



# A promessa de neutralizar o vírus

Instituto Butantan fará ensaios clínicos de vacina contra a dengue desenvolvida nos Estados Unidos

FABRÍCIO MARQUES

O Instituto Butantan começa a fazer em 2008 os ensaios clínicos de uma vacina contra a dengue, cuja eficácia será conhecida até 2010. O produto vem sendo desenvolvido há sete anos pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), um dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH, na sigla em inglês) dos Estados Unidos, e está pronto para ser avaliado em seres humanos. Experiências feitas com macacos sugerem 100% de eficiência contra os quatro tipos de vírus que causam a dengue. A tecnologia é muito semelhante à utilizada nas vacinas de raiva e rotavírus, também produzidas pelo Instituto Butantan, nas quais o material genético do vírus é modificado e a versão atenuada do agente infeccioso permanece capaz de estimular a produção de anticorpos, mas não de causar a doença nem de ser transmitida pela fêmea do mosquito *Aedes aegypti*.

Numa primeira fase, que deve durar cerca de dois meses, a vacina será aplicada em cerca de 30 adultos para avaliar se representa algum perigo à saúde humana. O antígeno já teve sua segurança assegurada nos Estados Unidos – mas a repetição dessa análise no país é uma exigência de legislação sanitária brasileira. As fases 2 e 3, em que a eficácia da vacina vai ser efetivamente avaliada, contarão com um número bem maior de voluntários, distribuídos por municípios onde há grande incidência da moléstia. Várias instituições participarão do esforço, como a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), por meio do Instituto da Criança, o Hospital Universitário da USP e a Faculdade de Medicina da Santa Casa, além do Instituto Adolfo Lutz, encarregado dos ensaios laboratoriais.

Embora a dengue não represente hoje uma ameaça à população norte-americana, a pesquisa de uma vacina mobilizou as autoridades sanitárias dos Estados Unidos, preocupadas com o contágio de cidadãos que viajam ao exterior e de soldados em missões em outros países. Além do NIAID, outras duas vacinas contra a moléstia estão sendo testadas pelo Centro de Pesquisas Médicas da Marinha dos Estados

Unidos e pelo Centro Médico Walter Reed, instituição de pesquisa do Exército dos Estados Unidos – que também investe pesadamente em investigações de vacinas e terapias contra a malária, outro pesadelo dos militares. Pelo menos três outros imunizantes vêm sendo desenvolvidos na Universidade Mahidol, da Tailândia, e pelas empresas de biotecnologia norte-americanas Acambis e Hawaii Biotech.

**Rotavírus** - Na ausência de vítimas em seu território, era natural que o NIAID buscasse parcerias com países atingidos pela doença para testar sua vacina. A escolha do Butantan se deveu, em boa medida, a sua notável experiência neste campo. “Trata-se do reconhecimento de nossa competência para desenvolver a tecnologia de produção e construir fábricas comparáveis às melhores do mundo”, diz Isaias Raw, presidente da Fundação Butantan e responsável técnico-científico por seu Centro de Biotecnologia. O Instituto Butantan é credenciado pelo Unicef e pela Organização Pan-americana de Saúde (Opas) como fornecedor de vacinas para países em desenvolvimento. O acordo com os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos repete os termos de uma parceria celebrada no ano passado para testes e produção de um antígeno contra o rotavírus, que já está disponível e é fabricado em escala industrial pelo Butantan. “É na esteira do Butantan que Índia e China irão produzir a mesma vacina de rotavírus, que tem um custo menor e uma eficiência maior do que as importadas”, afirma Raw.

A preparação dos ensaios clínicos no Brasil, que deverá ser financiada pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), terá a ajuda de epidemiologistas da Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI), com sede na Coreia do Sul. A instituição é financiada pela Fundação Bill & Melinda Gates, que doou US\$ 55 milhões para acelerar o desenvolvimento de várias vacinas contra a dengue. A missão da PDVI ao Brasil que celebrou a parceria com o Butantan foi chefiada por Donald Francis, pesquisador conhecido por combater a Aids, o sarampo e o ebola na África. “Estamos falando há umas três décadas

que uma vacina contra a dengue deverá estar disponível nos próximos dez anos. Agora finalmente parece que isso vai tornar-se realidade”, disse à revista *Science* Duane Gubler, especialista em dengue da Universidade do Havaí, Manoa, em Honolulu, que pertence ao painel de consultores da PDVI.

A vacina testada no Brasil será tetravalente, capaz de imunizar contra quatro sorotipos da dengue: 1, 2, 3 e 4. Chegar a um produto desse tipo foi uma tarefa que durou mais de 50 anos. Até os anos 1990, os testes feitos com vacinas de vírus atenuados enfrentaram obstáculos severos. Duas dessas iniciativas obtiveram sucesso contra os subtipos 1, 2 e 4, mas naufragaram na tentativa de acoplar o vírus 3: os voluntários acabaram pegando a doença, em vez de ganhar imunidade contra ela. O advento da manipulação genética do vírus permitiu que os pesquisadores modulassem melhor a resposta imunológica do organismo às quatro cepas do agente infeccioso. Outro desafio para a vacina antidengue era garantir que ela não provocasse a chamada dengue hemorrágica, que pode levar à morte. Noventa por cento dos casos de dengue hemorrágica ocorrem em indivíduos que já haviam contraído um subtipo da doença e se recontaminam com outro subtipo. O grande temor era que o antígeno, uma vez aplicado a pessoas que já tivessem tido a doença, causasse uma resposta exagerada que levasse ao choque hemorrágico. No caso da vacina a ser testada no Brasil, esse risco não existe. Segundo Isaias Raw, dados do NIH mostram que a imunização não produz o mesmo efeito do contágio com vírus selvagens.

Caso a eficácia da vacina seja comprovada num horizonte de dois ou três anos, como espera Isaias Raw, já está acertado com o NIH que o Butantan será autorizado a produzi-la para toda a América Latina. O poder público participará desse esforço, financiando a criação de fábrica no terreno do Butantan. O governo do estado de São Paulo será responsável pela construção e o Ministério da Saúde já concordou em fornecer os equipamentos, numa estratégia semelhante à realizada na produção de vacina contra a gripe. ■

