

Ciência em tempo real – o caso da Covid-19

Prof. Dr. Paulo S. L. Beirão
Professor aposentado de Bioquímica
19 de fevereiro de 2022

História da Covid-19

Em dezembro de 2019, em Wuhan (China), começam a aparecer alguns casos de Síndrome respiratória aguda grave. Algumas peculiaridades clínicas sugeriam se tratar de uma patologia ainda desconhecida e muito transmissível. O estudo do muco presente nas vias aéreas superiores mostrou a presença nesses pacientes de um vírus do tipo coronavírus (com aspecto característico de coroa, causado por espículas que se irradiam do seu corpo esférico), um vírus comumente encontrado em morcegos e que pode aparecer esporadicamente em humanos. Esse vírus tem seu genoma em RNA, e foi sequenciado. No dia 31 de dezembro, por meio do seu genoma, ficou claro tratar-se de um novo coronavírus que recebeu o nome de SARS-Cov-2 (**Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2** – já havia sido identificado um coronavírus causador de SARS, razão do 2), e a doença foi denominada covid-19 (**Corona virus disease of 2019**).

O vírus rapidamente se espalhou pelo mundo, e no dia 11 de março de 2020 a OMS declarou a existência de uma pandemia de covid-19. Tínhamos então uma doença completamente nova, da qual quase nada era conhecido (nem o Google tinha informações sobre a doença). Para sabermos como era essa doença e como enfrenta-la somente havia uma maneira confiável: fazer pesquisas científicas sobre a doença.

Várias perguntas surgiram, cujas respostas precisavam o envolvimento dos cientistas, juntamente com o pessoal da área de saúde: Qual a constituição e as características desse novo vírus? Como se dá a evolução da infecção? Quais são os órgãos afetados? Há grupos de pessoas mais suscetíveis? Como se dá a transmissão do vírus? Como se pode prevenir a infecção e uma progressão ruim? Como se trata a doença? A doença gera imunidade permanente? O vírus é suscetível a mutações frequentes? Como evitar o colapso dos sistemas de saúde? Etc. etc. etc.... O avanço do conhecimento científico dessa patologia passou a fazer parte do noticiário.

Como a única forma de responder com segurança a essas perguntas é pela pesquisa científica, pudemos acompanhar, nos noticiários e nas publicações, como a ciência funciona – ao vivo e a cores! Esse texto pretende rememorar e contextualizar de forma resumida o que aconteceu, e vem acontecendo, até a presente data.

No início do ano de 2020, as informações vindas dos cientistas eram ainda muito vagas, cheias de “aparentemente”, “provavelmente”, “talvez” e até “isso não sabemos”. Isso porque, por compromisso ético e profissional, os cientistas não podem afirmar categoricamente informações ainda não confirmadas e validadas pela comunidade científica (bem diferente das informações enfáticas dos embusteiros). No entanto, como houve uma grande mobilização dessa comunidade, muitas informações científicas (ver abaixo discussão sobre o significado disso) foram sendo estabelecidas. Para se ter ideia dessa mobilização, em 2020 houve a publicação de 103.510 artigos sobre a covid-19 em revistas indexadas, e em 2021 foram 161.889 artigos. Mesmo em 2019 foram 933 artigos sobre esse assunto. A tendência neste ano de 2022 é de aumento. Menciono algumas conclusões importantes a que se chegou em curto prazo:

Foi confirmado que o causador da covid-19 é o vírus denominado SARS-Cov-2, seu genoma foi confirmado e as proteínas que o compõem deduzidas desse genoma e relacionadas com o seu aspecto mostrado na microscopia eletrônica. Uma das proteínas importantes na sua constituição é a proteína que compõe suas espículas (proteína S), porque é por meio delas que o vírus interage com um receptor na membrana (ECA2) e entra na célula.

Constatou-se que casos graves ocorrem em maior proporção em idosos e em pessoas com comorbidades como hipertensão e diabetes, o que mostrou necessidade de maior cuidado na prevenção da doença nessas pessoas. Pessoas mais jovens e saudáveis tendem a ter a doença de forma benigna, mas são transmissoras do vírus enquanto infectadas. Isso facilita a proliferação do vírus. Também se observa que cerca de 10% pessoas ficam com sequelas da doença, mesmo se foi branda. Não se sabe ainda se algumas dessas sequelas podem tornar-se permanentes, porque ainda não houve tempo para sabermos isso.

Sugestão: juntamente com seus colegas procure lembrar as dúvidas e controvérsias que vocês acompanharam, e como elas foram resolvidas (ou não).

Tratamento e prevenção

Casos graves decorrem principalmente por comprometimento pulmonar, causando baixa oxigenação do sangue. Essa observação levou imediatamente a uma forma de tratamento com procedimentos que facilitem a respiração, como posição prona, traqueostomia, intubação e, principalmente, uso de oxigênio.

Observou-se que o vírus se transmite por contato pessoal, pelo ar, e possivelmente também levado a mucosas pelas mãos. Em função disso decorre a importância de evitar aglomeração, do uso de máscaras e de se lavar frequentemente as mãos com sabão ou desinfecção com álcool para evitar a contaminação pessoal e de terceiros.

Iniciou-se imediatamente a busca de medicamentos que poderiam ser eficazes no tratamento e de vacinas para a sua prevenção. O problema dessa abordagem é a necessidade de se passar por estudos necessariamente demorados para se conseguir tanto um novo medicamento como uma nova vacina, como veremos.

Para se encontrar um novo medicamento se parte de vários ensaios laboratoriais e de observações. Atualmente o ponto de partida pode ser por ensaios computacionais com modelagem molecular (para isso é necessário conhecer a estrutura da molécula alvo), ensaios bioquímicos (ensaios de ligação ou ensaios enzimáticos, caso a molécula alvo seja uma enzima), ensaios em culturas celulares (quando é possível se identificar em células a função a ser alterada), ensaios em animais (quando é possível reproduzir a doença em animais), por meio de observações populacionais (quando, por exemplo, observa-se que o hábito alimentar de uma terminada população a torna mais, ou menos, resistente a uma patologia) ou mesmo a partir da medicina de povos tradicionais. Uma vez identificadas moléculas com potencial terapêutico, elas devem passar por várias etapas antes de serem liberadas para uso como medicamento. As fases são as seguintes:

- 1) Ensaios pré-clínicos – é feito em várias espécies animais e visa saber se a substância que está sendo testada é segura (não é tóxica) e eficaz para o tratamento da doença nos animais. Ela permite estimar uma dose da substância que seja segura e eficaz para ter efeitos terapêuticos. Também se estuda a distribuição da substância nos órgãos, sua eliminação, metabólitos e modo de administração. Ao fim, os animais podem ser

sacrificados e necropsiados para a verificação de possíveis lesões teciduais não aparentes em exames in vivo. Se a substância é aprovada nessa etapa, pode passar para a fase seguinte.

- 2) Ensaios clínicos de Fase I – essa etapa utiliza de 20 a 100 voluntários, geralmente saudáveis, e visa confirmar a segurança do uso em humanos, bem como a tolerância, a farmacodinâmica e possíveis efeitos colaterais. Se houver boa segurança e tolerância, a substância passa para a fase seguinte.
- 3) Ensaios clínicos de Fase II – nesta fase utilizam-se 70 a 200 pacientes voluntários, portadores da doença, para um ensaio ainda preliminar sobre a eficácia da substância como medicamento. Se já existe algum medicamento sendo utilizado no tratamento dessa doença, a eficácia da nova substância é comparada com o medicamento existente, em ensaios de duplo cego. Também são aprofundadas as avaliações de efeitos colaterais. Caso a substância se mostre eficaz ou mais vantajosa do que medicamentos eventualmente já existentes, ela passa para a etapa seguinte.
- 4) Ensaios clínicos de Fase III – Nesta fase são consolidadas as verificações da eficácia, mas também da segurança, com um número maior de pacientes (tipicamente 300 a 3000). Se a substância se mostra eficaz no tratamento e segura para os pacientes, ela passa a ser aprovada como medicamento pelos órgãos nacionais de controle (ex. Anvisa, no Brasil e FDA nos EUA). A duração sequencial dos ensaios clínicos é muito variável, mas a média é de 6 anos. As fases II e III dependem muito do número de pacientes disponíveis, o que as torna mais lentas em casos de doenças raras.
- 5) Fase IV – mesmo tendo sido aprovado como medicamento, ele continua sendo monitorado e seu uso acompanhado em todo o mundo. A rigor essa fase nunca termina, e qualquer medicamento existente pode ser questionado em relação a possíveis efeitos indesejados. Excepcionalmente efeitos raros indesejados podem ser detectados, o que pode causar a retirada do medicamento do mercado. De certa forma, podemos afirmar que estamos participando da fase IV de qualquer medicamento que venhamos a tomar. Esse foi o caso, por exemplo, do VIOXX, quando se descobriu, após cerca de 10 anos de uso, que ele aumenta o risco de acidente cardíaco quando em uso prolongado. Esse também foi o caso da talidomida. Quando ela foi aprovada não existiam esses protocolos bem estabelecidos e ela não foi testada em animais quanto ao seu potencial teratogênico. Ela ainda existe para uso em casos muito específicos, com a proibição absoluta de uso em gestantes.

Como mostrado acima, a introdução de novos medicamentos demora muito tempo, tempo demais para uma situação de pandemia grave. Por isso, buscou-se entre medicamentos já disponíveis no mercado, quando é possível dispensar os ensaios pré-clínicos e de Fase I (por já terem passado por esses testes), algum com eficácia contra a covid-19. Seguindo essa linha, foram testados, sem sucesso, todos os antivirais disponíveis, bem como medicamentos para outros usos. Alguns medicamentos como dexametasona e heparina se mostraram úteis no tratamento de pacientes hospitalizados.

Um dos medicamentos testados foi a cloroquina (ou seu derivado hidroxicloroquina), um medicamento usado para o tratamento e prevenção da malária, e em algumas doenças autoimunes. O teste destes medicamentos foi precedido de algumas observações animadoras. Um trabalho chinês mostrou a inibição da multiplicação do SARS-Cov-2 por inibição de sua entrada em células Vero. Essa é uma observação vista como promissora, e que justifica seu

ensaio em pacientes humanos, embora: (1) as células Vero (de rim de macaco) não são o tipo celular representativo das células mais atacadas na covid-19 - as células do parênquima pulmonar, (2) necessidade de altas concentrações e (3) a mesma inibição ocorre com outros vírus, como o vírus da dengue, e essas drogas são comprovadamente ineficazes nessa patologia.

Um grupo francês mostrou uma possível diminuição do tempo de permanência do SARS-Cov-2 em pacientes que usaram cloroquina (com ou sem associação com azitromicina)¹. O resultado era animador, embora o trabalho tivesse sérias limitações e falhas: (1) o número de pacientes era pequeno - 26, (2) não havia grupo controle e (3) não considerou os pacientes que precisaram ser internados em UTI e um falecido. Dessa forma, não era possível concluir com segurança que a permanência do vírus nas vias aéreas superiores era reduzida, e muito menos que essas drogas representavam tratamento eficaz contra a covid-19. Mais trabalhos se faziam necessários para uma conclusão bem fundamentada, fazendo ensaios em duplo cego. Esses estudos verificaram que doses normais e altas de cloroquina e hidroxicloroquina revelaram ineficácia dessas drogas, além de um efeito preocupante quando usado em altas doses. Atualmente existem novas substâncias com resultados animadores sendo submetidas aos protocolos acima descritos.

Sugestão: discuta com seus colegas a validade dos procedimentos para a descoberta de novos medicamentos.

Em paralelo, vários laboratórios no mundo começaram a buscar uma vacina para conferir imunidade à população. Normalmente os protocolos para a aprovação de vacinas seguem linhas semelhantes àqueles do desenvolvimento de novos fármacos, com algumas peculiaridades. A primeira, é que a “substância” a ser buscada não é qualquer composto químico, mas é um componente do vírus ou o próprio vírus inativado (capaz de gerar anticorpos neutralizantes sem causar a doença) que funcione como antígeno. No caso do SARS-Cov-2, o candidato natural é a proteína S porque ela é que permite a entrada do vírus na célula, sem o que o vírus não se multiplica.

Vacinas

Desde o início da pandemia, muita da esperança mundial residia na descoberta de uma vacina eficaz. Isso porque a própria história da humanidade nos mostra a importância de vacinas para debelar epidemias e para diminuir a mortalidade infantil, aumentando a expectativa de vida da população. Era, no entanto, uma esperança com poucas perspectivas de ser alcançada em curto prazo, por causa dos testes necessários para a sua validação - a vacina que tinha sido produzida em tempo mais curto até então tinha sido a vacina contra a caxumba (quatro anos), em 1967. Essa esperança acabou se concretizando em prazo muito mais curto, de cerca de 10 meses, pelas seguintes razões:

1 – O desenvolvimento da vacina AstraZeneca/Oxford, na verdade, iniciou-se antes mesmo do aparecimento do SARS-Cov-2. O início foi em 2003, com o aparecimento de um surto de SARS, causado pelo coronavírus que foi denominado SARS-Cov. A vacina avançou, mas não chegou a completar o ciclo de desenvolvimento porque o surto cessou. Poucos anos depois houve outro surto de doença respiratória causada por coronavírus no oriente médio, e com base na vacina anterior foi desenvolvida uma nova vacina contra o vírus MERS-Cov. Por causa de sua alta letalidade essa doença não se espalhou e a vacina não chegou a ser comercializada. Quando surgiu o SARS-Cov-2 a Universidade de Oxford já tinha uma plataforma para produzir vacinas contra coronavírus, o que reduziu o tempo de desenvolvimento.

2- As tecnologias das vacinas de RNA já vinham sendo desenvolvidas antes da pandemia de covid-19, e mostravam uma grande capacidade de se conseguir anticorpos contra qualquer antígeno proteico cuja sequência fosse conhecida. O fato da proteína S ser crucial para a multiplicação do vírus e o conhecimento da sua sequência facilitaram a produção dessa vacina pela Pfizer e Janssen. Por se tratar de tecnologia inovadora, nunca antes usada em vacinação, requereu cuidados especiais.

3 – Outras vacinas foram produzidas rapidamente tendo por base tecnologias aperfeiçoadas ao longo de décadas de produção de vacinas com vírus vivo atenuado, vírus inativado ou usando outros vírus não patogênicos como carreadores de mensagens genéticas do SARS-Cov-2, como usado nas vacinas de influenza.

4 – Aliado a esses aspectos tecnológicos, dois outros fatores importantes contribuíram para o rápido desenvolvimento das vacinas: um volume extraordinariamente alto de recursos foi destinado aos laboratórios para o avanço da ciência e da tecnologia aplicados a esse fim, aliados a técnicas laboratoriais inexistentes na década de 1960. Por outro lado, a intensidade da transmissão do vírus possibilitou em tempo curto acumular um número significativo de pacientes vacinados e não vacinados, permitindo uma avaliação rápida e robusta do grau de segurança e de eficácia das vacinas.

5 - Devido à emergência sanitária, as durações dos ensaios clínicos de Fase III foram reduzidos e a Fase IV começou antes de terminado o período completo da Fase III. Como o número de infectados era muito grande, não foi necessário um tempo muito longo para se ter a casuística capaz de determinar se a vacina é eficaz.

Dessa maneira, embora produzidas em tempos recordes, quando autorizadas para uso na população essas vacinas já tinham sido testadas em milhões de pessoas – muito mais do que normalmente se faz para a liberação de medicamentos. Hoje já há mais de 4,3 bilhões de pessoas vacinadas com o protocolo completo, entre as quais a maioria de nós e de conhecidos nossos. Tirando as afirmativas mais grotescas, como de virar jacaré ou do implante de um chip, como podemos avaliar o desempenho dessas vacinas nesta Fase IV, comparando com o risco de sofrer uma evolução grave da covid-19? É fato que as vacinas não foram testadas por períodos longos (os primeiros seres humanos a tomar qualquer uma dessas vacinas contra covid-19 o fizeram há menos de 2 anos).

Sugestão: Discuta com seus colegas se teria sido mais prudente esperar mais tempo para iniciar a vacinação no mundo (quanto, em termos de vidas, essa demora custaria). Considere também que, com a exceção das vacinas de RNA, todas as demais usam procedimentos já testados há décadas em vacinas contra outras doenças.

Afinal, o que é uma informação científica?

Por razões complexas, que podem incluir os movimentos anti-vacina, interesses políticos e comerciais, ideologia ou ignorância, bem como pobreza e dificuldades logísticas, uma parte significativa da humanidade ainda não se vacinou. Algumas consequências disso serão abordadas ao final desse texto. Como parte dessa complexidade, começaram a surgir informações conflitantes, que competiam na formação de uma narrativa convincente. Nesse ponto é importante distinguirmos o que é uma informação científica de uma não científica. A informação científica é aquela que foi confirmada e validada em testes ou observações controladas, ou seja, onde as possíveis variáveis foram controladas. Recorro a dois exemplos hipotéticos (e até caricaturais) para deixar mais claro a que me refiro.

1 – Afirmação: Pessoas que gostam de funk, quando são infectadas, têm sintomas mais brandos do que pessoas infectadas que não gostam de funk. Estaria correta a conclusão que gostar de funk é um preventivo contra a gravidade da covid-19? Acontece que, em geral, as pessoas que gostam de funk são mais jovens, e sabe-se que os jovens têm sintomatologia mais branda (também, em geral). Em si, gostar ou não de funk não deve alterar a sensibilidade ao SARS-Cov-2. A variável **idade** não foi controlada nessa observação. Imagine, junto com seus colegas, um experimento em que essa dúvida (gostar ou não de funk como fator preventivo) poderia ser esclarecida.

2 – Afirmação: Eu testei positivo para covid-19, mas como eu **tomo regularmente cloroquina**, não precisei ser internado. Estaria correta a conclusão que tomar cloroquina é um preventivo contra a gravidade da covid-19? Como cerca de 80% dos infectados não precisam de internação, a mesma frase poderia ser dita por outras pessoas, substituindo as palavras em negrito por “tomo regularmente cachaça”, “como regularmente alho cru”, “vou todo dia ao templo/ igreja/ sinagoga/ mesquita/ terreiro”, com o mesmo resultado – nada contra tomar cachaça, comer alho ou frequentar templos religiosos. Imagine, junto com seus colegas, um experimento que possa resolver essas questões.

A ciência tem métodos que permitem controlar total ou parcialmente as variáveis que podem interferir no resultado. Nos testes de medicamentos e vacinas são usados os chamados ensaios de duplo cego, onde grupos controle e experimental são semelhantes em sua composição (idade, gênero, raça etc.), distribuídos aleatoriamente, e onde nem os voluntários, nem a enfermagem e nem os médicos sabem quem recebeu a substância em teste ou o placebo. Somente ao final se calcula a eficácia da substância ao se revelar os códigos dos pacientes e os resultados em cada um. Também se verifica a existência de efeitos colaterais.

A informação científica, portanto, é aquela que foi confirmada com metodologia científica comprovada (que é relatada em detalhe na sua publicação) e é, portanto, a melhor informação disponível. Ela não pretende ser a informação definitiva (uma variável não controlada pode se mostrar importante posteriormente, por exemplo, se a pessoa come tomate), mas é a melhor informação disponível. Também é importante deixar claro que a informação científica não é necessariamente a informação revelada por um cientista, mas aquela respaldada cientificamente. Por mais importante que seja o cientista, para que as informações dadas por ele sejam consideradas científicas, ele tem que mostrar como essa informação foi validada. Por outro lado, informações não científicas não significam necessariamente que sejam falsas – significam apenas que não foram confirmadas e, portanto, podem ser falsas. É importante distinguir, entretanto, que quando estas contradizem as informações científicas elas devem ser consideradas falsas (até prova em contrário).

Sugestão: Discuta com seus colegas informações científicas e não científicas, e como esse conceito pode nos ajudar a lidar com o monte de informações com as quais somos bombardeados todos os dias.

A disseminação do vírus e de variantes

Para concluir, vamos considerar o aspecto populacional. Primeiramente vamos considerar o que muito se falou como Imunidade de Rebanho. O significado disso é exatamente o que seu nome diz. Se eu tenho um grande rebanho de gado, não é necessário que eu vacine todos os bois para evitar a circulação de um vírus e não ter prejuízo com alguma patologia. Tenho apenas que vacinar uma alta proporção do gado. Pode ser que eu arrisque a perda de um ou outro boi, o que pode ser mais barato do que comprar vacina para todos.

Mas com gente é diferente... Cada vida conta! Quando se quer imunizar uma população, o ideal é vacinar todo mundo, mas isso nem sempre é possível, até porque há pessoas que não querem se vacinar. Assim calcula-se uma proporção mínima da população a ser vacinada (meta da vacinação), que torne improvável a circulação do vírus, o que vai beneficiar a todos - também os que não se vacinaram. Essa proporção depende de muitos fatores epidemiológicos que não serão discutidos neste texto. (Tente imaginar alguns desses fatores e discuta com seus colegas).

Uma tese que foi trazida com frequência era a de se alcançar a imunidade de rebanho pela infecção natural com covid-19 da maioria da população. Mesmo ignorando que haverá sempre pessoas aparecendo sem imunidade, seja pelo nascimento ou por perda da imunidade (sabe-se agora que não é permanente), admitindo arbitrariamente a necessidade de se imunizar cerca de 80% da população, no caso do Brasil teríamos que ter cerca de 170 milhões de infectados em 2020. Como a letalidade média é de 2% (pelo número oficial de infectados e óbitos seria um pouco maior: 2,3%), significaria a perda de 3,4 milhões de vidas brasileiras – o que é absolutamente inaceitável. Essa conta, na verdade, é muito subestimada, porque a contaminação desse alto número de pessoas levaria rapidamente à saturação as enfermarias e UTIs, perda de profissionais da saúde, deixando completamente desassistidas a maioria das pessoas - situação ainda muito mais grave do que a vivida em Manaus.

O que estamos vendo com as populações ainda nos ensina mais coisas. Embora com baixa probabilidade, o fato de haver muitos vírus circulando e se multiplicando faz com que apareçam mutações. Muitas dessas mutações não alteram a situação epidemiológica. Por exemplo, se a mutação ocorrer em uma proteína do corpo do vírus, sem alterar suas características, ela vai ser apenas uma variante sem qualquer importância e diluída na enorme quantidade de vírus circulantes. Se, por exemplo, a mutação ocorrer em algum aminoácido da proteína S que diminua a sua afinidade para o receptor ECA2, essa variedade vai ter dificuldade de se reproduzir, e acabará desaparecendo. Em ambos os casos as mutações passarão despercebidas. Se, no entanto, uma ou mais mutações tornarem o vírus mais capaz de se transmitir de pessoa para pessoa, sem aumentar (ou até diminuindo) sua letalidade, essa variante vai acabar predominando, como está acontecendo com a variante ômicron. Isso chama-se Seleção Natural, e foi descrita em 1859 por Charles Darwin e está, mais uma vez, sendo demonstrada na prática.

Isso nos traz um alerta: como as mutações ocorrem como “erros” na duplicação dos vírus, quanto mais vírus estiverem circulando e se multiplicando maior será a chance de ocorrerem. Pelas razões acima discutidas, mutações que tornem o vírus resistente aos anticorpos produzidos pelas vacinas tenderão a prevalecer. Sendo assim, não só por razões humanitárias devemos nos preocupar com países onde a vacinação está precária. Também deve-se discutir até onde vai o direito individual de grupos ou pessoas não se vacinarem.

Sugestão: discuta com seus colegas quais características favorecem a disseminação de variantes do vírus. Por que o vírus do Ebola não produziu uma pandemia como o SARS-Cov-2, embora ele seja mais transmissível?

Referência

¹Gautret, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56(1): 105949, 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949