

## "Há um aspeto positivo nos ensaios clínicos, que é virmos a ter resultados a curto prazo"

Hélder Mota Filipe é professor na Faculdade de Farmácia de Lisboa e ex-presidente do Infarmed. Em entrevista ao DN, diz acreditar que daqui a semanas ou meses teremos uma solução para a covid-19. Mesmo assim, foram dados passos rapidamente. Um "recorde" na investigação.

### Ana Mafalda Inácio

05 Abril 2020 — 00:10



Professor na Faculdade de Farmácia de Lisboa e ex-presidente do Infarmed, acredita que a curto prazo haverá uma resposta para tratar o covid-19.

### **Há centenas de ensaios na corrida à descoberta de um fármaco para tratar este novo coronavírus. Ao fim destes três meses, começa a ver-se luz ao fundo do túnel?**

Estamos no bom caminho, mas ainda é cedo. Como disse, há centenas de ensaios clínicos que estão neste momento ou em preparação ou já iniciados. Mas o que há hoje é um conjunto de medicamentos que, teoricamente, podem apresentar potencial benefício no tratamento do covid-19, mas para os quais não existe ainda evidência robusta do ponto de vista científico. Estão a ser utilizados porque não temos alternativas, mas a verdade é que não temos dados suficientes para garantir que essa utilização é a correta e que pode trazer benefícios.

### **E o que é preciso para ter essa certeza?**

Ensaio clínicos. Nesta fase, estamos na direção certa, porque estamos a iniciar ensaios para que possamos ter evidência, daqui a algum tempo, sobre se os tratamentos que estão a ser usados são benéficos ou não, que vantagens têm e de que forma é que devem

ser usados. Há um aspeto que não podemos ignorar, que é o tempo que é necessário para gerar esta evidência. Mas penso que, com o grande número de ensaios clínicos que estão a ser feitos, muita evidência vai surgir e vai colmatar muita da ignorância que ainda temos hoje sobre o real potencial destes fármacos.

### **Tem havido o anúncio de resultados de alguns ensaios, que depois são desvalorizados. Porquê? Tem que ver com o número de pessoas em que o medicamento é testado?**

Tem que ver não só com o número de pessoas testadas, mas também com a forma como se está a testar, com os dados recolhidos e o seu tratamento. Voltamos ao ponto inicial, que é a necessidade de termos ensaios clínicos bem desenhados, bem feitos, para que os resultados possam ser robustos.

### **Fala-se de um medicamento antiviral, o remdesivir, usado na SARS e no ébola, que parece ser promissor...**

O remdesivir é um dos que estão neste momento em ensaios clínicos. Os chineses começaram, já se juntaram os Estados Unidos e a Europa. Portanto, vamos ter um número elevado de doentes no ensaio sendo possível verificar a sua eficácia e a segurança. Não podemos ignorar que os medicamentos têm benefícios, mas também têm riscos. E este é um aspeto muito importante. É preciso avaliar as dosagens, a forma como é usado, a duração do tratamento, etc., e toda esta informação resultará dos ensaios que estão em curso.



Há dez a 15 fármacos que já existem e que tratam vírus como o VIH ou como a malária que estão agora a ser usados também no covid-19. Mas há centenas de ensaios clínicos para se descobrir uma solução adequada.

## Há mais fármacos que estão a ser usados?

Há mais dez a 15 fármacos que estão em investigação. São já utilizados para outras situações e estão a ser usados isoladamente ou em combinação. O remdesivir foi usado na SARS e depois no ébola, mas os dados que temos dessas utilizações são pouco robustos, e, por outro lado, são vírus diferentes deste novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Outros medicamentos antivíricos estão a ser usados no tratamento a estes doentes, e que tratam o VIH ou a influenza (gripe), como o lopinavir ou o ritonavir, ou a cloroquina ou hidroxicloroquina (utilizados na malária ou na artrite reumatoide) e que em ensaios com animais e em células isoladas demonstraram algum efeito contra o SARS-CoV-2. Há outros exemplos: a ribavirina ou mesmo o sofosbuvir, aprovado há algum tempo para o tratamento e cura da hepatite C, ou o oseltamivir, que nos lembramos da gripe A, e os corticosteroides. Há uma grande variedade de fármacos a ser utilizados neste momento.

## Mas têm de ser confirmados nos humanos.

Têm. E essa é uma das esperanças: que de todos estes ensaios clínicos resulte alguma luz sobre a terapêutica que possa ser usada de forma eficaz.

## Embora com pouco conhecimento sobre eles, estão a ser usados na prática clínica?

Todos, embora com pouco conhecimento que temos sobre eles no covid-19. Há já alguns protocolos que são partilhados entre os centros de referência a nível mundial sobre como é que cada um dos centros está a usar os fármacos e em que fase da doença. E desta prática clínica também vai resultando alguma evidência, não são só os ensaios clínicos. Mas os resultados dos ensaios clínicos é que vão fazer a grande diferença relativamente à utilização adequada dos fármacos.

## Estes medicamentos são usados clinicamente, por haver protocolos para o seu uso.

Os protocolos estão a ser feitos de uma forma mais ou menos empírica, exatamente porque não temos conhecimento sólido suficiente - que só resultará dos ensaios clínicos. Cada instituição, de acordo com a prática e com os resultados que vai observando, vai desenvolvendo protocolos, mas de forma empírica e com pouca robustez do ponto de vista científico. Esta é uma doença muito recente, nova, e vai-se navegando à vista até se começar a ter evidência mais robusta do ponto de vista científico. Mas a prática clínica diária também é muito importante, e é a única forma disponível no momento: ir tratando, observando e afinando o tratamento.

## "Em dois ou três meses tivemos conhecimento da sequenciação genética do vírus, e com base nisso foram desenvolvidos os testes que estão disponíveis cada vez em maior número. Têm sido desenvolvimentos muito rápidos.

### É um pouco um tiro no escuro...

É um bocadinho. A doença tem três meses e, apesar de tudo, já temos um conjunto de fármacos que estão a ser usados, temos testes de diagnóstico da doença que é um aspeto importante, a partir daqui podemos diagnosticar com certezas, e não só baseado nos sintomas. E é importante que toda a gente seja testada. Em dois ou três meses tivemos conhecimento da sequenciação genética do vírus, e com base nisso foram desenvolvidos

os testes que estão disponíveis cada vez em maior número. Têm sido desenvolvimentos muito rápidos.

### **É um recorde em termos de investigação?**

É. Acho que no futuro, depois de tudo isto passar, vamos ver que, apesar de tudo, foram feitos muitos progressos, positivos, muito rapidamente, tanto na gestão como no tratamento desta doença. Até tudo tem corrido rapidamente.

### **Na gripe A havia um fármaco, embora não fosse direccionado para este vírus, que dava segurança às pessoas. Aqui não há nada.**

É uma doença com uma percentagem relativamente alta de situações muito graves, até mortais, e altamente contagiosa. Na gripe A as coisas decorreram mais lentamente e numa situação não tão grave. A SARS era uma doença bastante agressiva, mas apesar de tudo não tinha a mesma intensidade de contágio.

### **Voltando aos ensaios. É possível explicar a importância do tempo para os ensaios clínicos e para a descoberta de um fármaco?**

É impossível numa situação destas desenvolver medicamentos novos em tempo útil. Um medicamento novo demora, em média, seis a dez anos a chegar ao mercado desde que é descoberta a molécula. Neste caso, o que se está a fazer é visitar medicamentos que já são conhecidos, que já foram usados noutras situações, tentando perceber o potencial que podem ter no covid-19. Por isso, há um conjunto de etapas que podem ser ultrapassadas, já temos conhecimento relevante sobre estes medicamentos. O que se está a fazer é estudar a eficácia e segurança esta nova utilização.

### **""Não podemos aceitar que os voluntários que entram nestes ensaios sejam expostos a riscos, que podem ser evitados ou minimizados".**

#### **Então, o que é importante aqui?**

É perceber qual o potencial que estes medicamentos, que são tratamentos para outras doenças, têm no covid-19. Já não estamos na fase de muitos testes pré-clínicos, estamos na fase em que já conhecemos suficientemente o medicamento e entramos nos ensaios clínicos específicos para tratar o covid-19. Apesar de tudo, os ensaios clínicos têm um conjunto de regras éticas que não podem ser ultrapassadas. Não podemos aceitar que os voluntários que entram nestes ensaios sejam expostos a riscos, que podem ser evitados ou minimizados. Mas há um aspeto positivo, nestes ensaios clínicos, que é o virmos a ter resultados a relativamente curto prazo. Vamos precisar de meses e não de anos, como acontece nos ensaios em doenças crónicas, para termos os resultados finais dos primeiros ensaios clínicos e podermos começar a utilizar esses fármacos de forma segura.

### **Portugal participa em algum dos ensaios?**

Há uma iniciativa que se destaca de todos os outros ensaios clínicos. É uma iniciativa da OMS - Solidarity - que se trata de um ensaio clínico que envolve o máximo de países e de diferentes intervenções terapêuticas com os fármacos já conhecidos. É um ensaio clínico muito grande e muito relevante. Espero que Portugal, rapidamente, possa entrar nele também. De qualquer forma, mesmo que Portugal não esteja envolvido em todos os ensaios clínicos, vai usufruir do conhecimento gerado por eles.

### Como se explica um vírus tão virulento?

Embora haja vírus que são mais virulentos do que o SARS-CoV-2, neste há dois aspetos que se conjugam: as características do vírus e as características da resposta de cada um dos indivíduos à infeção. Este vírus é um coronavírus. Há outros desta família com os quais nós convivemos e temos convivido, que também provocam sintomas do foro respiratório, mas não tão graves como este. Mas qual é a característica deste novo coronavírus? É transmitido por via respiratória, pelas gotículas que resultam da tosse ou do espirro de uma pessoa infetada, esta é a grande fonte de contaminação, daí a importância da distância social para que as gotículas não cheguem a outras pessoas. É um vírus que quando entra no organismo se replica, resultando numa resposta do próprio organismo contra o vírus. É aqui que entram as características humanas.

### É por isso que há pessoas assintomáticas?

É por isso que uns são assintomáticos e outros morrem. Cada pessoa tem a sua própria condição, se for um idoso tem o sistema imunitário mais debilitado, tem outras doenças. Se não for idoso, mas tiver outras doenças como diabetes, hipertensão, se estiver imunodeprimido por qualquer razão, etc., tem predisposição para ter uma resposta pior a uma agressão como esta.



Hélder Mota Filipe explica nesta entrevista as características deste novo vírus e como estas interagem com as características humanas.

### **Mas porque morrem pessoas saudáveis?**

Isso também se tem discutido muito. Por vezes a existência do vírus no organismo resulta numa resposta exagerada do próprio organismo, que vai ser deletéria para o próprio organismo. Pode haver uma libertação exagerada de alguns mediadores - até em pessoas jovens - que é suposto combaterem o agressor. Essa libertação exagerada é ela própria tóxica para o organismo e pode contribuir para um desfecho negativo da situação. Por isso é que alguns dos medicamentos que estão a ser usados também são imunomoduladores. Não atacam diretamente o vírus, mas tentam modelar a resposta do nosso organismo à infeção, para evitar que a resposta seja desproporcionada e potencialmente fatal.

### **O que pode provocar essa resposta desproporcionada, fazer o coração parar?**

Pode provocar uma síndrome que pode ser grave e complicada de tratar, não apenas a nível respiratório, mas envolvendo o funcionamento de outros órgãos.

### **Há doentes internados, outros que estão em casa a ser tratados com paracetamol. O covid-19 é assim tão diferenciada?**

Primeiro que tudo, se a pessoa está infetada, é importante não infetar outros. Daí a importância do autoisolamento. Depois, os que estão verdadeiramente em risco são os que apresentam sintomas mais graves, mas não são a maioria. A maioria são casos ligeiros. Se a pessoa tem alguma febre, dificuldade respiratória ligeira, não muita tosse e se se sente um pouco cansada, deve ficar em casa e gerir os sintomas e dar conhecimento à linha SNS24. O que tem é de estar atento a uma agudização dos sintomas.

### **"Não podemos aceitar que os voluntários que entram nestes ensaios sejam expostos a riscos, que podem ser evitados ou minimizados".**

**Um dos medicamentos mais usados no mundo, o ibuprofeno, tem sido desaconselhado para o covid-19. Há mesmo evidência científica para que isto aconteça?**

. Reafirmo, não é porque se tenha provado que o ibuprofeno tenha algum efeito negativo em doentes com covid-19, mas porque o que está preconizado para a gestão dos sintomas desta doença em casa é o paracetamol.

### **Outra situação de que se começa a falar tem que ver com medicamentos hipertensores...**

Tem havido alguma discussão porque o vírus, para entrar na célula, liga-se a uma estrutura que é importante na forma como atuam estes medicamentos hipertensores. Houve teorias sobre que quem toma estes hipertensores poderia ter um risco aumentado se for infetado. Outras que, pelo contrário, defendiam que estes doentes estavam mais protegidos. A verdade é que não há prova absolutamente nenhuma do ponto de vista científico de que isto possa acontecer. O conselho que se pode dar é que os doentes continuem com os fármacos prescritos pelo médico para a hipertensão.



## **Passaram três meses da doença, não se sabe quanto tempo mais é que vamos esperar, tudo isto é assustador...**

Temos de ver isto pela parte positiva. É uma situação muito complicada. O mundo desacelerou, mas é uma doença em que, apesar de tudo, 80% das pessoas resolvem-na no domicílio e recuperam. A nossa preocupação é com os outros 20%. E para esses já estamos a usar medicamentos. Nos próximos tempos, nas próximas semanas, meses, vamos começar a ter cada vez mais dados dos ensaios clínicos e os nossos médicos vão poder começar a tratar os doentes de uma maneira muito mais sólida e mais baseada no conhecimento científico.