da molécula hidroxicloroquina como forma de prevenção da infeção por coronavírus. Até agora, só a Índia adotou esta estratégia, como proteção dos profissionais de saúde. Joaquim Ferreira, médico no Hospital de Santa Maria e professor de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, teme que este caminho solitário marque a forma como o País enfrenta a pandemia. "Não faz sentido conduzir ensaios, exclusivamente, em centros portugueses. Seguramente, o que faz sentido e deve ser estimulado é a inclusão dos centros portugueses – que, infelizmente, pelas más razões, vão ter muitos doentes para recrutar – nos ensaios de colaboração internacional, que já estão a ser planeados ou em curso", defende o especialista. Para já, o cenário é apenas hipotético, mas Joaquim Ferreira e Cristina Sampaio, também professora de Farmacologia naquela faculdade, já deram conhecimento do seu desacordo num artigo de opinião que publicamos no site da VISÃO. Em resumo, argumenta-se, "devemos evitar, neste cenário de grande crise global, cometer os mesmos erros que todos temos cometido ao longo do tempo. Será um erro crasso cairmos na tendência habitual de cada um fazer o seu ensaio 'na sua capelinha'. E sabemos não ser uma doença exclusivamente nacional". Esta tentativa de caminhar sozinho não é apanágio só dos portugueses, nota Joaquim Ferreira: "Várias agências de apoio à investigação, de múltiplos países, iniciaram ensaios nacionais, em vez de se sentarem em conjunto para desenhar um plano global de colaboração que cubra todas as perguntas para as quais precisamos de respostas conclusivas e rápidas." É que já se tornou mais do que evidente que esta luta contra o SARS-CoV-2 não é para um homem só, nem sequer de um país só.