

AVACINA  
VENIMÁ

# Depois de quase um século de esforços, um imunizante inédito contra o vírus deve chegar no início de 2016 — e o Brasil pode ser o primeiro país a lançar mão dele

por ANDRÉ BIERNATH

design e ilustrações ANA COSSERMELLI

foto GETTY IMAGES

O ano de 1904 foi péssimo para o presidente Rodrigues Alves (1848-1919). Seu maior problema, quem diria, media 5 milímetros, tinha seis patinhas e duas asas. O *Aedes aegypti*, mosquito responsável pelo surto de febre amarela que assolava o Rio de Janeiro, quase derrubou o governo. Isso porque, com medo de contrair a doença, investidores estrangeiros se recusavam a viajar para o Brasil, passando a perna na economia. Para piorar, Alves viu sua própria filha morrer da moléstia. O chefe de Estado resolveu, então, colocar o Exército na rua para exterminar o pernilongo. Casas foram invadidas, moradores acabaram despejados... Uma bagunça só! A ação enérgica foi um dos fatores que motivaram a Revolta da Vacina, em que o povo atacou soldados, apelidados jocosamente de “mata-mosquitos”. Apesar de polêmico, o programa do presidente deu certo: a febre amarela foi expulsa da metrópole.

Passados 111 anos, a história se repete. O mesmíssimo *Aedes aegypti* é o vilão de outra grave crise de saúde pública no país. Só que, desta vez, ele carrega um vírus diferente, o da dengue. De acordo com o Ministério da Saúde, só em 2015 a enfermidade ultrapassou 1,4 milhão de infectados e provocou 761 mortes. Mas algumas coisas, ainda bem, evoluíram de lá pra cá: se no início do século passado as vacinas eram

motivo de revolta, hoje são a grande esperança de controle da epidemia. E a ciência está muito perto de entregar o primeiro imunizante efetivo para a dengue, fruto de um trabalho que envolve farmacêuticas e universidades há mais de oito décadas.

A candidata a vacina mais próxima da realidade vem do laboratório francês Sanofi Pasteur. A fórmula foi testada em mais de 40 mil pessoas espalhadas por 15 países do globo e os resultados da intervenção, publicados no respeitado periódico *The New England Journal of Medicine*. Nos voluntários com idade superior a 9 anos, o imunizante teve uma eficácia de 66%. Em outras palavras, de cada mil pessoas vacinadas, 660 escaparam da doença. “Além disso, observamos uma redução de 93% dos quadros graves e uma queda de 80% nas hospitalizações, o que é bastante significativo”, relata Sheila Homsani, diretora médica da empresa.

Resultados animadores levaram a Sanofi a acertar a papelada e pedir a liberação do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Anvisa. A resposta do órgão regulatório deve sair no começo de 2016. Se vier o aval, o Brasil se tornaria o primeiro país do mundo a adotar a estratégia. Atualmente, outras 20 nações discutem a aprovação. O laboratório, inclusive, já se antecipou e montou uma fábrica na França exclusiva para atender esse mercado. A unidade teria a capacidade de produzir 100 milhões de doses por ano.

A vacina deverá ser indicada a todos os indivíduos com mais de 9 anos. Antes dessa idade, as porcentagens de sucesso não foram das melhores. “Não sabemos qual a razão disso, mas provavelmente a falta de maturidade do sistema imune das crianças menores tenha alguma influência”, especula Sheila. Para obter proteção, são necessárias três picadas, com um intervalo de seis meses entre elas. Também não está claro se será necessário tomar doses de reforço de tempos em tempos, como acontece com a vacina para o tétano, por exemplo. ☺

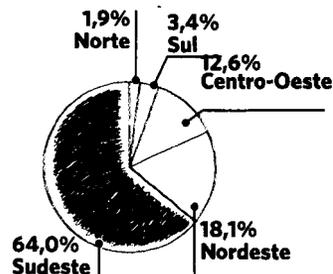
## O TAMANHO DA ENCRENCA

# 1 485 397 casos

de dengue no país foram contabilizados de janeiro de 2015 até o começo de outubro

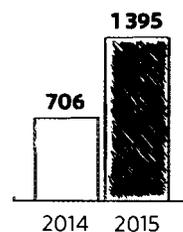
### A INCIDÊNCIA

A Região Sudeste foi a mais atingida pela moléstia este ano



### CASOS SÉRIOS

A proporção de quadros graves duplicou

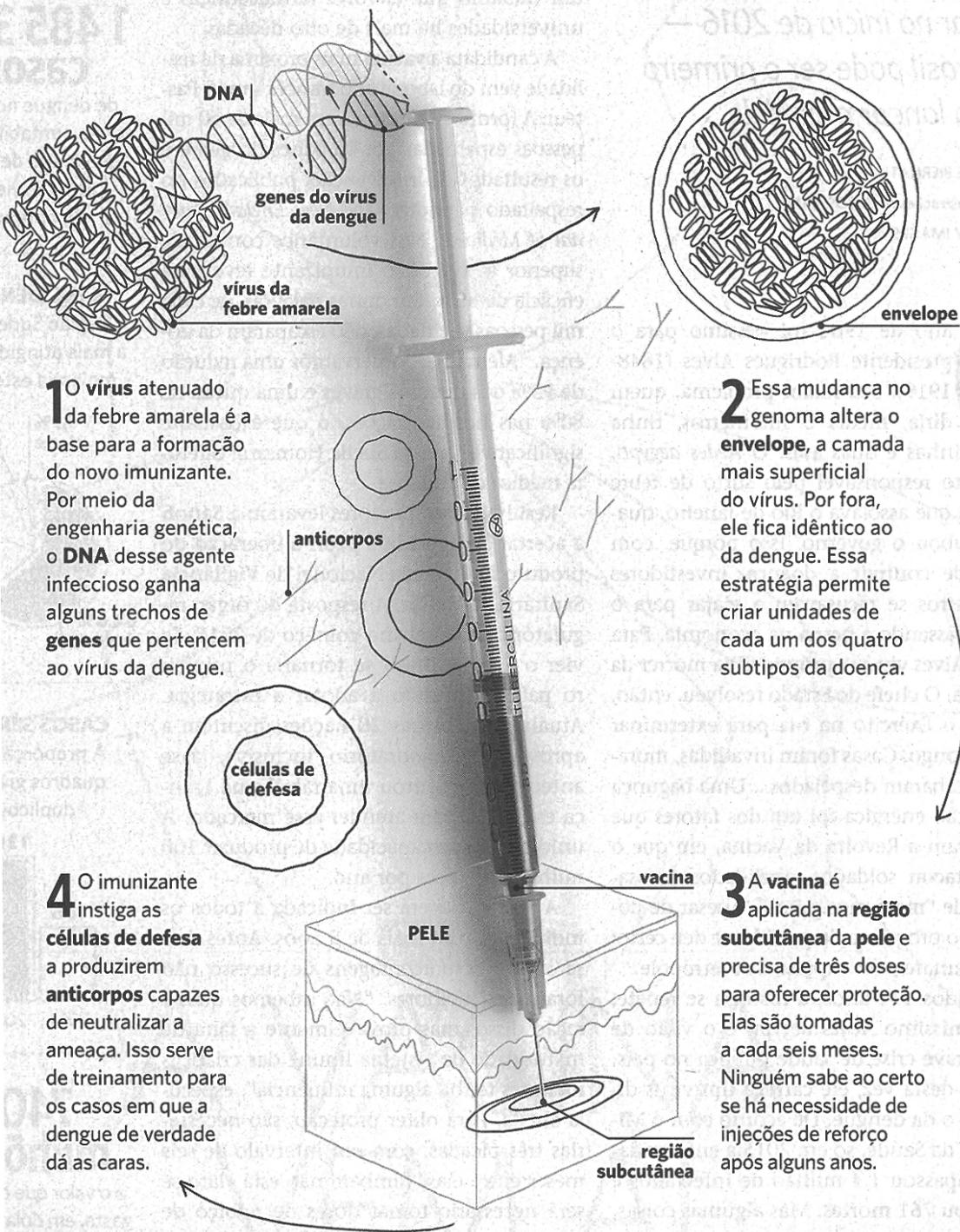


# 740 milhões

é o valor que o Brasil gasta, em dólares, por ano com a dengue

# PICADA ANTIVÍRUS

Entenda como funciona a vacina contra a dengue, que deve ser aprovada dentro de alguns meses no Brasil



**1** O vírus atenuado da febre amarela é a base para a formação do novo imunizante. Por meio da engenharia genética, o **DNA** desse agente infeccioso ganha alguns trechos de **genes** que pertencem ao vírus da dengue.

**2** Essa mudança no genoma altera o **envelope**, a camada mais superficial do vírus. Por fora, ele fica idêntico ao da dengue. Essa estratégia permite criar unidades de cada um dos quatro subtipos da doença.

**4** O imunizante instiga as **células de defesa** a produzirem **anticorpos** capazes de neutralizar a ameaça. Isso serve de treinamento para os casos em que a dengue de verdade dá as caras.

**3** A vacina é aplicada na **região subcutânea da pele** e precisa de três doses para oferecer proteção. Elas são tomadas a cada seis meses. Ninguém sabe ao certo se há necessidade de injeções de reforço após alguns anos.

O produto da Sanofi é feito a partir do vírus atenuado da febre amarela, aquele que causou o maior zum-zum-zum no Rio de 1900 e bolinha. Após modificações em seu DNA, ele passa a ser reconhecido no organismo como um exemplar de dengue (*veja o infográfico à esquerda*). Uma das principais vantagens da fórmula é a proteção que ela confere contra os quatro subtipos virais — sim, é possível que a pessoa tenha a doença quatro vezes ao longo da vida. “A cada ano, há um tipo mais prevalente que ataca as pessoas”, explica a infectologista Carolina Lazari, do Fleury Medicina e Saúde.

Apesar dos avanços notáveis, a liberação iminente do produto ainda é motivo de bastante discussão entre os experts. Uma das principais críticas é o fato de sua eficácia ficar na casa dos 65%, considerada baixa perto de outros imunizantes, que ultrapassam com relativa facilidade os 95% de resguardo. “Essa não é a vacina dos sonhos, mas é melhor do que não ter nenhuma opção”, analisa Carolina.

A política realista do “é o que temos pra hoje” ganha defesa da própria Sanofi Pasteur. “A Organização Mundial da Saúde traçou o objetivo de reduzir em 50% o risco de mortalidade da dengue até 2020, e essa vacina ajudará a cumprir a meta”, argumenta Sheila. Há ainda o conceito de que a imunização, mesmo que imperfeita, traz benefícios para todas as pessoas, uma vez que reduz a quantidade de vírus circulando. “Quando você protege parte da população, ocorre uma queda nos reservatórios de dengue, o que diminui o risco de novas infecções”, concorda Carolina.

Outro ponto que merece ponderações é o esquema de vacinação em três etapas. Especialistas têm receio de que as pessoas tomem uma picada e se esqueçam ou desistam das outras duas doses. Foi o que aconteceu na campanha de imunização contra o vírus HPV em 2014, promovida pelo Ministério da Saúde para meninas de 11 a 13 anos. A primeira vacina foi aplicada em 99% do público-alvo.

Mas a segunda alcançou só 57% dentro do prazo estabelecido. Para evitar um panorama parecido, será necessária uma campanha pesada sobre a importância de completar o esquema vacinal em dois semestres.

### **Solução à brasileira**

Segundo o site ClinicalTrials.gov, do governo dos Estados Unidos, 82 pesquisas com novas vacinas para a dengue são testadas atualmente em seres humanos. Essa corrida é liderada com folga pela Sanofi, mas há competidores de peso, como outras farmacêuticas, empresas de biotecnologia, o Instituto Oswaldo Cruz (IOC), no Rio de Janeiro, e até mesmo o Exército americano. Em meio a tantas pretendentes, o Instituto Butantan, em São Paulo, ganha destaque e promete a sua versão do imunizante para os próximos dois ou três anos.

Recentemente, a fase 2 de estudos, em que são avaliadas a segurança, a eficácia e a dosagem correta, foi concluída com êxito. “Os participantes, que tinham entre 18 e 59 anos, conseguiram produzir os anticorpos necessários após uma única dose”, comemora o pediatra Alexander Precioso, diretor da Divisão de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância do instituto e um dos líderes da investigação na área de soluções antidengue.

Diferentemente do imunizante da Sanofi, que trabalha com partículas virais da febre amarela, a opção 100% nacional utiliza o próprio vírus atenuado da dengue, fabricado geneticamente em parceria com o Instituto Nacional de Saúde americano. “Eles são enfraquecidos a ponto de permitir que o organismo desenvolva uma resposta imunológica ante os quatro subtipos da doença”, diz Precioso. Os cientistas aguardam a liberação das agências governamentais para iniciar os estudos de fase 3, em que a vacina será testada em um grande número de voluntários. “Pretendemos imunizar 17 mil pessoas só no ano que vem”, prevê o estudioso do Butantan. ➤

## **CORRIDA PELA VACINA**

*Confira o status das principais candidatas*

### **SANOFI**

#### **EM APROVAÇÃO**

Passou por todas as etapas. Espera o ok final da Anvisa.

### **INSTITUTO BUTANTAN**

#### **FASE FINAL**

Vai começar as pesquisas definitivas em poucos meses.

### **TAKEDA**

#### **FASE FINAL**

Iniciará testes com milhares de voluntários em 2016.

### **GSK E IOC**

#### **FASE INICIAL**

Em ratos, a vacina teve uma eficácia próxima a 100%.

### **MERCK/MSD**

#### **FASE INICIAL**

Possui dois produtos em estágio preliminar de investigação.

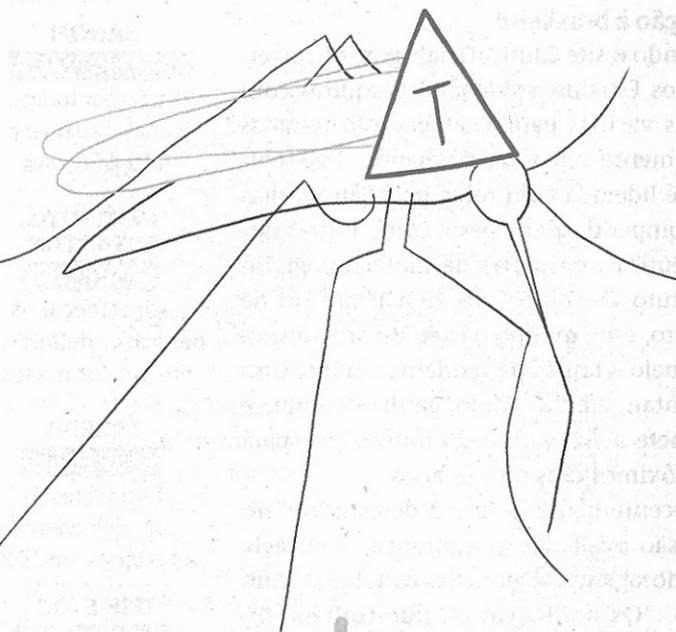
### **OUTROS**

#### **VÁRIAS FASES**

Instituições como o Exército americano e hospitais asiáticos também subsidiam pesquisas na área.

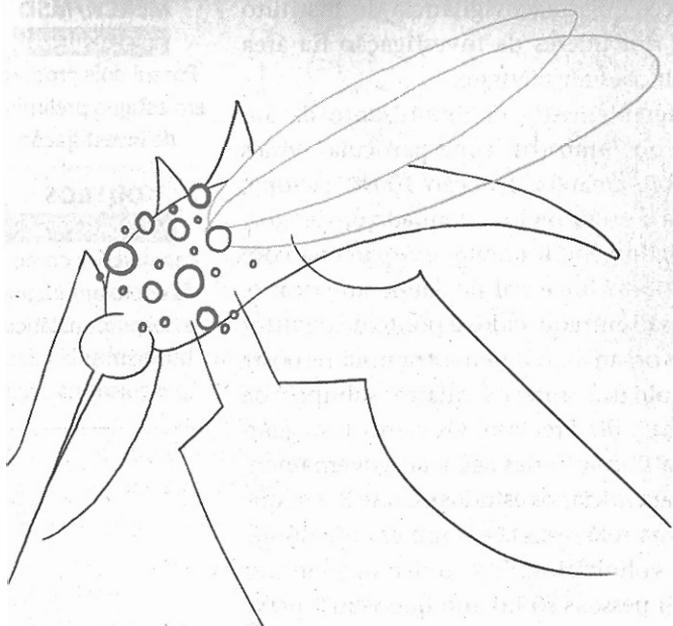
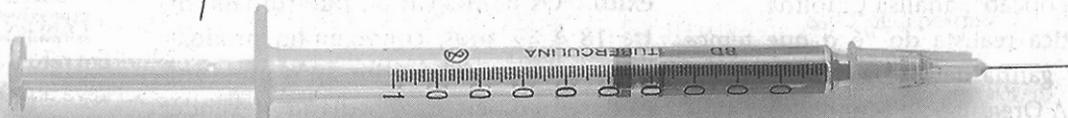
# GUERRILHA URBANA

Duas estratégias criativas são testadas para acabar com o mosquito nas cidades



## BICHO TRANSGÊNICO

Uma espécie geneticamente modificada do *Aedes aegypti* foi desenvolvida na Universidade de Oxford, na Inglaterra. Os machos criados em laboratório são selecionados e soltos numa região. Eles copulam com as fêmeas da natureza, mas os filhotes nascem franzinos e morrem logo nos primeiros dias. O segredo está na alteração de genes que enfraquecem a espécie. “Para aumentar a chance de a fêmea ser copulada por um transgênico, precisamos colocar 100 insetos novos para cada dez machos normais”, estima a bióloga Margareth Capurro, do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, que estuda a aplicação do esquema nos municípios baianos de Jacobina e Juazeiro.



## FORCINHA DAS BACTÉRIAS

Estudiosos da Universidade Monash, na Austrália, viram que a bactéria *Wolbachia pipientis* bloqueia a transmissão da dengue se está presente no corpo do *Aedes*. Eles implantaram o micro-organismo e liberaram os mosquitos em duas cidades. Após um mês, toda a população do vetor estava infectada. Na Universidade Estadual Paulista, em Rio Claro, a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é a base de uma substância que serve como repelente na pele, além de matar a larva e o bicho adulto. “Os primeiros testes foram animadores, mas nosso desafio é baratear o processo de fabricação”, conta o parasitologista Claudio José Von Zuben, um dos responsáveis pela invenção.

Outro concorrente à vacina vem lá do Oriente. A farmacêutica japonesa Takeda anunciou, durante um importante congresso médico da área, que seu antivírus teve uma boa taxa de eficácia em um grupo de 148 indivíduos. “Nós empregamos o vírus atenuado do tipo 2 e manipulamos seu genoma para que ele ganhe também as características dos tipos 1, 3 e 4”, descreve o infectologista Pedro Garbes, diretor médico regional da Takeda. Os testes com mais gente estão programados para 2016.

Há outros imunizantes em investigação, mas eles se encontram numa fase preliminar de pesquisa, o que significa que as conclusões sobre o seu potencial demorarão certo tempo. Muitos consideram essa força-tarefa global extremamente bem-vinda. “Quando várias frentes trabalham para tentar controlar uma doença, sobe a possibilidade de bons resultados serem alcançados rapidamente”, raciocina a médica Marta Heloísa Lopes, da Sociedade Brasileira de Infectologia. “E o mais interessante é saber que vários desses estudos são conduzidos no Brasil”, elogia.

### A caça ao mosquito continua

Por mais que às vacinas representem um marco importante na luta contra a infecção, os especialistas não acreditam que ela será a solução final para a dengue. “Não devemos arrefecer em nenhuma das medidas tradicionais contra o vetor, o mosquito *Aedes aegypti*”, afirma Marcos Boulos, professor titular de moléstias infecciosas e parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As atitudes envolvem eliminar os pontos em que o inseto deposita seus ovos e as larvas se desenvolvem. Vale retirar os pratinhos das plantas, virar as garrafas no quintal, não descuidar dos pneus... Todo cuidado é pouco: até uma tampinha de garrafa cheia d'água pode servir de criadouro para o inseto.

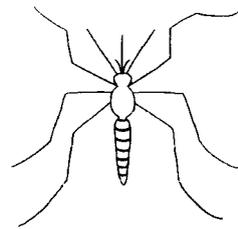
Na hora da faxina, não se esqueça de lavar bem — com bucha e sabão — os objetos que possam ter ovinhos do *Aedes*. “Eles

sobrevivem por até 400 dias sem água e eclodem quando estão novamente num ambiente úmido”, avisa Sheila. É importante conversar com os vizinhos e cobrar da prefeitura a limpeza de terrenos baldios, por exemplo. Se mesmo com toda a prevenção o mosquito escolher você, é preciso ficar atento e, ao menor sinal de febre, dores no corpo e sangramento, correr para o hospital.

Um fenômeno que preocupa especialistas é a recente adaptação que o inseto sofreu para conseguir sobreviver nas grandes cidades. Antes, ele escolhia o momento certo para atacar: no início da manhã e no final da tarde. Agora, a fêmea — é só ela que suga o nosso sangue — pica a qualquer hora do dia. Há algum tempo, o inseto só colocava seus ovos em água limpa. Mas algo aconteceu e eles não ligam mais se o líquido estiver poluído. Temperaturas mais baixas tampouco são um impedimento para sua reprodução. “Se, no passado, os casos da doença começavam a partir de dezembro, hoje os picos iniciam em outubro”, compara Carolina.

Assim como transmitia a febre amarela urbana no Brasil do início do século 20, o *Aedes aegypti* tem a capacidade de inocular outros vírus no nosso corpo. É o caso do chikungunya e do zika, que recentemente desembarcaram por aqui. O ano de 2015 soma 14 mil casos da febre chikungunya. As contaminações pelo zika, por sua vez, ainda são consideradas mais brandas.

Mas o Ministério da Saúde ligou o alerta vermelho ao perceber o aumento nos casos de microcefalia em recém-nascidos nas regiões com mais registros da presença desse vírus. Existe uma grande probabilidade de que o agente infeccioso esteja por trás dessa condição rara, caracterizada por um crânio de menor tamanho na hora do nascimento. “Isso só reforça a necessidade de focarmos a nossa atenção no elo que une essas três doenças, o mosquito”, frisa Boulos. Sem a atitude consciente de cada cidadão, não há vacina que baste para resolver de vez qualquer epidemia. ●



### UM MOSQUITO, VÁRIAS AMEAÇAS

O *Aedes* transmite outras infecções

#### CHIKUNGUNYA

Esse vírus chegou ao país em 2014. Causa febre, dores nas articulações e manchas na pele, mas sua mortalidade, ufa, é baixa.

#### ZIKA

Os sintomas são dor, febre, diarreia e conjuntivite. Há suspeitas de que o vírus provoque danos neurológicos em recém-nascidos.

#### OUTROS VÍRUS

O *Aedes aegypti* e seus parentes estão por trás da febre do Nilo e da febre de Mayaro, que não atingem o Brasil. O inseto também passa para humanos a febre amarela urbana, erradicada no nosso país desde o começo do século passado.