

Vacina contra a dengue: uma luz no final do túnel?

Dengue vaccine: a light at the end of the tunnel?

Luiz Jacintho da Silva

Diretor, Dengue Vaccine Initiative, International Vaccine Institute, Seul, Republica da Coreia

As duas doenças transmitidas por vetor mais importantes ainda esperam uma vacina. Ao que tudo indica, essa espera está próxima a terminar.

A malária, doença para a qual existem diversas formas de controle, desde medicamentos até controle do vetor, passando por mosquiteiros impregnados com inseticida, conta com uma vacina já em fase III de estudos clínicos, a vacina RTS,S, desenvolvida pelo laboratório Glaxo Smith Kline com apoio da Fundação Bill e Melinda Gates.

Quanto à dengue, há diferentes vacinas em diferentes estágios de desenvolvimento. A que se encontra em fase mais avançada é a do laboratório Sanofi-Pasteur, desenvolvida inicialmente pela empresa de biotecnologia Acambis. Trata-se de uma quimera viral, com o vírus da vacina de febre amarela como plataforma ou “backbone”. Do vírus vacinal da febre amarela há a substituição dos genes responsáveis pelas proteínas pré M e E,

reconhecidamente sítios de ligação de anticorpos neutralizantes. É uma vacina tetravalente, abrangendo os quatro vírus da dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4).

Outras vacinas candidatas se encontram em diferentes fases de desenvolvimento clínico e pré-clínico, conforme o (Quadro 1).

A busca por uma vacina contra a dengue é antiga, já na década de 1930 havia estudos com esse fim. Essa busca ganhou ímpeto ao longo da II Guerra Mundial, quando a dengue se disseminou pelas ilhas do Pacífico. Albert Sabin, logo após a guerra desenvolveu uma vacina de vírus atenuado, propagado em cérebro de camundongo recém-nascido.

A vacina Sabin foi desenvolvida com apenas dois sorotipos (DEN-1 e DEN-2), os demais (DEN-3 e DEN-4) ainda não eram conhecidos, não obstante estarem em circulação.

Quadro I.- Síntese do estado de desenvolvimento de vacinas contra a dengue

Quimérica	Febre amarela vacinal/dengue (Sanofi-Pasteur) –fase III
	Dengue/Dengue (Inviragen) – fase II
Recombinante (MSD) – deverá refazer fase I	
Vírus atenuado geneticamente (NIH) – fase I com as cepas propagadas nos EUA (Butantã e VaBiotech - Vietnã)	
Inativada (GSK / FIOCRUZ)	
DNA	
Vetor viral	

Vários grupos de pesquisa tentaram desenvolver vacinas de vírus atenuados, no entanto, essa abordagem foi posta de lado no final do século 20, uma vez que foi impossível se conseguir uma formulação estável com os quatro sorotipos. A imposição de que as vacinas de dengue devem ser necessariamente tetravalentes deriva da constatação de que dengue grave poderia ser induzido por infecção heterotípica anterior – conhecido como ADE, *antibody disease enhancement*, indução de doença por anticorpos – daí que desde a década de 1970, todas as vacinas candidatas são tetravalentes.

O crescimento do número de casos de dengue, a maior frequência de epidemias e a disseminação da doença atraíram o interesse dos grandes produtores de vacinas, de modo que hoje temos várias plataformas em desenvolvimento, porém apenas uma já em fase III de ensaios clínicos – a vacina de vírus quimérico febre amarela vacinal e dengue do laboratório Sanofi-Pasteur.

Essa vacina apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade. Os dados de eficácia serão tornados públicos na segunda metade deste ano, 2012.

Dispor de uma vacina eficaz e segura contra a dengue é apenas uma parte da solução do problema. A Organização Mundial da Saúde estima em 2,5 bilhões o número de pessoas potencialmente expostas à dengue, vacinar uma parte apenas dessa população demandará uma quantidade imensa de doses da vacina, ainda mais que a vacina quimérica demanda três doses com intervalo de seis meses entre cada uma, um verdadeiro pesadelo logístico.

Modelos matemáticos desenvolvidos recentemente mostram que o controle da doença somente será alcançado com a vacinação de diferentes faixas etárias; a mera introdução da vacina na coorte de crianças com dois anos, por exemplo, levaria anos para o efetivo controle da transmissão.

É chegada a hora, portanto, de nos preocuparmos com a otimização do processo de introdução da vacina em diferentes países, uma vez que é evidente que não haverá vacina suficiente para uma vacinação em massa, pelo menos nos primeiros anos de produção.

O Ministério da Saúde do Brasil, em conjunto com o Dengue Vaccine Initiative já se engajou no processo de desenvolver um plano geral para a introdução da vacina. Outros países estarão sendo convidados a também adotarem planos de introdução, de modo a otimizar o controle da transmissão.

Espera-se que, dentro de mais alguns anos, outras vacinas estarão disponíveis, suplementando a quimérica. O Brasil tem dois centros com desenvolvimento da vacina de dengue, o Instituto Butantan, em São Paulo e a FIOCRUZ / Biomanguinhos, no Rio de Janeiro.

Outro desafio será o de manter as atividades de controle do vetor, não permitindo que essas sofram solução de continuidade apenas por haver uma alternativa vacinal. As abordagens, vacina e controle do vetor, devem agir complementarmente.

Independente dos problemas ainda pela frente, as perspectivas para o controle da dengue nesta segunda década do século 21 são significativamente melhores do que as existentes no século anterior.

LEITURAE FONTES RECOMENDADAS

1. Collier BA, Clements DE. Dengue vaccines: progress and challenges. *Curr Opin Immunol.* 2011; 23(3):391-8.
2. Danko JR, Beckett CG, Porter KR. Development of dengue DNA vaccines. *Vaccine.* 2011;29(42):7261-6.
3. Dengue Vaccine Initiative [homepage na internet]. c2012. Disponível em: <http://www.denguevaccines.org/>.
4. Johansson MA, Hombach J, Cummings DA. Models of the impact of dengue vaccines: a review of current research and potential approaches. *Vaccine.* 2011;29(35):5860-8.
5. Miller N. Recent progress in dengue vaccine research and development. *Curr Opin Mol Ther.* 2010;12(1):31-8.
6. Murphy BR, Whitehead SS. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:587-619.
7. Schmitz J, Roehrig J, Barrett A, Hombach J. Next generation dengue vaccines: a review of candidates in preclinical development. *Vaccine.* 2011;29(42):7276-84.
8. Thomas SJ, Endy TP. Critical issues in dengue vaccine development. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(5):442-50.
9. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine.* 2011;29(42):7221-8.

Correspondência/Correspondence to:

Luiz Jacintho da Silva
1201 City Park Building 103
63-389
3-Ga
Hangang Ro - Yongsan-Gu
140-013
Seul, República da Coréia
E-mail: ljsilva@ivi.int