

Ao avaliar dados de 11 mil pacientes, cientistas britânicos concluem que dois remédios contra a artrite, o tocilizumabe e o sarilumabe, salvam vidas de infectados pelo Sars-CoV-2 em estado crítico. Após resultado, OMS passa a recomendar a terapia

# Drogas reduzem morte por covid grave

Nicolas Aguilera/AFP



Os remédios evitam a chamada tempestade de citocinas, uma reação exagerada do sistema de defesa humano, que passa a agredir tecidos e órgãos



» PALOMA OLIVETO

Medicamentos que bloqueiam uma substância inflamatória associada, na covid, à resposta exagerada do sistema imunológico e ao consequente agravamento da doença reduzem o risco de morte e a necessidade de ventilação mecânica. Um estudo coordenado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com instituições de pesquisa do Reino Unido constatou que drogas chamadas antagonistas da interleucina-6 (tocilizumabe e sarilumabe), quando ministradas com corticosteroides, são um tratamento eficaz para pacientes em estado crítico. Com os resultados, a OMS incluiu essa classe de remédios nas orientações de terapêuticas para casos graves.

Interleucinas são proteínas produzidas pelas células de defesa do organismo para estimular o sistema imunológico. A IL-6, secretada pelas células T e pelos macrófagos, induz um processo inflamatório visando a destruição do agressor — no caso da covid, o vírus Sars-CoV-2. Porém, em algumas pessoas esse processo foge do controle, ocorrendo a chamada tempestade de citocinas, quando o mecanismo, em vez de ajudar na cura, passa a agredir os tecidos e órgãos.

Desde o início da pandemia, médicos e cientistas realizam estudos com drogas que, ao bloquear a ação da IL-6, impedem a tempestade. Esses medicamentos já existem e são usados para tratar a artrite reumatoide, também caracterizada por uma resposta descontrolada das citocinas.

Agora, pesquisadores britânicos fizeram uma análise de 27 desses estudos, realizados em 28 países (incluindo um no Brasil, publicado em janeiro), envolvendo quase 11 mil pacientes de covid. A avaliação, publicada na revista da Associação Médica Norte-Americana (*Jama*), concluiu que o tocilizumabe e o sarilumabe, associados a corticoides, beneficiam pacientes graves sem

causar efeitos colaterais. No total, 6.449 pessoas receberam os bloqueadores da IL-6, enquanto 4.481 ficaram com o tratamento padrão.

Segundo o artigo, em pacientes hospitalizados, a administração de um desses medicamentos, além dos corticosteroides, reduz o risco de morte em 17%, em comparação ao uso de corticosteroides isoladamente. Em pessoas sem suporte de ventilação mecânica, o risco de precisar desse recurso ou de morrer é 21% menor. Totalizando os resultados dos estudos analisados, 22% dos pacientes que receberam os bloqueadores morreram em 28 dias. Esse percentual foi de 25% entre aqueles submetidos ao tratamento padrão.

Estatisticamente, em quatro semanas, houve 115 óbitos em cada 1.000 tratados com os antagonistas de IL-6, e 130 em cada 1.000 na terapia padrão. Foram, portanto, 15 mortes a menos em cada 1.000 pessoas. Em relação à evolução da doença, resultando na necessidade de uso de ventilação mecânica, isso ocor-

reu com 86 pacientes em 1.000 submetidos ao tratamento usual e 63 em 1.000 no grupo dos bloqueadores. Ou seja, 23 casos a menos em cada 1.000.

“Reunir os resultados de estudos realizados em todo o mundo é uma das melhores maneiras de encontrar tratamentos que ajudarão mais pessoas a sobreviver à covid-19”, comentou, em nota, Janet Diaz, líder de gestão clínica e emergências em saúde da OMS. “Atualizamos nossa orientação de tratamento de cuidados clínicos para refletir esse resultado mais recente. Embora a ciência tenha funcionado, devemos, agora, voltar nossa atenção para o acesso. Dada a extensão da desigualdade global da vacina, as pessoas nos países de renda mais baixa correm o maior risco de covid-19 grave e crítica. Essas são as pessoas que essas drogas precisam alcançar”, alertou. “Essas drogas oferecem esperança para pacientes e famílias que estão sofrendo com o impacto devastador da covid-19 grave e crítica. Mas os bloqueadores do recep-

tor de IL-6 permanecem inacessíveis para a maioria do mundo”, acrescentou o diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus.

## Alto custo

Os dois medicamentos testados são da classe dos anticorpos monoclonais e têm um custo alto — no Brasil, uma ampola intravenosa pode custar até R\$ 12 mil. Robin Ferner, professor de farmacologia clínica da Universidade de Birmingham, que não participou de nenhum dos estudos avaliados nem da meta-análise britânica, diz que, com poucas opções de tratamento para a covid-19 severa, o resultado é bom. “Mas não se trata de cura mágica”, adverte, lembrando que houve mortes também no grupo que fez uso dessas drogas. Em 28 dias, houve 1.407 óbitos entre os 6.449 pacientes que usaram os antagonistas de IL-6, e 1.158 entre os 4.481 que receberam a terapia padrão.

Já Manu Shankar-Hari, professor do

King's College de Londres e autor correspondente do artigo, destaca que foi comprovado, pelos 27 estudos analisados, que o tratamento recomendado agora pela OMS salva vidas. “A covid-19 é uma doença grave. Nossa pesquisa mostra que os antagonistas da interleucina-6 reduzem as mortes por covid-19, ou seja, salvam vidas e evitam a progressão para doenças graves que requerem suporte respiratório com um ventilador. Além disso, os antagonistas da interleucina-6 parecem ainda mais eficazes quando usados com os corticosteroides”, destaca.

Para garantir o acesso dos medicamentos ao maior número de pessoas possível, a OMS recomendou que os fabricantes — Sanofi e Roche — abram mão do direito de exclusividade na produção dos bloqueadores de IL-6. Além disso, a agência das Nações Unidas informou que pretende pré-qualificar fabricantes dos antagonistas de interleucina-6 biossimilares, também na tentativa de reduzir os preços no mercado.

## Baixa testosterona aumenta riscos

Um estudo com um pequeno número de pacientes realizado em Milão, durante a primeira onda de coronavírus, em 2020, descobriu que, quanto mais baixos os níveis de testosterona, maior a probabilidade de os pacientes do sexo masculino com covid-19 necessitarem de cuidados intensivos, serem intubados e permanecerem internados por um período mais longo. Além disso, o risco de morte é seis vezes maior, em comparação àqueles com taxas do hormônio consideradas normais.

O resultado do estudo será apresentado nesta semana, no Congresso da Associação Europeia de Urologia, que vai de 8 a 12 de julho. O professor Andrea Salonia, do Hospital Universitário San Raffaele, comparou dados de 286 pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 que deram entrada na emergência com os de 305 voluntários saudáveis que compareceram ao hospital para doar sangue entre fevereiro e maio de 2020. A equipe verificou os níveis de hormônios masculinos, incluindo testosterona, em todos eles. Essa substância é medida em nanomoles por litro (nmol/l), sendo que uma taxa de 9,2



**A relação é muito clara: quanto mais baixa a testosterona, maior a gravidade da doença e a probabilidade de morte. Nunca vi nada parecido em meus 25 anos no campo (de pesquisa)”**

Andrea Salonia, do Hospital Universitário San Raffaele

ou menos é considerada limite para níveis baixos do hormônio, condição denominada hipogonadismo.

Quase 90% dos pacientes tinham testosterona abaixo desse nível, em comparação com apenas 17% dos voluntários saudáveis. Além disso, as taxas do hormônio nos homens atendidos na emergência estavam significativamente abaixo do limite, com média em torno de 2,5 nmol/l. Aqueles que apresentaram sintomas leves ou foram internados na ala comum tinham níveis de ligeiramente mais elevados (entre 3 e 4 nmol/l), comparados àqueles que necessitaram da unidade de tera-

pia intensiva (UTI) ou que morreram da doença (0,7 a 1,0 nmol/l).

Mesmo quando idade, condições preexistentes e índice de massa corporal (IMC) foram levados em consideração, as diferenças nos perfis hormonais e resultados clínicos ainda eram gritantes. “No início da pandemia da covid, víamos muito mais homens do que mulheres indo ao hospital e sofrendo de formas muito graves da doença. Imediatamente, pensamos que isso poderia estar relacionado aos níveis de hormônios masculinos, especialmente testosterona”, conta Salonia. “Mas nunca esperamos ver uma proporção tão alta de pacientes de covid com níveis extremamente baixos de testosterona, em comparação com um grupo semelhante de homens saudáveis. A relação é muito clara: quanto mais baixa a testosterona, maior a gravidade da doença e a probabilidade de morte. Nunca vi nada parecido em meus 25 anos no campo (de pesquisa).”

## Ação do vírus

Como a equipe não tem dados sobre os níveis de testosterona nos pacientes antes de contrair a covid-19, eles não podem dizer se a baixa testos-

Gabriel Bouys/AFP - 17/9/20



Complicação, comum em idosos, é detectada em 90% de pacientes de covid em hospital

terona era uma condição preexistente de longo prazo que exacerbou a doença ou se foi causada pelo Sars-CoV-2. No entanto, outra pesquisa mostrou que alguns receptores para o vírus, incluindo a enzima TMPRSS2, estão ligados aos hormônios masculinos, e que o micro-organismo reduz o número de células que produzem testosterona.

“A testosterona desempenha um papel na proteção dos homens contra

doenças. No entanto, também é possível que o próprio vírus seja capaz de induzir uma redução aguda nos níveis, o que predispõe esses homens a um desfecho pior”, afirma o urologista. “Agora, estamos acompanhando esses pacientes durante um período de tempo mais longo para ver como seus níveis de hormônio mudam ao longo do tempo, para que possamos tentar responder a essas perguntas.”