

Enfim, no braço dos brasileiros

Aprovada pela Anvisa, vacina contra a dengue do Instituto Butantan chega primeiro aos profissionais da atenção primária à saúde

RICARDO ZORZETTO

A partir deste mês, médicos, enfermeiros, agentes comunitários e outros profissionais que integram as equipes de atenção primária à saúde e atuam no enfrentamento de arboviroses no país começam a receber o imunizante contra a dengue desenvolvido pelo Instituto Butantan, de São Paulo. A vacina, registrada com o nome de Butantan-DV, é a primeira disponível em dose única, formulada para proteger contra os quatro sorotipos do vírus causador da enfermidade – dois outros imunizantes aprovados e comercializados no Brasil são importados e administrados em duas ou três aplicações. Até o final de janeiro, o Butantan deve fornecer ao Ministério da Saúde 1,3 milhão de doses que já estão prontas e começaram a ser fabricadas ainda durante os testes de eficácia em seres humanos.

“A vacinação já começa com a produção do Butantan, que vai disponibilizar volume suficiente para iniciarmos a imunização dos profissionais da atenção primária em todo o país”, anunciou o ministro da Saúde, Alexandre Padilha, em visita à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp), no interior de São Paulo. Ele se referia às pessoas que atuam nas unidades básicas de saúde e em visitas domiciliares às famílias. “A atenção primária é a porta de entrada para os casos de dengue, por isso é fundamental proteger o mais rápido possível esses profissionais”, completou.



Frascos da Butantan-DV, a vacina em dose única contra a dengue desenvolvida no Brasil

A estratégia de aplicação da Butantan-DV foi definida por especialistas do Programa Nacional de Imunizações (PNI) no início de dezembro e comunicada pelo ministro no dia 9, um dia depois de a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicar o registro do imunizante.

“É uma forma inteligente de usar o número de doses disponíveis”, comentou o médico e virologista Maurício Lacerda Nogueira, da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp). Ele coordenou um dos 16 centros nos quais a Butantan-DV foi administrada a voluntários na avaliação da eficácia e conversou com *Pesquisa FAPESP* após a decisão do PNI. “A aplicação de pouco mais de 1 milhão de doses, se fosse diluída em toda a população elegível no país, não produziria um efeito relevante em termos de saúde pública. Focar em um grupo específico cria a oportunidade de gerar um impacto interessante já no primeiro momento”, contou.

Ainda na visita a Botucatu, Padilha revelou que a cidade paulista de 145 mil habitantes, entre outras localidades a serem definidas, deve participar de um estudo para avaliar em condições de mundo real o desempenho da vacina brasileira contra a dengue. A ideia é imunizar de 40% a 50% das pessoas com idade entre 12 e 59 anos já no início de 2026, antes do pico de transmissão da dengue. Em seguida, equipes do ministério, em parceria com pesquisadores da FMB-Unesp, devem comparar as taxas de infecção e adoecimento da população que recebeu a vacina com as da que não foi imunizada. O teste pode antecipar

o que deve ocorrer assim que o imunizante estiver disponível para toda a população.

A fabricação em massa da Butantan-DV será feita também por uma empresa chinesa, a WuXi Vaccines, para quem o Butantan licenciou a produção a fim de aumentar a escala rapidamente. A previsão é que 25 milhões de doses estejam disponíveis em 2026 e outros 35 milhões no ano seguinte. Com a distribuição dessas doses, a vacinação começará pelos adultos mais velhos, inicialmente com 59 anos, e será gradualmente expandida para as demais faixas etárias até chegar ao público de 15 anos de idade, segundo o ministério.

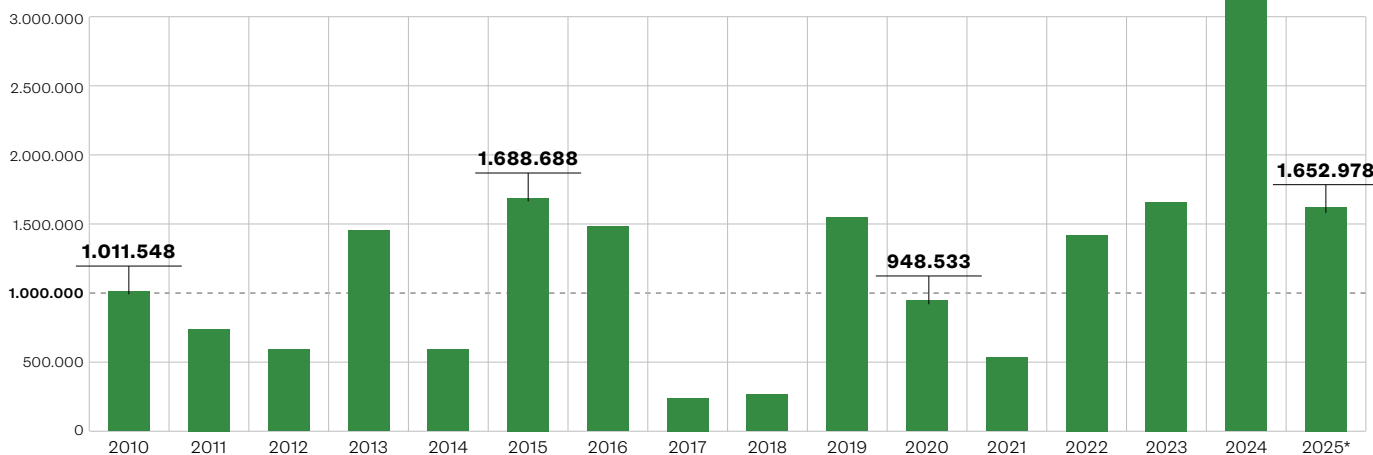
“Apenas quando uma proporção significativa dos brasileiros tiver sido imunizada, vamos conhecer o impacto real da vacina no âmbito da saúde pública. Isso deve ocorrer somente daqui a dois ou três anos”, relatou Nogueira.

A Butantan-DV é uma vacina produzida com vírus atenuado, que conserva a capacidade de se multiplicar, mas perde a de causar a doença. Ela foi desenvolvida a partir de um trabalho inicial do grupo do microbiologista Stephen Whitehead, dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH).

No Laboratório de Doenças Infecciosas dos NIH, Whitehead e colaboradores conseguiram reduzir a capacidade de o vírus da dengue causar doença eliminando um pequeno trecho de seu material genético. Funcionou para os sorotipos 1, 3 e 4, mas não para o 2. Os pesquisadores, então, criaram um vírus híbrido, que contém a parte interna do vírus tipo 4 (DENV-4)

Ocorrências em grande escala

Nove anos registraram epidemias com mais de 1 milhão de casos desde 2010



FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE

* Dados até a 49ª semana epidemiológica

e a externa do DENV-2. Os quatro componentes foram depois misturados em uma formulação contra a dengue.

O protótipo vacinal criado pela equipe de Whitehead foi licenciado há pouco mais de uma década para o Instituto Butantan, que realizou o desenvolvimento completo do produto e obteve a exclusividade de comercialização no Brasil e nos demais países da América Latina. “Os NIH haviam fornecido o protótipo vacinal e, no Butantan, fizemos todo o desenvolvimento do produto vacinal, liofilizado e seguindo boas práticas laboratoriais”, lembrou o imunologista Jorge Kalil, da Universidade de São Paulo (USP), que dirigiu o instituto de 2011 a 2017, em entrevista a *Pesquisa FAPESP* em 2023 (ver *Pesquisa FAPESP* nº 324). “A versão fornecida pelos NIH precisava ser mantida à temperatura de 80 graus Celsius negativos, o que exige freezers especiais e dificultaria a distribuição. A equipe de desenvolvimento do Butantan conseguiu aumentar a capacidade de produzir o vírus, melhorar sua purificação e liofilizar o composto [transformar em pó, mais estável à temperatura ambiente], sem que perdesse a capacidade de despertar a produção de anticorpos”, afirma.

Os dados mais recentes de eficácia da Butantan-DV mostram que, cinco anos após a administração de uma única dose de 0,5 mililitro (mL), o imunizante mantém um efeito protetor elevado. Ele evitou 74,7% dos casos de dengue e 91,6% dos de dengue grave (antiga dengue hemorrágica), aquela que progride para um quadro de dor abdominal intensa, vômitos persistentes, dificuldade para respirar e acúmulo de líquidos no abdômen ou no tórax.

“Isso significa que, cinco anos depois de receber a vacina, 74,7% das pessoas que foram infectadas não desenvolveram viremia [disseminação do vírus] nem apresentaram sintomas da doença. Entre os 25,3% que apresentaram sintomas, 91,6% não desenvolveram a forma grave”, explicou o infectologista Esper Kallás, diretor do Butantan, no final de novembro, quando foi noticiada a aprovação pela Anvisa. Ele foi o investigador principal dos estudos de fase 2 e 3, quando ainda estava na Faculdade de Medicina da USP e, na apresentação de novembro, lembrou que a ideia de trazer o desenvolvimento dessa vacina para o Butantan havia sido do bioquímico Isaias Raw (1927-2022), ex-diretor do instituto.

A Butantan-DV também apresentou uma proteção excepcional contra a hospitalização. Nenhuma das pessoas vacinadas que foram infectadas e desenvolveram sintomas precisou ser internada.



Técnica do Butantan inspeciona o imunizante durante a produção

“Todas as hospitalizações ocorreram no grupo que tinha recebido placebo”, afirmou Kallás. Na ocasião, o diretor do Butantan contou que esses resultados haviam sido apresentados no Encontro Anual da Sociedade Americana de Medicina Tropical e Higiene (ASTMH), em novembro no Canadá, e foram aceitos para serem publicados em uma das próximas edições da revista *Nature Medicine*. Dois trabalhos anteriores já haviam registrado o desempenho da Butantan-DV 2 anos e 3,7 anos após a administração (ver *Pesquisa FAPESP* nº 343).

O desenvolvimento da Butantan-DV contou com investimento da FAPESP, da Fundação Butantan, do Ministério da Saúde, do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e, mais recentemente, de uma parceria com o laboratório Merck Sharp & Dohme (MSD). Ela foi testada ao longo de quase uma década em um ensaio clínico de fase 3, que envolveu 10.259 voluntários vacinados em 16 centros de diferentes regiões do país. Outros 5.976 receberam placebo (composto inócuo).

Os quatro sorotipos da dengue já foram encontrados no país e, desde os anos 1980, provocam surtos e epidemias. De 2010 para cá, o total de casos por ano superou a marca de 1 milhão ao menos nove vezes. O recorde foi em 2024, quando houve 6,6 milhões de casos suspeitos e 6,3 mil mortes. Em 2025, até o início de dezembro, esses números eram, respectivamente, 1,6 milhão e 1,7 mil (ver gráfico na página 61).

Enquanto não ocorre a distribuição ampla da Butantan-DV, a saída para controlar a dengue é combater o mosquito. Hoje está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) a vacina Qdenga, da empresa farmacêutica Takeda, para crianças e adolescentes na faixa dos 10 aos 14 anos. Segundo o Ministério da Saúde, 7,4 milhões de doses da Qdenga já foram aplicadas nesse público nos últimos anos e 18 milhões deverão estar disponíveis até 2027. ●

A origem do supermosquito

Nas Américas, *Aedes aegypti* tornou-se especialista em se alimentar de sangue humano e ganhou resistência a inseticidas

RICARDO ZORZETTO

O mosquito *Aedes aegypti* é um transmissor de vírus bem-sucedido. Ele se adaptou às cidades e se espalhou pelas zonas tropical e subtropical de todo o planeta. Hoje, 4 bilhões de pessoas vivem em áreas onde existe *A. aegypti* e correm o risco de serem infectadas por um dos vírus que ele transmite, como o da dengue, da febre amarela, da zika e da chikungunya.

Há tempos, especialistas em insetos tentam descobrir quando e como surgiram as adaptações que permitiram *Aedes* se tornar tão cosmopolita. Respostas recentes foram publicadas em setembro na *Science*. Elas indicam que o mosquito, de certo modo, contou com a colaboração humana.

No trabalho, do qual participaram dois pesquisadores brasileiros, a equipe do entomologista norte-americano Jacob E. Crawford, do Google LLC, sequenciou o genoma de 1.206 mosquitos capturados em 73 locais do mundo e retracou a história evolutiva do inseto.

A primeira conclusão é que o mosquito não é originário da África continental. Ele surgiu em ilhas no sudoeste do oceano Índico 7 milhões de anos atrás e só alcançou o continente africano há 85 mil anos. Era um inseto de coloração mais escura, que colocava os ovos em ocos de árvores e se alimentava do sangue de animais. Os pesquisadores classificaram essa variedade como sendo a subespécie *Aedes aegypti formosus*.

Por dezenas de milhares de anos, essa variedade espalhou-se pelo continente africano até que mudanças ambientais favoreceram o surgimento de outra, mais adaptada a conviver com os agrupamentos humanos. Com o clima mais quente e seco, há 5 mil anos, na porção ocidental do Sahel, sobreviveram as populações adaptadas a colocar ovos em cisternas e recipientes de água mantidos perto das habitações e a se alimentar de sangue humano. Dali, elas se espalharam pela costa oeste da África e, a partir do século XVI, chegaram às Américas por meio do tráfico de africanos escravizados. Os pes-

quisadores chamaram essa variedade de proto *Aedes aegypti aegypti* (proto *Aaa*).

O mosquito trazido ao continente americano já acumulava diferenças comportamentais e genéticas em relação a *A. a. formosus*, ainda hoje encontrado na África. “As populações de proto *Aaa* eram geneticamente menos diversas do que as de *A. a. formosus*”, conta o entomologista Luciano Cosme, da Universidade da Califórnia em Riverside, nos Estados Unidos, um dos autores brasileiros do estudo.

Em 200 ou 300 anos, do proto *Aaa* emergiu em solo americano uma versão mais invasiva, adaptada a se alimentar de sangue humano, a viver em áreas urbanas e a transmitir vírus. É o mosquito *Aedes aegypti aegypti*, que se espalhou pelas Américas. “Nos séculos XVIII e XIX, o comércio internacional exportou essa variedade para a Europa e a Ásia”, explica o entomologista Ademir Martins, da Fundação Oswaldo Cruz, coautor da pesquisa.

Após a Segunda Guerra Mundial, *Aedes aegypti aegypti* foi extinto em boa parte das Américas, inclusive no Brasil, pelo uso de inseticidas. Na década de 1960, porém, foi reintroduzido a partir dos Estados Unidos e do Caribe. Essa variedade, resistente a inseticidas, retornou para a África. ●

O artigo científico consultado para esta reportagem está listado na versão on-line.

