

DE OLHOS POSTOS NA VACINA

Há 19 vacinas a serem testadas em humanos e um retroviral que se tornou o primeiro a ser aprovado para a Covid-19. Desistiu-se de vários fármacos, mas surgiram novas esperanças, como um medicamento para o cancro e um anticoagulante para a pancreatite

✍ CATARINA GUERREIRO

Ter uma vacina é a única forma de recuperar a vida." A frase consta de um estudo divulgado recentemente no *New England Journal of Medicine* sobre a vacina e as estratégias para no futuro garantir a sua aceitação na população, e resume o sentimento geral. Na corrida estão, neste momento, 149 vacinas e 19 estão a ser testadas em humanos, segundo os últimos dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). As restantes estão ainda na chamada fase pré-clínica. É na Universidade de Oxford, no Reino Unido, e no laboratório Sinovac, em Pequim, que os cientistas se debatem agora com a maior corrida contra o tempo. Têm entre mãos as vacinas mais avançadas, que se encontram na última etapa do processo, que antecede a possível aprovação, de acordo com documentos da OMS divulgados na segunda-feira, 6 de julho. Estão já a ser testadas em milhares de pessoas, nomeadamente no Brasil, onde a pandemia está a atingir milhões. "Essas duas vacinas estão na chamada fase três, que é a última", explica João Rocha, professor de Farmacologia, Imunofarmacologia e Farmacoterapia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, notando que, ao estarem nesta fase, significa que já foram testadas em humanos e que já foi verificada a sua segurança e determinada a dose ideal. "Agora serão dadas a milhares de pessoas para testar a sua eficácia e a sua segurança", nota, alertando no entanto que, apesar das esperanças, será "muito difícil", se não impossível, ter tudo concluído em setembro, como se chegou a falar.

Segundo o especialista, o facto de estes ensaios demorarem a gerar evidência científica – uma vez que tem de se esperar que os voluntários fiquem infetados com a Covid-19 para ver se a vacina funcionou – e a obrigatoriedade de serem depois avaliados pelas agências pode atrasar o processo.

Com o mundo de olhos postos nas vacinas, os laboratórios que estão a investigar têm revelado existir alguns sinais positivos. Sarah Gilbert, investigadora que lidera a equipa britânica de cientistas, afirmou ao Comité de Ciência e Tecnologia da Câmara dos Comuns, no Reino Unido, que os testes em curso estão a ser promissores.

No entanto, há ainda que garantir a sua eficácia em grande parte da população, nota por seu lado José Miguel Azevedo Pereira, investigador e professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, alertando para a necessidade de existir alguma cautela em relação às expectativas. "Há algumas dúvidas, como a de se os antigénios usados na vacina são suficientemente protetores. Ou seja, se são os mais indicados para promover uma resposta imunitária", refere o investigador, acrescentando que para aumentar a eficácia das vacinas será necessário apostar nos adjuvantes. Estes são substâncias que são adicionadas a todas as vacinas e que aumentam a sua eficácia, pois ajudam na resposta imunitária. "Nas vacinas contra a Covid-19, vão ter um papel determinante", considera.

Além destas duas vacinas, há outras 17 que estão na corrida e a serem testadas em humanos. A China é o país que tem mais investigações: destas, sete são



Imunização Há vários métodos, como usar o vírus agressor, inativado ou de forma atenuada, ou recorrer a vírus diferentes que são alterados em laboratório



NO BRASIL, ESTÃO A SER TESTADOS MILHARES DE VOLUNTÁRIOS COM A VACINA DE OXFORD. ESTE MÊS, OS BRASILEIROS COMEÇAM A RECEBER A IMUNIZAÇÃO VINDA DA CHINA



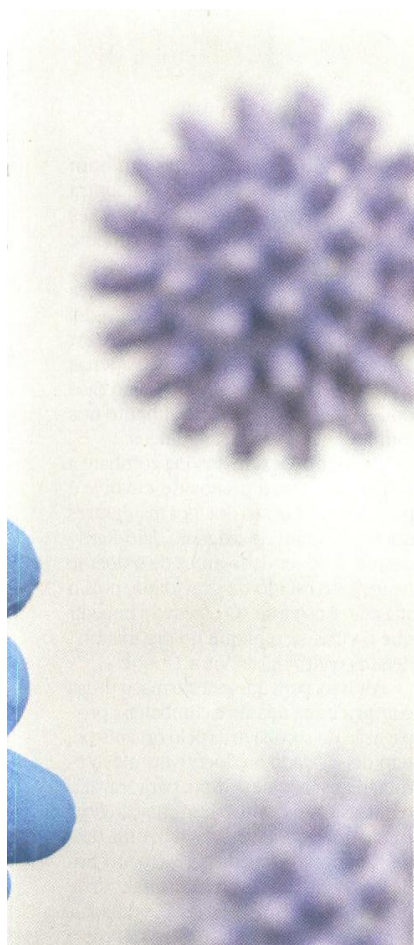
Área: 1813cm² / 73%

Tiragem: 80.000

FOTO

Cores: 4 Cores

ID: 6891554



“Cada ampola de Remdesivir demora seis a oito meses a ser produzida”

Responsável do laboratório em Portugal fala do preço, da disponibilidade e da produção do primeiro fármaco aprovado pela Agência Europeia do Medicamento contra a Covid-19

▼
Os EUA anunciaram ter reservado todas as doses. Isso põe em causa o uso de Remdesivir em Portugal?

Temos alocado as quantidades de Remdesivir disponíveis com base na incidência de Covid-19 em cada país. Ao abrigo de Programas de Acesso Precoce aprovados pelo INFARMED, a Gilead tem vindo, e continua, a satisfazer os pedidos de Remdesivir que chegam dos hospitais portugueses, através da nossa doação global do medicamento. A Gilead tem procurado e conseguido aumentar a capacidade de produção através de uma rede de parceiros de todo o mundo. É nossa expectativa, considerando a informação que temos à data, que não venha a existir qualquer constrangimento no acesso ao tratamento por parte dos doentes portugueses.

▼
Quantos medicamentos conseguem produzir até ao final do ano?
Vamos produzir dez milhões de ampolas até ao final do ano.

▼
O processo de fabrico é complexo?
Sim. Cada ampola demora seis a oito meses a ser produzida. São vários ingredientes



VÍTOR PAPÃO
Diretor-geral da Gilead em Portugal

a produzir, que se vão modificando através de reações químicas, e através desse processo químico é que se desenha a molécula final. Algumas reações são prolongadas, outras são perigosas pois têm passos explosivos, e outros passos têm tóxicos. E este prazo já foi encurtado, pois era de nove a 12 meses.

▼
O preço do Remdesivir será o mesmo na Europa, nomeadamente em Portugal, que o anunciado nos EUA?
Sim. O que procurámos, com o preço que foi anunciado, foi permitir aos Governos tratarem os doentes e proporcionarem os benefícios clínicos de Remdesivir e obterem uma poupança em gastos hospitalares superiores aos encargos com o medicamento. A

utilização de Remdesivir vai resultar em benefícios clínicos e poupanças para os sistemas de saúde, incluindo o do nosso país.

▼
Ou seja, o que está a dizer é que o preço é baixo para o custo? Quanto custa o medicamento ao laboratório?

O investimento da Gilead foi superior a mil milhões de dólares no Remdesivir e, até agora, foi o valor que a empresa investiu.

▼
Este medicamento era para o ébola, mas não funcionou. Qual foi a razão?

Há dez anos, começámos a desenhar moléculas para vírus emergentes e quando, em 2014, surgiu o surto de ébola, o Remdesivir foi avaliado e mostrou eficácia, mas não foi tão eficaz como outros dois medicamentos. Foi isso.

▼
Agora foi o primeiro medicamento aprovado pela Agência Europeia. Está indicado para que doentes?
É indicado para o tratamento da Covid-19 em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigénio.

de empresas chinesas. Seguem-se os EUA, onde há quatro farmacêuticas a testarem as imunizações em humanos. As restantes estão a ser realizadas por laboratórios na Alemanha, na Coreia do Sul, em Inglaterra, na Austrália, na Índia e na Rússia.

AS GRANDES APOSTAS

Enquanto se investigam as vacinas, a comunidade científica e médica tem testado vários medicamentos para tratar os doentes com infeção moderada e grave. Mas, neste momento, apenas dois parecem ter sucesso a combater a doença, explica Vítor Duque, virologista e membro da direção da Sociedade Portuguesa de Virologia (SPV): o anti-viral Remdesivir e o anti-inflamatório Dexametasona.

O Remdesivir, da farmacêutica norte-americana Gilead, é o primeiro medicamento a ser aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para a Covid-19 – que tenta impedir a replicação do vírus. À VISÃO, o CEO da Gilead em Portugal, Vítor Papão, garante que, apesar de cada ampola demorar mais de seis meses a ser produzida e de os EUA terem feito uma encomenda de

milhões, há medicamentos suficientes para Portugal (ver entrevista). O Remdesivir foi aprovado num tempo recorde pela Agência Europeia do Medicamento, tendo a Comissão Europeia dado, no dia 3 de julho, uma autorização de comercialização condicional, depois de os ensaios terem revelado alguma eficácia na redução do tempo de recuperação de doentes.

Já o Dexametasona é um anti-inflamatório que se tem revelado eficaz nos doentes mais graves, havendo indícios de que diminuiu a mortalidade. O líder da equipa de investigadores que está a realizar o maior ensaio clínico britânico com vários fármacos anunciou recentemente que o Dexametasona diminuiu a mortalidade até um terço nos doentes hospitalizados.

“No início da pandemia, os anti-inflamatórios foram crucificados”, recorda José Miguel Azevedo Pereira, lembrando que agora estão a ser os mais eficazes para tratar os doentes mais graves. Há pessoas, sublinha, que quando ficam infetadas desenvolvem uma resposta do sistema imunitário exacerbada que causa uma infeção e acaba por ter maior gravidade. E nestes doentes o Dexametasona - da classe dos corticosteróides - parece estar a ser uma das soluções. Aliás, os efeitos benéficos deste medicamento levaram a Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos a alterar as suas recomendações aos médicos que no País estão a tratar os doentes. Assim, num documento com data de 9 de junho, os peritos recomendam que, perante os novos desenvolvimentos, se use Dexametasona (6 mg/dia até dez dias) como “terapêutica de doentes com Covid-19 com necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório”.

Neste documento, a comissão técnica que faz as recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para a Abordagem da Covid-19 em Medicina Intensiva explica que decidiu dar novas orientações sobre o uso de corticosteróides - medicamentos muito potentes contra inflamações. Os peritos justificam-no por, entre outros fatores, existirem dados do estudo britânico *Recovery* “que indicam que em doentes com Covid-19 a administração de Dexametasona tem melhores resultados, comparando com o placebo, em relação à mortalidade aos 28 dias no subgrupo de doentes com necessidade de oxigenoterapia”. No entanto, notam os especialistas da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos, os corticos-

As duas vacinas mais avançadas

OXFORD

Com o nome técnico ChAdOx1-S, é feita à base de um outro vírus, um adenovírus que os cientistas modificam em laboratório para que possa ser eficaz contra o Sars-Cov-2. Para isso, é adicionada ao seu material genético uma proteína, que se chama Spike, do novo coronavírus. Quando injetada nas pessoas, fornece às células instruções para produzirem proteínas semelhantes às do vírus e, assim, criarem anticorpos. No Reino Unido, estão já inscritos quatro mil voluntários e, no Brasil, onde começou a ser testada a 20 junho, espera-se usá-la em cinco mil pessoas. Umas vão receber a vacina conta a Covid-19, outras a da meningite para ver se as primeiras ficam imunes. A vacina está a ser desenvolvida pela Universidade de Oxford e a farmacêutica AstraZeneca.

SINOVAC

Batizada de CoronaVac, esta vacina está a ser desenvolvida pelo laboratório chinês Sinovac. Foi criada com base no próprio vírus, tendo os investigadores criado uma cultura do vírus em laboratório, que depois é inativado para ser introduzido no organismo e este criar anticorpos. Vai começar a ser testada este mês em nove mil voluntários no Brasil, em 12 centros de pesquisa no país.

O programa brasileiro será liderado pelo Instituto Butantã, tutelado pelo governo do estado de São Paulo.

teroides parecem ter apenas um bom impacto “quando a doença se encontra em fase hiperinflamatória”, pois “antes disso, a sua utilização é potencialmente deletéria”.

É que estes medicamentos, explica o farmacologista José Miguel Azevedo, têm um efeito muito potente e atuam sobre todo o organismo e não apenas sobre o local da inflamação, que no caso do SARS-CoV-2 é essencialmente nos pulmões e nos vasos sanguíneos.

Ou seja, o Dexametasona combate a inflamação que a pessoa desenvolve e parece ser eficaz nos doentes mais graves que necessitam de oxigénio. Já o Remdesivir deve ser dado antes de o doente ficar neste estado de gravidade, pois a sua ação é no vírus. “O objetivo é impedir que o vírus se replique no organismo”, detalha o virologista Vítor Duque.

Por isso, para que este fármaco possa cumprir a sua missão e combater a propagação do coronavírus pelo organismo, tem de ser dado ao doente num determinado espaço de tempo, para travar a replicação viral, antes de a situação ficar muito grave. “E este vírus tem uma taxa de replicação elevada. *In vitro*, ao fim de 24 horas, há uma grande quantidade de partículas virais a serem produzidas, sendo o pico às 60 horas”, esclarece o investigador da Faculdade de Farmácia, onde estão em curso vários projetos de investigação sobre fármacos, imunidade e comportamento do SARS-CoV-2.

Enquanto o Remdesivir e o Dexametasona se tornaram promessas efetivas, outros medicamentos que surgiram na corrida foram já afastados, pelo menos, dos principais ensaios mundiais. Foi o que aconteceu com a hidroxicloroquina, que foi usada no tratamento da malária e que Donald Trump chegou a dizer que estava a tomar. A Organização Mundial da Saúde encerrou este mês definitivamente o ensaio que decorria com este produto por não haver redução nos doentes hospitalizados, tendo considerado que não é recomendado o uso deste tratamento em nenhum doente com Covid-19, tendo em conta as consequências que pode ter. Também os investigadores do ensaio que decorria no Reino Unido (*Recovery*) adiantaram que abandonaram os estudos com esta substância.

O mesmo insucesso em doentes com Covid-19 tiveram os fármacos para o HIV - o Lopinavir e o Ritonavir -, tendo a OMS também interrompido os estudos por considerar que não havia evidência científica para continuar. Mas se uns saem, outros entram.





Investigação Pelo mundo estão a ser investigados medicamentos para várias doenças verificando o seu efeito no SARS-CoV-2

que, de acordo com investigadores da Universidade do Tóquio, pode intervir numa fase crucial da replicação do vírus.

Apesar de poucos, os tratamentos vão sendo úteis, nota José Miguel Azevedo Pereira, aproveitando para comparar com a gripe. "Imagine-se se não houvesse vacina para a influenza", afirma, assegurando que se não existisse imunização, a situação causada seria bem pior do que a que existe com a Covid-19, pois esta está em constante mutação. Já o SARS-CoV-2, diz, é mais "estável".

No entanto, há quem acredite, como o virologista Vítor Duque, que quando a vacina chegar pode já nem ser precisa. "É importante considerar a possibilidade de se conseguir atingir a imunidade e o vírus desaparecer", diz o professor de doenças infecciosas na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, lembrando: "A vacina pode nunca existir. Mas se houver imunidade de grupo, o problema está resolvido." eguerreiro@visao.pt

"Neste momento há milhares de ensaios com diferentes medicamentos a serem testados pelo mundo", nota o farmacologista João Rocha.

Um deles está a ser investigado pela farmacêutica espanhola PharmaMar, que garante ter entre mãos um medicamento mais eficaz do que o Remdesivir. Trata-se de um medicamento oncológico destinado ao tratamento do mieloma múltiplo chamado Aplidin. Em estudos preliminares, de acordo com

os investigadores, terá demonstrado "uma atividade antiviral entre 2 400 e 2 800 vezes superior à do Remdesivir". No entanto, alguns jornais espanhóis deram conta de existirem suspeitas de que a empresa fez este anúncio para disparar o preço das ações no mercado (tendo a mulher do dono do laboratório comprado €573 008 em ações).

Outro dos medicamentos que estão neste momento a ser estudados é um anticoagulante usado para a pancreatite