

Ao detectar um novo mecanismo do coronavírus para entrar nas células, cientistas identificam um remédio de baixo custo capaz de evitar a infecção. A droga, usada para tratar uma doença hepática, poderá proteger pessoas sem acesso às vacinas

# Porta fechada para a covid-19

» PALOMA OLIVETO

Apesar de as vacinas terem alterado o curso da pandemia de covid-19, prevenindo a infecção, nem todas as pessoas podem se beneficiar delas, especialmente pacientes imunocomprometidos, como transplantados ou com neoplasias. Pesquisadores da Universidade de Cambridge, no Reino Unido, identificaram um remédio que evita a entrada do Sars-CoV-2 nas células, podendo ser uma alternativa às imunizações, beneficiando quem não tem acesso a elas. O medicamento, originalmente desenvolvido para tratar uma doença hepática, não tem patente e seu custo é baixo — dependendo da dosagem, pode variar de R\$ 100 a R\$ 200.

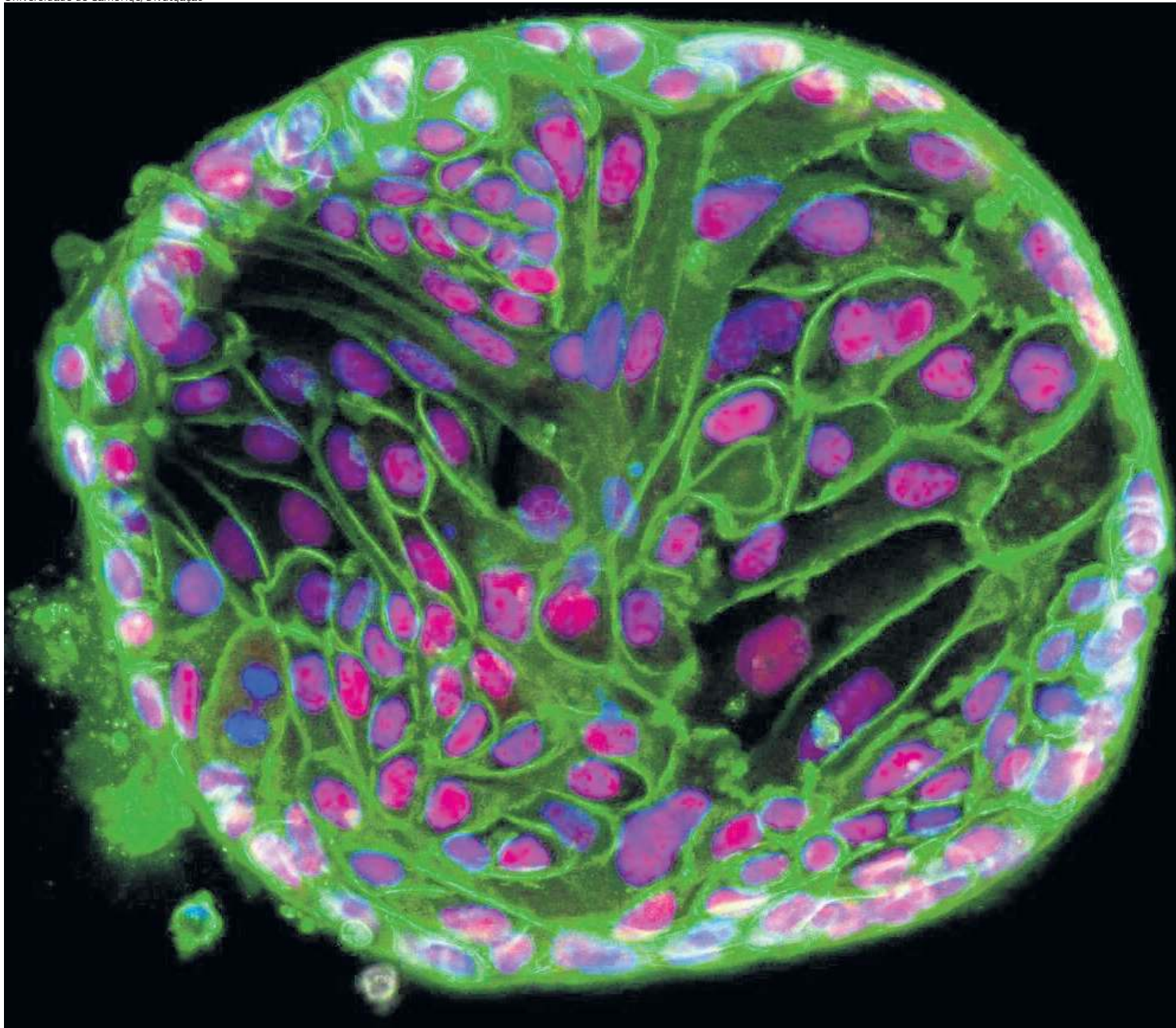
No estudo, publicado na edição on-line da revista *Nature*, a equipe do hepatologista Fotios Sampaziotis descreve um mecanismo até agora desconhecido que o vírus da covid-19 usa para chegar ao núcleo celular. Os cientistas também descobriram como evitar a infecção: a substância ácido ursodesoxicólico, ou ursodiol, fecha as portas das células, impedindo a entrada do micro-organismo e, consequentemente, a infecção.

Diferentemente das vacinas, que dependem do trabalho do sistema imunológico, o ursodiol, usado para uma doença hepática chamada colangite biliar, age em outra frente. Sem depender da identificação do vírus e o posterior ataque a ele, o remédio tem como alvo o “portão” localizado na superfície da célula, chamado ACE2, que esse e outros vírus utilizam para entrar no hospedeiro. A equipe de Sampaziotis descobriu que uma molécula conhecida como FXR regula a “porteira viral”, sendo capaz de abri-la ou fechá-la.

## Alternativas

Em testes com organoides — culturas celulares mais complexas —, o ursodiol fez com que a FXR fechasse a porta para o Sars-CoV-2. O efeito foi comprovado em pesquisas com órgãos humanos doados, animais e em um pequeno grupo de humanos. Caso estudos

Universidade de Cambridge/Divulgação



Células hepáticas cultivadas em laboratório: o Sars-CoV-2 não conseguiu infectá-las na presença do medicamento

maiores comprovem a eficácia da substância para prevenir a infecção, Sampaziotis acredita que um grande número de pessoas possa se beneficiar, seja porque têm um sistema imunológico enfraquecido ou por falta de acesso às vacinas, uma realidade de muitos países em desenvolvimento.

“Estamos interessados em encontrar formas alternativas de nos proteger da infecção por Sars-CoV-2 que não dependam do sistema imunológico e possam complementar a vacinação. Descobrimos uma maneira de

fechar a porta para o vírus, impedindo-o de entrar em nossas células e protegendo-nos de infecções”, diz o cientista. Uma outra vantagem da abordagem, segundo Sampaziotis, é que, como o ursodiol não depende do vírus para prevenir a infecção, caso novas cepas da covid-19 tornem-se resistentes às vacinas, o medicamento poderia ser utilizado como complemento a elas, reforçando as linhas de ataque ao micro-organismo (**leia entrevista**).

Atualmente, o único medicamento utilizado para prevenir

a covid-19 é um anticorpo monoclonal chamado evusheld. A substância, experimental, é prescrita para imunocomprometidos e pessoas que podem ter reação alérgica severa a algum componente das vacinas existentes. “Estudos mostram que o evusheld é eficaz contra a maioria das variantes circulantes. Mas pode ter um efeito menos neutralizante contra algumas variantes emergentes, particularmente aquelas que apresentam uma certa mutação em uma das

proteínas spike da covid”, explica Lulette Trícia Bravo, especialista em doenças infecciosas da Cleveland Clinic, nos Estados Unidos, que não participou do artigo publicado na *Nature*.

O alto custo da droga também pode ser um impeditivo. No Brasil, o preço de venda para o governo ultrapassa R\$ 8 mil, um dos argumentos usados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para não incluí-la na cobertura do SUS.

## Duas perguntas

**FOTIOS SAMPAZIOTIS, HEPATOLOGISTA E PESQUISADOR DA UNIVERSIDADE DE CAMBRIDGE**

### Por que é importante um medicamento para prevenir covid-19, já que existem vacinas?

Porque essa droga tem como alvo um dos últimos desafios que ainda existem nesta pandemia. As vacinas mudaram o jogo da pandemia. Porém, sabemos que não funcionam em todos os casos. Elas treinam nosso sistema imunológico para procurar e destruir o vírus, então elas precisam de um sistema imunológico funcional. Além disso, o vírus pode sempre sofrer mutações, tornando-se variantes resistentes. O remédio que identificamos não precisa do sistema imunológico, ele não trabalha com células do sistema imunológico e não tem o vírus como alvo. Em vez disso, ele fecha o portão que o vírus usa para entrar e infectar nossas células.

### Como essa pesquisa deve se traduzir em benefícios clínicos?

Em termos práticos, pacientes imunocomprometidos, com fraca resposta às vacinas, podem se beneficiar dessa droga. Também se uma nova variante surgir e as vacinas não forem tão efetivas, podemos adequar o medicamento, porque ele não foca o vírus. Finalmente, outro importante benefício é que a droga responde a uma série de iniquidades de saúde em relação a vacinas e tratamentos. Ela é muito segura, barata, pode ser manufaturada em grandes quantidades e implantada rapidamente (pelos sistemas de saúde pública, o que significa que pessoas de países em desenvolvimento podem ter acesso a esse comprimido enquanto esperam a chegada da vacina. (PO)

## Testes em “miniórgãos” confirmam os resultados

A descoberta do papel da FXR no receptor celular usado pelo vírus para dar início à infecção foi acidental, contaram os autores do estudo. O cientista Fotios Sampaziotis, da Universidade de Cambridge, trabalha há algum tempo com organoides, aglomerados celulares que assumem uma estrutura 3D com as mesmas funções da parte do órgão estudado. No caso, o hepatologista pesquisa “miniductos” biliares, para estudar doenças que afetam essa estrutura do fígado.

Explorando o organoide, os pesquisadores descobriram que a FXR regula o acesso de vírus às células. Ao usar o ácido ursodesoxicólico nas células tridimensionais, eles descobriram que ela “fecha” o ACE2, o receptor que fica na superfície celular e que é usado como porta de entrada para o núcleo. Em seguida, os cientistas utilizaram culturas de partes do pulmão e do intestino — dois principais alvos do Sars-CoV-2 — e constataram que o efeito foi o mesmo. Em colaboração com a

Universidade de Liverpool, também no Reino Unido, os cientistas fizeram novos testes com camundongos. “Embora precisemos de ensaios randomizados devidamente controlados para confirmar essas descobertas, os dados fornecem evidências convincentes de que o ursodiol pode funcionar como um medicamento para proteger contra a covid-19 e complementar os programas de vacinação, principalmente em grupos populacionais vulneráveis”, disse, em nota, Andrew Owen, pesquisador da instituição. “Como ele atinge diretamente o receptor ACE2, esperamos que seja mais resistente às mudanças resultantes da evolução da proteína spike, que resulta no rápido surgimento de novas variantes.”

## Humanos

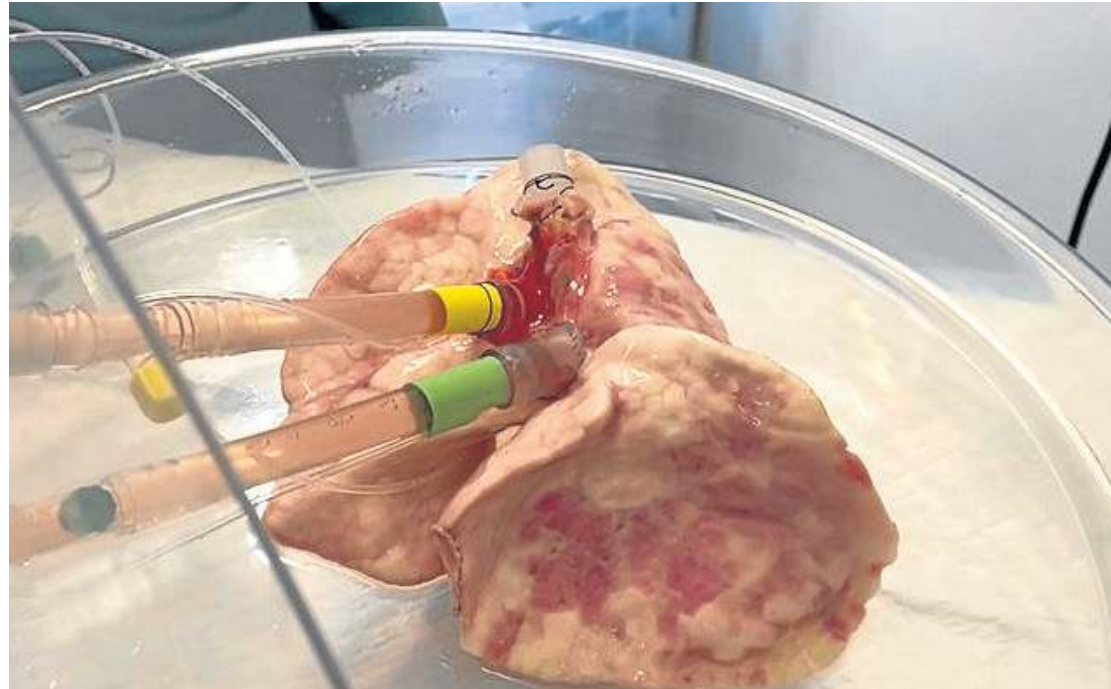
O mecanismo foi testado, ainda, em pulmões humanos próprios para transplante e, por

fim, em um grupo de oito voluntários humanos, que tomaram o medicamento. Os cientistas esfregaram o nariz dos participantes e detectaram níveis mais baixos de ACE2 nas células, significando um número menor de portas que o vírus poderia usar para tentar infectá-las.

Para complementar os testes, os pesquisadores também usaram dados hospitalares e compararam a taxa de covid-19 em pacientes hepáticos que tomavam o ursodiol e aqueles que nunca haviam usado o remédio. A análise estatística mostrou que os primeiros tinham menos probabilidade de desenvolver a doença grave e serem internados.

“Esse estudo único nos deu a oportunidade de fazer ciência realmente translacional, usando uma descoberta de laboratório para atender diretamente a uma necessidade clínica”, escreveu, em nota, a primeira autora do artigo, Teresa Brevini, da Universidade de Cambridge. “Usando quase todas as abordagens ao nosso alcance, mostramos

Universidade de Cambridge/Divulgação



Pesquisadores avaliaram desempenho em pulmão humano, um dos principais alvos do vírus

que um medicamento existente fecha a porta para o vírus e pode nos proteger da covid-19.”

Os cientistas alertam que ninguém deve usar o ursodiol por conta própria — os resultados,

embora animadores, são experimentais e ainda em estágio muito inicial. (PO)