

## A Covid-19 e os desafios nas ciências farmacêuticas

Em breve intervalo de tempo, grande número de projetos de pesquisas para a elaboração de vacinas contra a Covid-19 foram apresentados às autoridades da saúde, em muitos países, com utilização de diferentes tecnologias e mecanismos de ação.

**A** Covid-19 surgiu há cerca de 10 meses e, de um surto epidêmico localizado em Wuhan, na China, se tornou uma das mais graves pandemias da humanidade.

Durante este reduzido intervalo de tempo nos foi possível revisitar o passado, recuperar registros e estudar os ensinamentos epidemiológicos de outros fenômenos similares, na incessante busca por conhecimentos que pudessem ser aplicados para conter a Covid-19.

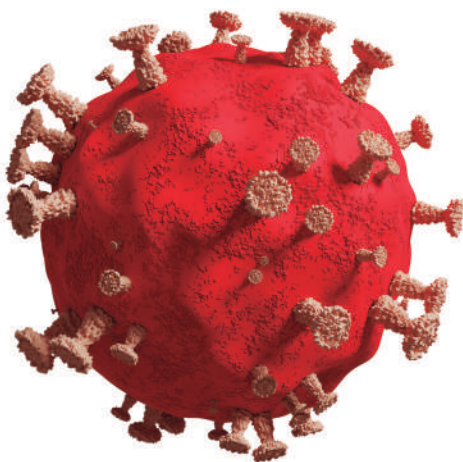
O tempo passou célere e, surpreendentemente, não se conseguiu reduzir o impacto prognosticado por epidemiologistas, especialistas, organismos oficiais nacionais e internacionais.

Apesar de algumas semelhanças com outras pandemias, a Covid-19 se disseminou com altíssima velocidade em virtude dos meios atuais de transporte, e a população

pode acompanhar diariamente os fatos através dos meios de comunicação. A velocidade de disseminação da doença e o acompanhamento da evolução foi muito diferente das mais graves pandemias da humanidade.

Inúmeros profissionais da área da saúde de todo o mundo, independentemente de suas especializações, se debruçaram em leituras de textos sobre pandemias do passado remoto e mais recentes, em busca de algo inovador para reduzir ou minimizar os danos prognosticados.

Muitos cientistas estruturaram projetos e iniciaram suas pesquisas amparados por recursos colocados à disposição por órgãos governamentais. Agências que regulamentam medicamentos, vacinas e testes de diagnóstico flexibilizaram normas para acelerar o registro, possibilitar o uso de novos produtos, bem como atender aos propositores de projetos de pesquisas.



O reposicionamento de fármacos, estruturado com base em critérios científicos, acabou sendo atropelado por intervenção de políticos que alimentaram polêmicas, inclusive com promoção de produtos sem amparo científico.

## A EPIDEMIOLOGIA E SEUS EIXOS TEMÁTICOS

Os conceitos epidemiológicos, colocados em segundo ou terceiro plano de nosso dia a dia antes desta pandemia, foram rapidamente retomados, pois serviram de orientação para ações que poderiam estar ao alcance de nossas reflexões, hipóteses e teses. A seguir, estamos reproduzindo a definição atribuída a Rouquayrol e Goldbaum, que definem **epidemiologia** como sendo “a ciência que estuda o processo saúde-doença em coletividades humanas, analisando a distribuição e os fatores determinantes das enfermidades, danos à saúde e eventos associados à saúde coletiva, propondo medidas específicas de prevenção, controle ou erradicação de doenças, fornecendo indicadores que sirvam de suporte ao planejamento, administração e avaliação das ações de saúde”.

Nesta definição, estão sublinhados os itens que pudemos acompanhar diariamente pelos veículos de imprensa, ou seja, estudo do processo saúde-doença, análise da distribuição e fatores determinantes das enfermidades, propostas e adoção de medidas preventivas, estabelecimento de indicadores para suporte das autoridades, e administração e avaliação das ações da saúde.

A propagação da Covid-19 se disseminou em alta velocidade, exigindo ações de autoridades para se evitar o caos com isolamento social, quarentena, cancelamento de viagens internacionais, fechamento de fronteiras, uso de máscaras, anteparos, soluções antissépticas, hospitais de campanha etc. etc. Com todas essas medidas conseguiu-se retardar a disseminação, apesar do forte impacto social e na saúde dos infectados.

Em curto intervalo de tempo estavam sendo divulgadas as características da enfermidade, com detalhes da evolução e agravamento do estado de saúde dos pacientes, adoção de procedimentos em hospitais (ventiladores) e terapias para tratamento dos sintomas (anti-inflamatórios, antibióticos, entre outros). Concomitantemente, os pesquisadores divulgavam os projetos de pesquisas, obtendo autorizações especiais de uso de alguns medicamentos e rápidas aprovações para o desenvolvimento de vacinas.

Com os recursos tecnológicos para metodologias analíticas atualmente existentes, várias pesquisas foram e estão sendo realizadas no sentido de entender se o agente etiológico, manteve-se inalterado ou sofreu alterações/mutações na Itália, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos da América do Norte e Brasil. No momento atual, existem estudos que demonstram ligeiras alterações da cepa original do vírus que chegou ao Brasil, cepa esta provinda da Itália, a qual parece ser oriunda de uma mutação mais virulenta que aquela original da China.

## PESQUISAS CLÍNICAS COM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

No campo das pesquisas clínicas, um número muito elevado de estudos foi autorizado por autoridades da saúde do Brasil e imediatamente iniciados, como forma de apoio aos pesquisadores. A maioria destes projetos esteve orientada para a comprovação da eficácia de fármacos antivirais já utilizados na terapêutica de outras infecções, bem como de alguns agentes parasiticidas que apresentam atividade antiviral em ensaios laboratoriais.

O reposicionamento de fármacos, estruturado com base em critérios científicos,

acabou sendo atropelado por intervenção de políticos que alimentaram polêmicas, inclusive com promoção de produtos sem amparo científico.

As expectativas iniciais dos defensores do uso dos fármacos cloroquina, hidroxicloroquina, nitazoxanida e ivermectina, agentes com potencial ação na prevenção e tratamento da Covid-19 decepcionaram, pelo menos até o momento.

Alguns resultados preliminares das pesquisas com esses fármacos demonstram efeito quando utilizados no início de tratamento e praticamente são inócuos quando utilizados em pacientes com estágios de saúde agravados. Até o momento algumas pesquisas, em fase final de realização, estão apresentando resultados conclusivos modestos em relação às expectativas otimistas iniciais.



## A DISSEMINAÇÃO GRADUAL, NÚMERO DE ÓBITOS E ÍNDICES DE MORTALIDADE

A disseminação da Covid-19 iniciou-se pela cidade de São Paulo, estendendo-se gradualmente para outras capitais e regiões brasileiras. Os dados de infectados demonstram gradientes de disseminação da virose e diferentes índices de morbo-mortalidade.

Dados coletados em 10 de maio, 8 de junho e 10 de outubro de 2020, relativos ao número de óbitos nas cinco diferentes regiões brasileiras, bem como os índices de mortalidade por 100.000 pessoas mostram que a apesar da disseminação da doença ter se iniciado na Região Sudeste, propagou-se mais velozmente para a Regiões Norte e Nordeste e mais lentamente para as Sul e Centro-Oeste do Brasil. A Região Sul é aquela que apresenta menores índices de mortalidade nas datas relacionadas.

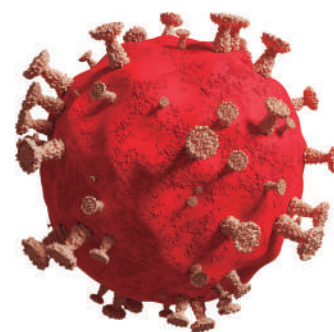
Os testes utilizados para o diagnóstico da Covid-19 foram desenvolvidos e validados em curto intervalo de tempo. A utilização dos testes PCR, considerado “padrão ouro” para diagnóstico, enquanto os testes de antígenos/anticorpos para detectar as proteínas que caracterizam a infecção (IgM) e a presença de anticorpos (IgG) estão sendo aplicados para avaliação rápida de infectados e de pessoas com anticorpos desenvolvidos contra a doença.

Um significativo número de pessoas apresenta reação positiva para a Covid-19, sem significantes ou sintomas típicos desta virose. Segundo estimativas realizadas por entidades internacionais, cerca de 80% dos infectados se recuperam da enfermidade sem necessitar de tratamento hospitalar e cerca de 15% ficam gravemente doentes.

## AS VACINAS PARA IMPEDIR A EVOLUÇÃO DA COVID-19

Em breve intervalo de tempo, grande número de projetos de pesquisas para a elaboração de vacinas contra a Covid-19 foram apresentados às autoridades da saúde, em muitos países, com utilização de diferentes tecnologias e mecanismos de ação. Constam de relatórios da OMS – Organização Mundial da Saúde que existem 178 vacinas em estudos pré-clínicos e clínicos. Destas, 44 estão em estudos clínicos (fases I, II e III), sendo que 10 na Fase III e 2 destas em fase final de estudos clínicos no Brasil.

Antes de ser liberada para a população, uma vacina tem de passar por três fases de ensaios clínicos que comprovem sua segurança e eficácia. A cada etapa, mais voluntários são recrutados e os resultados dos testes são analisados para assegurar que uma vacina possa ser registrada em órgãos oficiais e autorizada sua utilização.

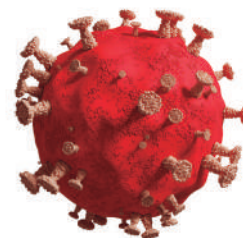
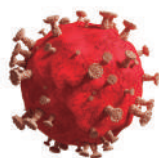


### A seguir estão descritas as fases, número de voluntários e conhecimentos que se esperam adquirir.

**Fase I** – É uma avaliação preliminar da segurança do imunizante; é realizada com um número reduzido (algumas dezenas) de voluntários adultos saudáveis, que são monitorados. Os resultados possibilitam entender a resposta que a vacina produz no organismo humano.

**Fase II** – O estudo é realizado com centenas de voluntários. A vacina é administrada em pessoas com características semelhantes àquelas para as quais ela é destinada. Nessa fase é avaliada a segurança, imunogenicidade (ou a capacidade de proteção), a dosagem e como deve ser administrada.

**Fase III** – Ensaio em larga escala (com milhares de indivíduos), cujos resultados possibilitam uma avaliação definitiva da sua eficácia e segurança. Além disso, serve para prever efeitos adversos e assegurar a durabilidade da proteção. Somente após esta fase é que se pode solicitar o registro sanitário.



Voltar ao Sumário

## PRINCÍPIOS TECNOLÓGICOS

As vacinas em desenvolvimento contra a Covid-19 estão utilizando pelo menos quatro princípios tecnológicos: vírus inativado, vetor viral, componente genético e de proteína do SARS.CoV-2. Todas têm por objetivo induzir o sistema imunológico humano a se proteger do vírus.

A vacina CoronaVac foi desenvolvida pela empresa Sinovac. Está em testes em parceria com o Instituto Butantan. É produzida pela replicação viral em cultura de células, purificação e inativação do vírus. É formulada com adjuvante de hidróxido de alumínio. Este conceito tecnológico é considerado tradicional tendo sido utilizada na produção de outras vacinas de uso humano (anti-rábica, anti-pólio- Salk, entre outras).

Em estudos pré-clínicos, a CoronaVac se mostrou eficiente na produção de anticorpos e no teste de soro-neutralização do vírus em camundongos e primatas não humanos. Nos testes toxicológicos pré-clínicos, a vacina se mostrou segura, sem efeitos adversos em animais de laboratório. Nos testes clínicos fase I/II, a Coronavac se mostrou segura em voluntários saudáveis. Nos estudos Fase III realizados na China, a CoronaVac apresentou-se efetiva na produção de anticorpos contra o SARS.CoV-2, com

ocorrência de 35% de reações adversas toleráveis (febre baixa, dor local e dor de cabeça leve), não tendo sido registradas reações graves. Os resultados preliminares dos estudos em realização no Brasil confirmam os resultados obtidos na China.

A vacina Ch7AdOx foi desenvolvida pela Universidade de Oxford e em parceria com a AstraZeneca está em testes sob a coordenação da UNIFESP em São Paulo. O princípio tecnológico é designado de vacina vetorizada não replicante. Utiliza-se um adenovírus de chimpanzé, onde parte do genoma responsável pela replicação é removido e adicionado genoma da "spikeprotein" do vírus SARS.CoV-2.


Em estudos pré-clínicos, a vacina se mostrou capaz de produzir anticorpos neutralizantes e nos ensaios toxicológicos não apresentou efeitos indesejáveis. No estudo clínico fase I/IIa, a vacina se mostrou segura. Na fase IIb, a vacina apresentou em 70% dos voluntários eventos adversos toleráveis (febre, dor no braço e dor de cabeça), e em 35% eventos adversos sistêmicos também toleráveis como náusea, vômitos e mal-estar. Só existe uma vacina registrada com este princípio tecnológico, que é a vacina de ebola registrada na FDA em 2019, porém, o vetor utilizado é o vírus da estomatite vesicular.

A Sputnik V, desenvolvida pelo Instituto Gamaleya da Rússia, também utiliza o princípio tecnológico de vacina viral. Está na Fase III de ensaios clínicos, tendo sido aprovada para produção na Rússia.

As vacinas desenvolvidas pelas empresas Moderna e BioNTech/Pfizer, também em Fase III de desenvolvimento, na América do Norte e Europa, utilizam componente genético do SARS.CoV-2.

As vacinas que estão utilizando proteína ou alguma fração do vírus SARS.CoV-2 como princípio tecnológico para produzir resposta imunológica são várias. Destas, apenas a Novavax está na Fase III de ensaios clínicos.

As tecnologias que utilizam vírus inativados e fator viral estão em estágio mais adiantado de desenvolvimento, enquanto aquelas que utilizam componente genético e proteína ou fração proteica do vírus SARS.CoV-2 são em maior número e estão nas Fases I e II de ensaios clínicos.

Com base na variedade de princípios tecnológicos e nos esforços generalizados de instituições públicas e empresariais, bem como nos resultados disponíveis até o momento, pode-se alimentar expectativas otimistas de que, em breve, estarão disponíveis algumas opções para imunização de populações ameaçadas pela Covid-19. 

A disseminação da Covid-19 iniciou-se pela cidade de São Paulo, estendendo-se gradualmente para outras capitais e regiões brasileiras. Os dados de infectados demonstram gradientes de disseminação da virose e diferentes índices de morbo-mortalidade.

Acácio Alves de Souza Lima Filho é Acadêmico Presidente da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.  
E-mail: acaciolima@gmail.com

Lauro Domingos Moretto é Acadêmico Presidente Emérito da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.  
E-mail: lauromoretto@terra.com.br