

Empresas de biotecnologia investem na busca de novos produtos contra septicemia

do The Economist

Os hospitais são perigosos. Eles estão repletos de bactérias. Os pacientes, especialmente aqueles que sofreram cirurgias prolongadas, podem ser facilmente infectados; as lesões ficam infeccionadas e as partes saudáveis do corpo são danificadas. Nos Estados Unidos, cerca de 400 mil pacientes por ano desenvolvem septicemia e cerca de 100 mil morrem disso — muitos deles, pessoas idosas. Cerca de 20 empresas de biotecnologia estão se esforçando para salvar algumas, a maioria, talvez, dessas vidas e ganhar muito dinheiro no processo.

Surpreendentemente, pouco se sabe da septicemia. Ela é provocada por diversos tipos de bactérias, especialmente a *Pseudomonas aeruginosa*, que libera venenos bacterianos conhecidos como endotoxinas. Boa parte do estrago parece ser causado, porém, pela resposta do corpo às toxinas. Esta resposta, que provoca a inflamação do ferimento, é uma coisa complicada — uma cascata, em que a liberação de uma substância química aciona a produção de outra, até que surja todo tipo de substâncias em torno do ferimento, enviando todo tipo de sinais às células. Nos piores casos, o sistema sobrecarregado entra em choque e o paciente morre.

Este processo lamentável é uma oportunidade de negócio com muitos atrativos para os biotecnólogos. São cobrados altos preços por remédios salvadores de vida que precisam ser administrados apenas uma vez e vender um produto anti-septicêmico a hospitais exige uma força de marketing pequena. Até recentemente, as companhias que chegaram mais perto de ter algo para seu pessoal de venda comercializar pareciam ser aquelas que pretendiam enfrentar o choque séptico com anticorpos monoclonais produzidos em massa. Esses têm a finalidade de identificar a endotoxina produzida pela *Pseudomonas*, ligar-se a ela e assim inativá-la.

Diversas empresas, entre as quais a Genentech e a Xoma, na Califórnia, estão desenvolvendo esses anticorpos. A Centocor, de Malvern, Pennsylvania, levou a idéia mais longe. Ela chama sua versão do anticorpo de Centoxin. O remédio, porém, desapontou. Um teste clínico controlado com 543 pacientes revelou que Centoxin diminuía em apenas 10% o número de mortes. Ela funcionava melhor em pacientes que já estavam há algum tempo em choque séptico e que mais tarde se verificou que estavam infectados com *Pseudomonas* — entre esses, as mortes caíram drasticamente, mas esta subamostra foi pequena demais para ser confiável. Em abril, a Food and Drug Administration (FDA) não quis recomendar a aprovação de Centoxin. Ela quer testar mais o produto. A notícia fez cair o preço das ações da Centocor.

A Centocor já gastou mais de US\$ 250 milhões no Centoxin

Recentemente, Grã-Bretanha e Alemanha aprovaram Centoxin para venda, mas muitos médicos ainda se mostram relutantes em prescrevê-lo. Somente nos casos em que o culpado é a *Pseudomonas* ou bactérias aparentadas, a prescrição de Centoxin faz sentido. Apesar da septicemia avançar rapidamente, matando às vezes no espaço de algumas horas, são precisos dois dias para se identificar a bactéria responsável. Os pacientes com septicemia, portanto, precisam receber o remédio (US\$ 3 mil — US\$ 4 mil a dose) antes dos médicos saberem se ele vai ter alguma utilidade; na metade dos casos, isto não vai acontecer (mesmo supondo que o remédio funcione perfeitamente para *Pseudomonas*).

A Centocor já gastou mais de US\$ 250 milhões desenvolvendo o Centoxin. Ela pretende gastar ainda mais e pode até mesmo reduzir o preço do produto. A companhia ainda acredita que tem um produto vencedor. Outras preferem adotar uma estratégia completamente diferente. Em vez de atacar a causa primária da septicemia, elas acham que faz mais sentido derrotar os agentes inflamatórios do corpo. Remédios

anti-inflamatórios poderiam ser usados para tratar todas as formas de septicemia, independente da bactéria responsável — e poderiam ajudar em outras doenças inflamatórias como a artrite.

Duas das muitas proteínas que desempenham um papel na cascata inflamatória são o fator de necrose de tumor (TNF) e o interleucina-1 (IL-1). Estudos com animais mostram que se a ação de qualquer uma dessas for bloqueada, os animais que de outro modo morreriam de septicemia, poderiam sobreviver.

A Bayer, companhia farmacêutica alemã, domina o mercado de TNF. Ela está trabalhando com dois anticorpos monoclonais diferentes que se ligam à TNF para anulá-la. O primeiro, desenvolvido pela Chiron, de Emeryville, Califórnia, poderá ser aprovado pela FDA até 1994. Entretanto, este anticorpo é feito de células de camundongo e poderia, portanto, provocar uma reação alérgica.

O outro anticorpo vem sendo desenvolvido pela Celltech, de Slough, Grã-Bretanha; ele poderá ser mais seguro porque é humano. A Synergen, de Boulder, Colorado, desenvolveu uma proteína por engenharia genética, Antril, que bloqueia os receptores de IL-1 na superfície de células como as que formam as paredes dos vasos sanguíneos. Bloqueando esses receptores, Antril impede o IL-1 de agir.

A Celltech aposta num anticorpo humano

A Bayer não publicou até agora nenhuma informação clínica sobre qualquer dos produtos anti-TNF. Pequenos estudos com Antril em pessoas sugerem, porém, que ele é bem mais potente que Centoxin, reduzindo em 64% os casos fatais. Um problema é que ele precisa de altas doses. Empresas rivais duvidam que a Synergen consiga produzir uma quantidade suficiente do produto. A Synergen informa que está construindo instalações de fabricação para este fim.

A brigada do TNF acredita que sua abordagem está à frente dos defensores da IL-1. Estudos com animais mostram que a TNF poderia ser produzida antes da IL-1 na cascata de respostas; parando a TNF não seria preciso se preocupar com a IL-1. A Synergen retruca que a TNF pode exercer sua influência cedo demais e rapidamente demais para representar um bom alvo. Quando se torna claro que é preciso um remédio, a TNF pode ter aparecido e desaparecido. A IL-1, diz a companhia, fica por mais tempo. O debate continua.

Simultaneamente, os cientistas estão explorando outras vias de tratamento. Alguns estão trabalhando com outras partes da cascata impedindo que agentes perigosos deixem a corrente sanguínea e entrem em tecidos saudáveis. Mais bizarra é a tentativa da Ribbi Immunochem, de Hamilton, Massachusetts, de tratar pacientes que vão ser submetidos a cirurgias com pequenas quantidades de endotoxinas como medicação profilática. A idéia é que o corpo, assim alertado, vai criar uma resposta ordenada que não vai se perder se ocorrer posteriormente uma septicemia. Alguns estão sendo levados a pensar que nenhum produto isolado vai funcionar e que as combinações deles oferecerem a melhor esperança. Mas será que as beligerantes empresas de biotecnologia serão capazes de colaborar entre si para descobrir isto? E será que alguém conseguirá custear os resultados?

ONCOLOGIA

Centro na Bahia

O governo da Bahia mantém desde sexta-feira um serviço estadual de oncologia, para atuar no diagnóstico e tratamento de câncer e doenças sexualmente transmissíveis. A unidade custou Cr\$ 12 bilhões. O novo serviço substitui o antigo Centro Integrado de Controle do Câncer (Cican), que passa a ser um departamento do Serviço Estadual de Oncologia, segundo o secretário estadual da saúde, Otto Alencar.