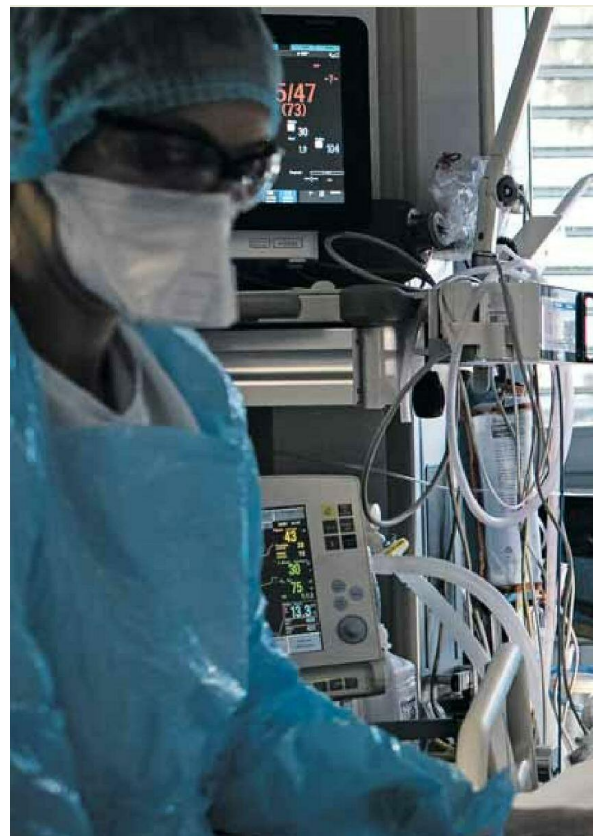


Ciência Investigação de tratamentos para a infecção por SARS-CoV-2

Anticorpos, antivírus e antitempestades para tratar a covid-19



Apesar das vacinas que prometem evitar a doença, os cientistas não desistiram de tentar tratar a covid-19. O esforço envolve desde o “fabrico” de anticorpos, até novas estratégias para dominar a resposta imunitária, passando ainda pela reutilização de fármacos usados noutras doenças

Andrea Cunha Freitas

Por incrível que pareça, ainda há vida e (muita) investigação além das vacinas. E por incrível que pareça, não é preciso fazer uma escolha entre prevenir a covid-19 e tratar esta doença, porque as duas frentes de combate podem coexistir. É preciso cuidar dos casos de infecção que, por algum motivo, não seja possível evitar com uma das vacinas que correm mundo. Desde a reutilização de medicamentos que já eram usados para outras doenças, a novas bioengenharias especialmente concebidas para a covid-19, passando por fármacos com uma acção nas formas mais leves e em fases iniciais da infecção a outros que minimizam os danos em doentes graves e hospitalizados.

Todas as luzes do palco estão apontadas para a maior campanha de vacinação alguma vez vista no mundo. No entanto, com menos atenção e talvez com menos recursos, os cientistas continuam a procurar tratamentos eficazes para salvar vidas e cuidar dos casos de infecção, sobretudo nas pessoas gravemente doentes que são internadas nos hospitais. “É importante termos os dois caminhos, da vacina

e dos tratamentos. Até porque no caso das vacinas não há ainda garantias de que impeçam a transmissão de uma pessoa para outra e isso aconselha alguma prudência”, diz Miguel Castanho, investigador do Instituto de Medicina Molecular (em Lisboa), sublinhando que “as vacinas não fazem com que a investigação em medicamentos seja desnecessária”.

O cientista recorda que a história nos deixou algumas importantes lições. Há o caso do sarampo, por exemplo, um vírus estável levou a uma vacina eficaz mas sem que se tivesse investido na via dos tratamentos que agora seriam úteis para responder às terríveis consequências dos movimentos antivacinas. Por outro lado, temos o contra-exemplo do vírus do VIH que com sucessivas mutações e adaptações conseguiu sempre estar um passo à frente do desenvolvimento das vacinas, o que fez com que os maiores sucessos chegassem pela via dos tratamentos.

Agora, com a covid-19, tem existido “um exagero absoluto de atenção sobre a vacina”, alerta Miguel Castanho. “A obsessão com a vacina em detrimento dos medicamentos e dos meios de diagnóstico teve muito a ver com a necessidade política que houve, logo no início, de exportar a responsabilidade da solução. Dizer que

isto acaba tudo quando aparecer uma vacina, acabou por ser uma tábua de salvação do discurso político e houve uma grande alocação de recursos à vacina porque houve uma grande necessidade política de dizer que a solução estava em algum lado”, interpreta o investigador que conclui: “É isso acho que foi um erro, não tinha de estar tudo num só lado.”

Apesar de tudo, têm sido feitos progressos no campo das terapias. E se há ferramentas que afinal se revelaram muito pouco úteis para resolver este problema de saúde pública, há outras que, decorrido mais de um ano de pandemia, vão aparecendo com resultados animadores. Algumas soluções parecem ter melhores resultados nas fases iniciais da infecção e outras indicam que podem ajudar a evitar o pior, as mortes, nos casos mais graves da doença. A caixa de ferramentas contra o SARS-CoV-2 está cheia de possibilidades (e, desta vez, não estamos a falar das vacinas) e terá três principais gavetas: a dos anticorpos, a dos antivirais e a das drogas que ajudam a dominar uma resposta exacerbada do sistema imunitário.

As avaliações

Além dos muitos ensaios clínicos em diversas fases com novas fórmulas e estratégias de ataque ao SARS-CoV-2,

há dois grandes estudos que estão a avaliar os tratamentos que podem ou não resultar nos doentes com covid-19. No Reino Unido, o ensaio Recovery inclui mais de 12 mil doentes. Coordenado pelos especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) há ainda o ensaio Solidarity que tem o mesmo objectivo de avaliar o benefício de algumas propostas de tratamento para a doença.

Os insucessos

O esforço para tratar a covid-19 começou logo no início desta pandemia tendo começado obviamente por se centrar na procura de medicamentos já aprovados para outras doenças que pudessem ser úteis nesta pandemia. O “atalho” tinha óbvias vantagens e a principal era a de garantir um acesso de uma forma muito rápida a um medicamento aprovado e que por isso já se sabia que seria seguro.

No entanto, este caminho acabou por trazer alguns dissabores e muitas vezes o entusiasmo precoce deu lugar à frustração quando se percebia, em estudos clínicos, que afinal este ou aquele fármaco não eram eficazes nos doentes com covid-19. Foi isso que aconteceu, por exemplo, com a célebre hidroxicloroquina que gozou de uma fama (e muita propaganda política) que se revelou mais tarde clara-

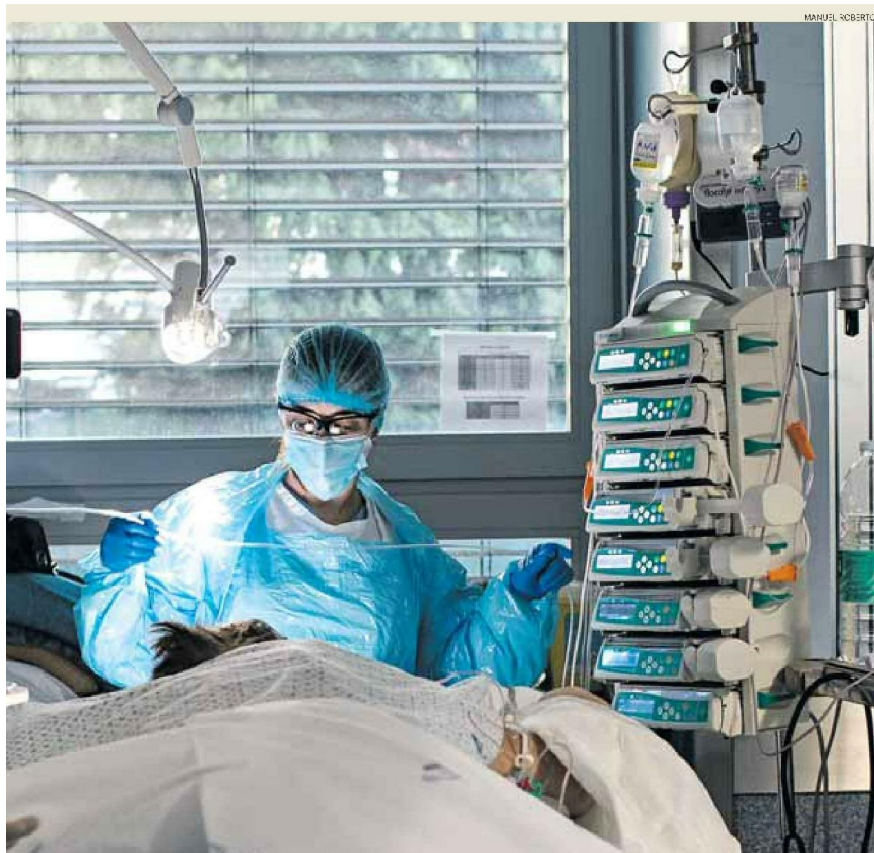
mente infundada. Também no caso dos tratamentos usados para o VIH lopinavir e ritonavir o desfecho foi uma decepção.

Numa primeira fase da pandemia, um fármaco chamado remdesivir chegou a ser usado em alguns doentes, mas não há consenso sobre a sua eficácia. O remdesivir, fabricado pela Gilead Sciences, foi o primeiro medicamento a obter a aprovação da FDA para o tratamento da covid-19. Porém, a 19 de Novembro, a OMS emitiu uma recomendação contra a utilização de remdesivir. Com base numa revisão de todos os ensaios publicados até à data, os especialistas da OMS estão a realizar o ensaio clínico Solidarity concluíram que não existem provas dos seus benefícios.

Os anticorpos

Os anticorpos são um dos sistemas de defesa que detectam e destroem intrusos (bactérias ou vírus). Para tratar ou prevenir doenças, os cientistas podem utilizar anticorpos do sangue de pessoas que recuperaram da infecção (ou seja, “plasma convalescente”) ou utilizar anticorpos feitos em laboratório e criados para travar especificamente aquele invasor.

O “fabrico” de anticorpos no laboratório parece ser uma das vias mais promissoras para tratar doentes com



MANUEL ROBERTO

covid-19. "São medicamentos de anticorpos que tentam mimetizar a resposta imunitária e que acabam por ter alguns pontos de contacto com as vacinas. As vacinas põem o corpo a produzir anticorpos e este medicamento é o anticorpo em si que é injectado na pessoa", explica Miguel Castanho. Desvantagem? Esta é uma solução muito complexa e dispendiosa. "O passo seguinte é produzir esses anticorpos em grande escala e tão baratos quanto possível", constata.

Quando as pessoas combatem uma infecção de covid-19, produzem muitos tipos diferentes de anticorpos, alguns dos quais funcionam melhor do que outros. No início da pandemia, várias empresas e universidades começaram a procurar nesta resposta anticorpos raros mas altamente potentes que conseguem impedir que o vírus entre nas células. Depois fabricaram artificialmente estas moléculas promissoras, que são conhecidas como anticorpos monoclonais, uma solução que aliás é usada para tratar muitas outras doenças, desde o cancro à sida. No final de 2020, os anticorpos monoclonais feitos pela Eli Lilly e Regneron ganharam autorizações de utilização de emergência para covid-19 nos EUA.

No entanto, os dados preliminares dos estudos clínicos sugerem que

estes anticorpos monoclonais funcionam sobretudo se forem administrados no início de uma infecção, reduzindo o risco de hospitalização. Alguns estudos sugerem que os anticorpos monoclonais também podem ser úteis para evitar que as pessoas adoecem em primeiro lugar.

Quanto ao recurso a plasma convalescente para tratar doentes covid-19, esta possibilidade foi explorada mas os estudos mais recentes têm revelado uma eficácia limitada da terapia. "No plasma convalescente nunca se conseguirá uma quantidade de anticorpos muito grande. É quase uma prova de conceito, pode servir para uma ou outra pessoa, mas não é uma solução de larga escala", considera Miguel Castanho. Apesar das limitações, o uso de emergência de plasma convalescente foi aprovado em vários países. No ensaio Recovery no Reino Unido, uma equipa de investigadores avaliou se o plasma convalescente proporcionava benefício aos doentes hospitalizados e, a 15 de Janeiro, os cientistas anunciaram que iam interromper o estudo porque não havia sinais de benefício destes doentes.

Actualmente, o plasma convalescente é considerado mais útil se for administrado nos poucos dias que se seguem após o diagnóstico com o covid-19 e especialmente em pessoas

Encontrar novas soluções para tratar os doentes graves e para evitar que a doença progrida nos casos mais ligeiros continua a ser uma prioridade



Dizer que isto acaba tudo quando aparecer uma vacina, acabou por ser uma tábuia de salvação do discurso político e houve uma grande alocação de recursos à vacina

Miguel Castanho
Investigador

idosas que desta forma beneficiam de um reforço de munições para a resposta imunitária. Infelizmente, pode ser difícil recorrer a plasma nesta estreita janela de tempo.

Está ainda em curso um ensaio clínico de fase III no Reino Unido com uma proteína que o organismo produz quando apanha uma infecção viral, o interferão beta, e que está a ser administrada a doentes hospitalizados sob a forma de um *spray* que é inalado. As primeiras descobertas sugerem que o interferão beta (que é normalmente utilizado para tratar esclerose múltipla) poderia reduzir em quase 80% as probabilidades de um paciente de covid hospitalizado desenvolver uma doença grave – tal como a necessidade de ventilação.

As antitempestades

Um conceito que tem sido amplamente discutido durante esta pandemia é o da já célebre "tempestade de citocinas" que consiste numa reacção exagerada do sistema imunitário a uma infecção e que agrava significativamente o estado de saúde dos doentes. O problema surge com um descontrolo do sistema imunitário que começa a atacar células saudáveis. Há muitas equipas de investigadores a analisar uma série de medicamentos que provaram ser eficazes noutras doenças inflamatórias para travar as tempestades de citocinas. Alguns desligam o fornecimento de moléculas que lançam a produção das próprias citocinas, outros bloqueiam os receptores das células imunitárias às quais as citocinas se ligariam e outros ainda bloqueiam as mensagens celulares que enviam.

Recentemente, foram anunciados resultados animadores em ensaios clínicos com dois medicamentos desenvolvidos em Israel. Um deles, o EXOCD24, é um medicamento experimental que tem a vantagem de ser administrado por inalação (uma vez por dia, durante apenas alguns minutos, durante cinco dias) e que foi desenvolvido no Centro Médico Sourasky de Telavive com bons resultados em casos moderados a graves, num ensaio clínico de fase I. Desenvolvido nos últimos seis meses no hospital, o EXOCD24 trava a "tempestade de citocinas" e é entregue directamente aos pulmões e, portanto, não tem efeitos secundários que as drogas injectáveis ou orais podem causar. A equipa adianta que o medicamento pode ser produzido de forma rápida e a um custo muito baixo.

Entre as soluções propostas pelos investigadores há diferentes estratégias com diferentes objectivos. Há, por exemplo, a resposta que se tenta dar aos casos mais graves, de doentes hospitalizados. O anti-inflamatório e imunossupressor dexametasona é usado, com outros corticosteróides, para combater o quadro inflamatório que surge com a doença. O fármaco que era usado em situações como a artrite reumatóide não é um antiviral,

não actua sobre o vírus, mas serve para tentar dominar a manifestação grave da doença.

Até agora, os estudos indicam que este fármaco pode ajudar a reduzir o risco de morte em um terço nos doentes que necessitam de ventilação assistida e em um quinto para os doentes hospitalizados a receber oxigénio. Contudo, pode ser menos provável que a dexametasona ajude – e há pistas que indicam que pode mesmo prejudicar os doentes que se encontram numa fase mais precoce das infecções por covid-19.

No início de 2021 foram relatados resultados encorajadores de dois medicamentos anti-inflamatórios, tocilizumab e sarilumab, em casos de doença grave com hospitalização. Num ensaio em seis países com cerca de 800 doentes internados em cuidados intensivos, estes medicamentos reduziram o número de mortes de 36% para 27%.

Os antivirais

Os vírus, já se sabe, viajam com pouca bagagem transportando pouco mais do que um código para se multiplicarem (o ácido nucleico) e um escudo protector à sua volta. Para se multiplicarem, precisam de entrar nas células e "sequestrar" o seu sistema de replicação. Os medicamentos antivirais bloqueiam uma ou mais etapas desse processo.

Nos EUA começou recentemente uma iniciativa coordenada pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) que pretende apoiar o desenvolvimento de novos medicamentos antivirais. "Será improvável que este esforço se traduza na oferta de uma terapia em 2021", disse Francis Collins, chefe do NIH, numa declaração. "Se houver uma covid-24 ou covid-30 a chegar, queremos estar preparados."

Entretanto, há alguns fármacos que têm tido bons resultados como antivirais. É o caso, por exemplo, de um medicamento espanhol que demonstrou uma redução quase total da carga viral do coronavírus, segundo um estudo publicado no final de Janeiro na revista *Science*. Em experiências realizadas em animais com o fármaco plitidepsina, medicamento com autorização limitada no tratamento do mieloma múltiplo (um cancro na medula óssea), o resultado foi uma eficácia antiviral e toxicidade prometedoras, segundo a empresa espanhola que o produz, a PharmaMar. Porém, é preciso esperar pelos resultados de testes em pessoas.

A gigante farmacêutica Merck também está a realizar um grande ensaio, em fase adiantada, sobre um comprimido chamado molnupiravir, originalmente desenvolvido pela Ridgeback Biotherapeutics para a gripe, que demonstrou curar furões de covid-19. Os primeiros resultados do ensaio podem surgir já no próximo mês, Março.