

Vacina à brasileira

Imunizante desenvolvido pela UFMG, em parceria com a Fiocruz, está pronto para testes em humanos. Concebida como dose de reforço, a SpiN-Tec induziu a resposta imunológica contra o Sars-CoV-2 e as variantes delta e ômicron. Ensaio clínico deve começar este ano

» PALOMA OLIVETO

Com por cento nacional, uma vacina de reforço para covid-19 está pronta para ser testada em humanos. Idealizada pelo Centro de Tecnologia de Vacinas da Universidade Federal de Minas Gerais (CTVacinas-UFMG) em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a substância é inovadora ao ter como alvo uma proteína do vírus diferente da mirada pelos demais imunizantes que combatem o Sars-CoV-2. Em um artigo publicado na revista *Nature Communications*, os autores do estudo relataram que a chamada SpiN-Tec induz uma resposta robusta do sistema imunológico contra as variantes delta e ômicron, além da cepa original.

“Estamos com uma expectativa muito positiva, várias pessoas já se candidataram para os testes, entusiasmadadas por ser uma vacina brasileira”, conta Ricardo Gazzinelli, coordenador do CTVacinas e pesquisador da Fiocruz. “No minuto seguinte que a Anvisa aprovar os testes, vamos entrar com uma grande divulgação”, diz. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária precisa dar o aval para ensaios realizados com humanos, assim como a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), que já autorizou o experimento. Gazzinelli diz que a documentação já está toda com o órgão, e os experimentos devem começar ainda este ano.

Na primeira fase dos testes, serão 80 voluntários de 20 a 59 anos. Em seguida, entrarão mais 400 pessoas acima de 59. Em todos os casos, os participantes têm de esperar mais de seis meses depois de ter sido vacinado para covid-19; não importando qual imunizante anterior foi utilizado. No ensaio clínico, porém, os voluntários terão sido vacinados inicialmente com a substância da AstraZeneca. Gazzinelli explica que desde o

CTVacinas/UFMG/Divulgação



Centro de Tecnologia de Vacinas da UFMG: mesmo método utilizado na SpiN-Tec poderá ser usado em outros imunizadores

início das pesquisas com a SpiN-Tec, o objetivo dos cientistas era chegar a uma vacina de reforço. “Já antecipamos que, quando chegasse a fase dos testes em humanos, grande parte da população estaria vacinada, o que seria uma dificuldade”, diz. Além de ser idealizada e produzida no Brasil, a SpiN-Tec tem como diferencial a fusão de duas proteínas do coronavírus, para estimular a resposta imunológica. Além da spike, utilizada pelo Sars-CoV-2, a vacina é composta pelo nucleocapsídeo, a estrutura que abriga o material genético viral.

Combinação

A combinação das proteínas deu origem a uma molécula que, no organismo, estimula a produção de linfócitos T, células do sistema de defesa especializadas em reconhecer o Sars-CoV-2 e destruí-lo. Um

problema das vacinas atuais são as mutações na spike, que dificultam a detecção do vírus e, consequentemente, reduzem a eficácia das substâncias. Segundo Gazzinelli, o nucleocapsídeo é muito mais estável e, por isso, menos sujeito a variações. No estudo, a SpiN-Tec mostrou a mesma eficácia contra as variantes delta e ômicron que a verificada na cepa original, a Wuhan.

Sozinha, a vacina brasileira não induz a formação de anticorpos. Porém, como dose de reforço, a substância estimula a imunidade celular — resposta das células T e auxiliares — e a humoral, que produz as imunoglobulinas específicas. Assim, a SpiN-Tec acaba atuando em duas frentes.

No artigo publicado na *Nature*

Communications, os autores relatam o resultado dos estudos em camundongos, realizados em um laboratório da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (FMPR-USP) com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). Os animais foram modificados geneticamente para expressar a proteína ACE2 que, em humanos, é utilizada pela spike do Sars-CoV-2 para entrar nas células e, assim, começar o ciclo de replicação. As cobaias também foram alteradas de forma a mimetizar a covid grave.

Os animais foram divididos em grupos: uma parte recebeu duas doses da SpiN-Tec com intervalo de 21 dias entre elas. Nos demais, os cientistas ministraram placebo. Passado um mês, os camundongos

foram expostos por via intranasal a uma alta carga do Sars-CoV-2, tanto na versão original quanto nas variantes beta, delta e ômicron.

Proteção

“No grupo que recebeu placebo, 100% dos animais infectados com a cepa de Wuhan ou com a delta morreram”, contou à Agência Fapesp Juliana Castro, doutoranda orientada por Gazzinelli que realizou os testes pré-clínicos. “Já os camundongos expostos à ômicron não evoluíram para óbito, mas desenvolveram uma patologia significativa no pulmão. No grupo dos imunizados, todos os animais sobreviveram às três cepas e o tecido pulmonar estava muito mais preservado. Além disso, observamos uma redução na carga viral que variou entre 50 e 100 vezes.”

Em um modelo de hamsters que mimetizaram a covid-19



Estamos com uma expectativa muito positiva, várias pessoas já se candidataram para os testes, entusiasmadadas por ser uma vacina brasileira”

Ricardo Gazzinelli,
coordenador do CTVacinas
e pesquisador da Fiocruz

moderada, a vacina foi testada contra a variante original e a delta, também com sucesso. Os animais imunizados apresentaram uma carga viral 10 vezes inferior, além de menos danos pulmonares, comparados aos do grupo placebo. A substância também foi testada em coelhos e com sangue de convalescentes (pessoas que se recuperaram da covid-19), com a mesma eficácia.

Segundo Natália Salazar, pesquisadora do CTVacinas, a tecnologia utilizada na SpiN-Tec — a combinação da proteína recombinante com um adjuvante, que potencializa a resposta imune — é baseada na modificação genética da bactéria *E.coli*, que recebeu pedaços do genoma do Sars-CoV-2, produzindo, assim, a spike e o nucleocapsídeo. Ela explica que o método poderá ser utilizado em outras doenças. “Antes da pandemia, já trabalhávamos com essa tecnologia aplicada a doenças como a leishmaniose e chagas. A urgência provocada pelo aparecimento da covid-19 nos ajudou a desenvolver essa solução o mais rapidamente possível”, diz. Atualmente, a CTVacinas pesquisa, também, um imunizante para a monkeypox.



ESTEROIDES

Medicamento pode alterar o cérebro

Utilizados por pacientes de doenças inflamatórias — como asma, rinite e lúpus —, medicamentos esteroides, incluindo na forma inalatória, podem alterar a estrutura e o volume do cérebro, segundo um estudo publicado na revista *British Medical Journal*. De acordo com os autores, da Universidade de Leiden, na Holanda, trata-se da maior pesquisa realizada sobre o tema, com informações de saúde de 25 mil pessoas, consultadas em um banco de dados britânico.

Embora muito eficazes para combater a inflamação — um processo desencadeado pelo organismo em resposta a infecções ou lesões —, essa classe de medicamentos, que está entre os mais prescritos no mundo, tem uma série de efeitos colaterais, especialmente quando usada de forma crônica. As complicações podem ser metabólicas, cardiovasculares e musculoesqueléticas, além de neuropsiquiátricas. Devido a efeitos como ansiedade, depressão, mania e delírio, observados com frequência depois do uso prolongado, os pesquisadores resolveram investigar se essas drogas causam alterações visíveis no cérebro. Para isso, utilizaram dados do Biobank, com meio milhão de registros de saúde de moradores do Reino Unido, de 40 a 69 anos. Segundo o artigo, estima-se que a prevalência do uso dos chamados glicocorticoides inalados ou em comprimidos varie entre 0,5%

Susanne Helmer/Divulgação



A forma inalatória dos remédios, segundo o estudo, causou menor dano às estruturas cerebrais

e 3% ao ano em países de alta renda. Não há dados sobre a utilização em nações em desenvolvimento.

Os pesquisadores analisaram exames de ressonância magnética cerebral de 222 pessoas que usavam esteroides sistêmicos (em comprimido) e de 557 que utilizavam a forma inalatória, como as “bombinhas” para asma. As imagens foram comparadas a de 24.106 não usuários desse tipo de medicamento.

Nenhum dos participantes do estudo havia sido previamente diagnosticado com distúrbios neurológicos, psiquiátricos ou hormonais ou estava tomando os remédios psiquiátricos, como

antidepressivos, afirma o estudo. Os voluntários também preencheram um questionário para avaliar determinados aspectos do humor ao longo da quinzena anterior.

Efeitos

A comparação dos resultados da ressonância magnética mostrou que o uso de esteroides sistêmicos e inalatórios foi associado a uma estrutura da substância branca menos intacta do que foi visto nos exames daqueles que não usaram esses medicamentos. A matéria branca tem um papel na conectividade neuronal e na sinalização no cérebro.

Palavra de especialista

Olhar ampliado

Já é sabido o impacto dos glicocorticoides no campo neuropsiquiátrico. Há estudos bastante contundentes no que tange quadro de depressão, ansiedade, mania e psicose. Há estudos mostrando o impacto sobre o volume cerebral predominante no hipocampo e na amígdala. O estudo atual expande o olhar

não somente no campo da alteração de volume nas estruturas cerebrais da substância cinzenta, mas também nas microestruturas da substância branca. Importantes áreas cerebrais afetadas, como hipocampo, amígdala, córtex e cerebelo podem interferir no humor como nas emoções de raiva, medo, memória, alteração de autopreservação. Outro ponto de vista interessante é o aumento das queixas de saúde mental em usuários crônicos de glicocorticoide,

porém sem alterações em aspectos cognitivos. É importante lembrar que o próprio processo de adoecimento crônico pode gerar estresses biológicos que afetam o humor, inclusive do ponto de vista de alterações em microestruturas cerebrais. Ainda se faz necessários outros estudos para elucidar o impacto do uso crônico de glicocorticoides.

Alisson Marques, médico psiquiatra do Instituto Meraki de Saúde Mental

Esses efeitos foram maiores em usuários sistêmicos, comparados aos de esteroides inalatórios. Uma análise mais detalhada sugeriu que os efeitos podem ser ainda mais graves entre pacientes que fazem uso prolongado dessa classe de remédios. A utilização em longo prazo foi associada a um núcleo caudado maior, e o de bombinhas a uma amígdala menor. Ambas são estruturas da massa cinzenta envolvidas nos processos cognitivo e emocional.

Segundo Onno Meijer, pesquisador do Centro Médico da Universidade de Leiden, os usuários de esteroides sistêmicos também

tiveram um pior desempenho em um teste que mede a velocidade de processamento de informações, comparado aos não usuários. “Eles também relataram, significativamente, mais sintomas depressivos, apatia, inibição e fadiga/letargia do que os não usuários. Os usuários de esteroides inalatórios relataram apenas mais cansaço/letargia e em menor grau do que os sistêmicos”, afirma.

Meijer alerta que, embora uma relação de causa e efeito entre o uso de glicocorticoides e as alterações no cérebro tenha sido demonstrada em pequenos estudos anteriores, o atual não “permite conclusões formais

sobre a causalidade”. Além disso, no artigo, os autores ressaltam que “as alterações relatadas podem estar relacionadas à condição para a qual os esteróides foram prescritos e não ao próprio uso de esteroides”.

Ainda assim, os pesquisadores não descartam que a mudança na estrutura e no volume do cérebro seja um efeito colateral importante dos glicocorticoides. “Dada a ampla utilização dessas drogas, médicos e pacientes precisam saber sobre os possíveis efeitos no cérebro”, escreveram os pesquisadores, recomendando mais pesquisas sobre opções de tratamento. (Paloma Oliveto)