

João Gonçalves, catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

“É PROVÁVEL QUE O VÍRUS SE TORNE ENDÉMICO, MAS O PADRÃO INFECCIOSO QUE TERÁ AINDA É DIFÍCIL DE PREVER”

Ricardo Nabais, jornalista convidado.

“Vacina” é a palavra mágica nos tempos que correm, em que a pressa para superar a pandemia e voltar a engrenar as rodas dentadas da economia mundial são os únicos pensamentos que surgem a todos, à escala do planeta. Mas a desinformação levou a alguns tropeções pelo caminho. E a hesitação, devida a várias notícias sobre efeitos secundários de algumas vacinas, ajudou a atrasar o processo de vacinação na Europa. “A desconfiança dos governos é um fator de pressão para aqueles que são relutantes em serem vacinados. Em todos os países, as vacinas são aprovadas através de processos regulamentares. Essencialmente, estas decisões baseiam-se em provas científicas, independentemente de políticos e decisores políticos”, diz João Gonçalves, professor catedrático do departamento de Farmácia, Farmacologia e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Gonçalves lidera, ainda, o Grupo de Biologia Molecular e Biotecnologia do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa) e está atento a esta evolução. Foi sobre o vírus que parou o mundo que falámos nesta edição, e das formas como iremos recuperar desta experiência.

Como se faz a farmacovigilância das vacinas?
As vacinas estão entre os medicamentos mais seguros e que ajudam na proteção das doenças infecciosas através de desenvolvimento de imunidade. A imunização de rotina representa uma arma importante na saúde pública, sendo um dos métodos mais custo-efetivos na redução da morbilidade e mortalidade em crianças e adultos. Ausência de uma vacinação completa aumenta os riscos de desenvolvimento de doenças infecciosas por parte da população. A farmacovigilância é a ciência relacionada com a segurança dos medicamentos e ajuda a prevenir os efeitos secundários nefastos e gra-

ves dos medicamentos na população. Começou com a tragédia da talidomida. O seu sistema regulamentar foi estabelecido para melhorar a avaliação pós marketing da segurança dos medicamentos. A maioria das vacinas é administrada a crianças e populações saudáveis e, portanto, uma supervisão de segurança das vacinas é essencial. Problemas de segurança da ação das vacinas podem levar ao desenvolvimento de rumores e mitos, diminuindo a confiança geral na vacinação e ultimamente terão efeitos dramáticos e consequências dramáticas na cobertura de imunização da população e aumento da incidência de do-

enças infecciosas. A segurança das vacinas deve por isso ser bastante bem feita para ser aceitável por cada indivíduo. A farmacovigilância das vacinas é definida como a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação e compreensão e prevenção e comunicação dos efeitos adversos seguintes a imunização com vacinas. O objetivo, no caso das vacinas, é a deteção precoce dos efeitos adversos seguintes a imunização, de modo a que se possam minimizar os efeitos negativos na saúde das pessoas e diminuir também o impacto negativo da falta de imunização na população.

O desenvolvimento de vacinas e medicamentos por mRNA abre um novo mundo terapêutico?

O mRNA pode ser usado para criar uma grande variedade de vacinas e tratamentos em menos tempo e a custos mais reduzidos do que os métodos tradicionais. A utilização das vacinas contra a covid-19 irá produzir provas mais abundantes da eficácia e segurança clínicas desta abordagem. O mRNA surgiu como uma alternativa ao desenvolvimento tradicional de vacinas no início dos anos 1990, a partir de pesquisas envolvendo injeções de RNA em ratinhos. O mRNA é uma molécula que



A DESCONFIANÇA DOS GOVERNOS É UM FATOR DE PRESSÃO PARA AQUELES QUE SÃO RELUTANTES EM SEREM VACINADOS

essencialmente fornece instruções às células para a construção de proteínas específicas. É essencialmente um software biológico, cujas instruções podem gerar proteínas com atividade terapêutica ou imunogénica. Em vez de produzimos os medicamentos biológicos fora do corpo, vamos utilizar o corpo para produzir os medicamentos.

UM SISTEMA ILIMITADO

Que outras doenças podem ser evitadas?
Malária, HIV, tuberculose, hepatite B ou fibrose quística são exemplos de potenciais aplicações terapêuticas. Essas são apenas algumas



das doenças que poderemos dizer que são os próximos focos de vacinas e tratamentos com o mRNA, e para as quais, aliás, já existem ensaios clínicos. Potenciais tratamentos com mRNA para vários tipos de cancro estão a ser também explorados. O mRNA instrui as células de um doente a produzir fragmentos de proteínas com base nas mutações genéticas de um tumor, levando o sistema imunitário a encontrar as células com as proteínas mutadas e a destruí-las. É um sistema essencialmente ilimitado. Em combinação com formulações à base de nanopartículas que aumentam a eficiência da veiculação, o mRNA modificado permite a produção eficiente de citocinas, recetores co-estimuladores ou anticorpos terapêuticos. A produção constante, mas transitória, das proteínas codificadas a partir do modelo mRNA pode melhorar as propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de segurança em comparação com as respetivas proteínas recombinantes. Estas estratégias podem ser utilizadas para aplicações terapêuticas adotivas para células T, como por exemplo as imunoterapias ou células CAR-T.

Porque se conseguiu uma vacina contra o SARS-CoV-2 e não contra o VIH?

É mais fácil para o sistema imunitário responder fortemente com anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 do que contra o VIH. É incrivelmente difícil provocar uma resposta neutralizante contra o VIH, e isso deve-se a diferenças fundamentais nos dois tipos de vírus e nos tipos de infeções que eles causam. Isso ajuda a explicar do ponto de vista científico porque é que foram desenvolvidas múltiplas vacinas eficazes para a covid-19 em menos de um ano, enquanto o desenvolvimento de uma vacina contra o VIH está há décadas em desenvolvimento. Até à data, nenhum estudo de vacina contra o VIH conseguiu induzir anticorpos neutralizantes em larga escala através da vacinação. Os anticorpos neutralizantes em larga escala (bnAbs) são poderosos para neutralizar o VIH, que sofre mutações muito mais frequentes do que outros vírus.

A HESITAÇÃO EM RELAÇÃO À VACINA É MUITO PREOCUPANTE

Os avanços e recuos perante os efeitos secundários das vacinas da Astra Zeneca e da Janssen são justificáveis? Entre janeiro e abril cada país da UE já se “reconciliou” ou banuiu estas vacinas vezes sem conta...

Os reguladores estão a agir no âmbito das suas competências. A EMA [Agência Europeia do Medicamento] avaliou as provas científicas em resposta às preocupações colocadas pelos efeitos adversos às vacinas. A investigação sobre riscos e benefícios da ação das vacinas é um processo contínuo, mas o que não precisamos é que os políticos tenham opiniões pouco científicas sobre segurança e eficácia das vacinas



É IMPORTANTE RECORDAR QUE AS VACINAS NÃO SALVAM VIDAS, MAS A VACINAÇÃO SALVA. A ÚNICA FORMA DE PÔR TERMO À TRAGÉDIA EM CURSO E DE REGRESSAR A ALGUMA NORMALIDADE É ATRAVÉS DE CAMPANHAS DE VACINAÇÃO GENERALIZADAS

e em paralelo ao trabalho dos reguladores. A hesitação em relação à vacina é muito preocupante em todo o mundo, e a Europa está agora a viver a sua terceira vaga da pandemia. A desconfiança dos governos é um fator de pressão para aqueles que são relutantes em serem vacinados. Em todos os países, as vacinas são aprovadas através de processos regulamentares. Essencialmente, estas decisões baseiam-se em provas científicas, independentemente de políticos e decisores políticos. Quando os governos falam fora de tempo, podem minar esses processos. E quando um processo regulatório é minado, isso gera um risco para a confiança na vacina. Se os políticos e os decisores políticos não sabem que as suas palavras e ações são motivo de hesitação em relação à vacina, então os seus conselheiros científicos têm de os sensibilizar para isso.

Numa época de informação instantânea como a nossa, é possível explicar à opinião pública que nada é passível de ser feito com hipótese de risco zero?

É importante ser claro sobre o que significa “seguro”. Nenhuma vacina — na verdade, nenhum tratamento médico — está completamente livre de efeitos colaterais. E é responsabilidade dos profissionais de saúde serem francos sobre eles, para que as pessoas estejam preparadas e confiem mais na ciência. O ceticismo em relação às vacinas existe desde que Edward Jenner imunizou pela primeira vez um rapaz de oito anos contra a varíola, em 1796. Antes de uma vacina ser aprovada para uso público em geral, ela deve passar por um processo cuidadoso

em que é testada em dezenas de milhares de voluntários. Este sistema está preparado para detetar todos os efeitos secundários, exceto os mais raros. Mesmo depois de uma vacina ser licenciada, ela está sujeita a avaliações de segurança rigorosas para detetar problemas que surgem quando é administrada a milhões de pessoas. Tudo isto complica a capacidade dos líderes de saúde pública em comunicar que efeitos colaterais e reações adversas à vacina são normais, especialmente quando tais reações se tornam notícia, são amplificadas nas redes sociais e se tornam alimento para teorias da conspiração. É importante recordar que as vacinas não salvam vidas, mas a vacinação salva. A única forma de pôr termo a esta tragédia em curso e de regressar a alguma normalidade é através de campanhas de vacinação generalizadas. Isso começa com educação: as vacinas contra a covid-19 são seguras enquanto são claras sobre potenciais efeitos colaterais. Exige também transparência total e contínua por parte dos governos nacionais, estaduais e locais e de funcionários de saúde pública, à medida que se acumulam mais dados sobre essas vacinas.

AS VACINAS APROVADAS SÃO SEGURAS

Então quais são as reações normais à vacina, e quais efeitos colaterais possíveis?

É normal ter certas reações após a vacinação, ou seja reações reatogénicas. Pode ocorrer vermelhidão, inchaço ou dor no local da injeção. A fadiga, febre, cefaleias e dor de cabeça também não são pouco frequentes nos três primeiros dias após a vacinação. Estas reações normais à vacina são normalmente ligeiras e diminuídas após alguns dias. Mostram que a vacina está a funcionar porque estimula o sistema imunológico e o corpo forma anticorpos contra a infeção, que só é estimulada pela vacinação.

E que outros efeitos podem ter as vacinas?

Além das reações típicas de vacinação, houve também casos individuais de efeitos secundários por vezes graves após a vacinação, tais como choques alérgicos, que foram reportados em pormenor. Mas estes são casos isolados. De um modo geral, as vacinas aprovadas são seguras, de acordo com a EMA, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e a Organização Mundial de Saúde (OMS); caso contrário, não teriam autorizado as vacinas. Algumas das novas vacinas — as chamadas vacinas mRNA — são diferentes das vacinas estabelecidas: não contêm vírus enfraquecidos ou mortos. Em vez disso, contêm apenas um projeto para um componente do patógeno covid-19. Outras são as chamadas vacinas vetoras, que usam adenovírus inofensivos (como vírus frios que afetam apenas os chimpanzés) como transportadores para introduzir a proteína superficial do SARS-CoV-2, a proteína spike, e assim aumentar a resposta imunitária.

COMPLACÊNCIA PODE FAZER RESSURGIR INFEÇÕES NO INVERNO

Com as reviravoltas que o processo de vacinação já sofreu na Europa, ainda é possível a meta da imunidade de grupo no verão, como tem sido proclamado?

Penso que sim. A imunidade de grupo é o ponto onde há suficientes pessoas que foram infetadas ou vacinadas, que basicamente impedem a transmissão viral na comunidade, na ausência de medidas de proteção. Se vacinarmos 70% da população em Portugal, incluindo crianças, e se outros 15 a 20% já tiverem sido infetados, acho que estamos muito perto de alcançar uma normalidade com o vírus. Mas há um grande problema. Ninguém com mais de 16 anos irá conseguir ser vacinado contra o coronavírus em Portugal neste momento. E esse é um grande obstáculo para se alcançar a imunidade de grupo, já que os jovens ainda podem ser infetados e transmitir o vírus. Acho que a imunidade de grupo pode ocorrer no verão em níveis bastante baixos — por exemplo com 55%, 60%. E acho que, para o inverno, vai ser mais próximo de 80% de imunidade. Outro problema para a imunidade de grupo é o falso sentido de segurança que pode ocorrer nas pessoas não vacinadas e que vejam a diminuição das infeções durante o verão. A complacência pode levar a que as infeções possam surgir novamente no inverno.

As variantes mais recentes, do Brasil, poderão obrigar todo o esforço científico despendido até aqui a recuar à estaca zero?

À medida que o vírus se espalha, replicando-se em novas infeções, ele tem mais oportunidades



MRNA: EM VEZ DE PRODUZIRMOS OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS FORA DO CORPO, VAMOS UTILIZAR O CORPO PARA PRODUZIR OS MEDICAMENTOS



de sofrer mutações. E se houver mutações significativas, novas e mais perigosas, as variantes podem surgir com maior infecciosidade. A chave é diminuir a quantidade dos vírus que circulam, de modo que tenham menos hipóteses de sofrer mutações e desenvolver variantes mais infecciosas ou mortais. É por isso que ser vacinado e continuar usar máscara é tão importante. A imunidade de grupo não acontecerá até que haja imunidade global. Ter só imunidade de grupo em Portugal não chega, enquanto houver um influxo de pessoas de outros países e outras áreas, enquanto houver um fluxo de portugueses a ir para outros países, essa imunidade de rebanho não irá acontecer. E se uma nova variante se espalhar — seja de viagens internacionais ou domésticas — ela poderá infectar até mesmo aqueles que não viajam.

E também não sabemos quanto tempo dura a imunidade à infeção natural e à vacinação. Não sabemos se é um ano. Não sabemos se são nove meses. Estas são coisas que simplesmente não sabemos. Com dois problemas potenciais



NINGUÉM COM MAIS DE 16 ANOS IRÁ CONSEGUIR SER VACINADO CONTRA O CORONAVÍRUS EM PORTUGAL NESTE MOMENTO; ESSE É UM GRANDE OBSTÁCULO PARA SE ALCANÇAR A IMUNIDADE DE GRUPO, JÁ QUE OS JOVENS AINDA PODEM SER INFETADOS E TRANSMITIR O VÍRUS

no horizonte — diminuição da imunidade e a possibilidade de novas variantes mais perigosas — vão acontecer ainda alguns surtos de infeção ao longo do ano.

TRÊS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Com a pressa em retomar a atividade, outras terapêuticas têm sido esquecidas, pelo menos a nível mediático. Que medicamentos em estudo estão em fase mais avançada?

Muita investigação tem sido feita no último ano para encontrar as melhores formas de tratar e prevenir a covid-19, de investigar a possibilidade de redefinir os medicamentos existentes para identificar novas terapias contra o vírus. As abordagens atuais às terapêuticas covid-19 incluem-se geralmente em duas categorias: antivirais — que evitam a multiplicação do vírus — e moduladores imunitários — que ajudam o sistema imunológico a combater o vírus ou o impedem de replicar. Há centenas de ensaios clínicos para novas terapias em todo o mundo. A EMA tem em avaliação mais de 130 potenciais tratamentos da covid-19. Estão a ser investigadas três abordagens gerais: medicamentos antivirais que afetam diretamente a capacidade do coronavírus para replicar-se no organismo; fármacos que suprimem o sistema imunitário (a covid-19 grave é causada pela reação exagerada do sistema imunitário do doente e pelos danos causados ao nosso organismo); anticorpos que podem atacar o vírus, retirados do plasma sanguíneo dos sobreviventes ou desenvolvidos em laboratório. É possível que diferentes fármacos funcionem melhor em diferentes fases - como antivirais no início e medicamentos imuno-moduladores em doenças num estágio avançado. As combinações de terapêuticas também estão a ser investigadas.

Temos, enfim, alguma perspetiva de quando o vírus vai começar a recuar?

Penso que será possível eliminar a SARS-CoV-2 de algumas regiões do mundo, enquanto irá continuar a circular noutras. Em regiões com covid zero, haverá um risco contínuo de surtos de doença, mas poderão ser rapidamente controlados pela imunidade existente se a maioria das pessoas tiver sido vacinada. Haverá sempre um risco contínuo (e talvez sazonal) de reintrodução em locais onde a cobertura da vacina e as medidas de saúde pública não forem suficientes. É provável que o vírus se torne endémico, mas o padrão infeccioso que terá ainda é difícil de prever. Pelo menos três destes coronavírus endémicos circulam provavelmente há centenas de anos nas populações humanas; dois deles são responsáveis por cerca de 15% das infeções respiratórias. Na fase endémica, o número de infeções torna-se relativamente constante ao longo dos anos, permitindo surtos ocasionais. Chegar a este estado estacionário pode demorar alguns anos, dependendo da rapidez com que as populações desenvolvem imunidade.

