As incógnitas do dengue

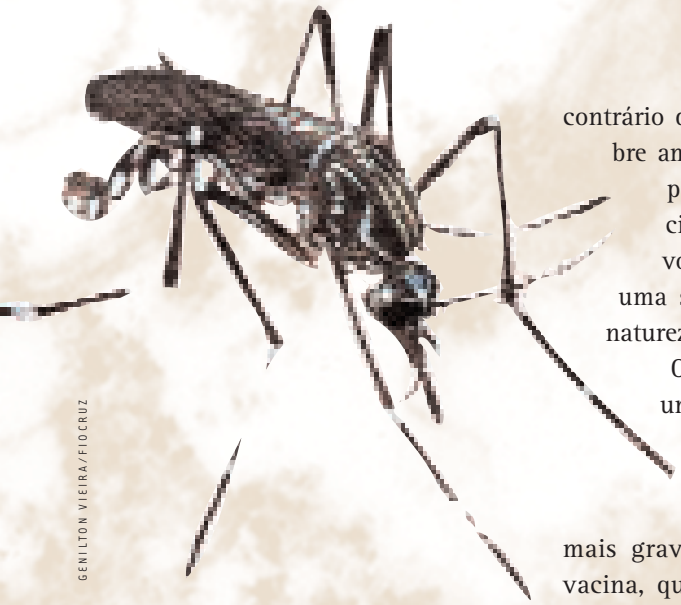
POR QUE AINDA NÃO SE CONSEGUIU UMA VACINA CONTRA A DOENÇA QUE, SÓ NO BRASIL, JÁ FEZ MAIS DE 3 MILHÕES DE VÍTIMAS?

Diante da gravidade da situação do dengue no mundo e da existência de vacina para a febre amarela, cujo vírus é da mesma família, freqüentemente surge a pergunta: por que ainda não se conseguiu uma vacina contra o dengue?

Em primeiro lugar, deve-se considerar que existem quatro tipos de vírus capazes de produzir a doença e não há uma imunidade cruzada entre eles. Ou seja, é necessário preparar uma vacina tetravalente, um produto que seja ajustado para produzir imunidade contra cada um dos quatro tipos.

As informações que faltam nessa área provavelmente virão dos esforços de pesquisa em epidemiologia molecular, isto é, do conhecimento da estrutura genômica das amostras de vírus circulantes. Os quatro tipos de vírus dengue (Den-1, Den-2, Den-3 e Den-4, dos quais só o último ainda não foi encontrado no Brasil) se distribuem nos chamados genótipos. Ao longo dos anos, vão ocorrendo modificações no genoma do vírus, as quais podem ou não gerar modificações em suas proteínas. Quando geram, tem-se um novo genótipo. Há substanciais diferenças entre os genótipos conhecidos no que se refere à virulência (capacidade patogênica) para os hospedeiros.

Assim, por exemplo, circulam nas Américas dois genótipos do tipo 2. Um deles é denominado Porto Rico, restrito a poucos países e tem menor virulência, ao passo que a amostra Jamaica, responsável



GENILTON VIEIRA/FIOCRUZ

pela primeira epidemia de dengue hemorrágico em Cuba, em 1981, espalhou-se por todo o continente.

A amostra de tipo 3 circulante nas Américas é de origem asiática. Foi reintroduzida na Nicarágua em 1994 e está presente em grande número de países das Américas, causando evoluções clínicas de maior gravidade. Por isso, é essencial que amostras de dengue sejam continuamente estudadas visando identificar o impacto do vírus sobre a população e o entendimento dos fatores que determinam a maior virulência.

Além das incógnitas sobre o vírus, não existe nenhum animal que reproduza os sintomas clínicos semelhantes à doença humana. Falta, assim, um animal de experimentação para o teste das vacinas, ao contrário do que ocorre com a febre amarela. Isso exige que os produtos candidatos à vacina sejam testados em voluntários humanos, com uma série de implicações de natureza operacional e ética.

Outra dificuldade é que uma segunda infecção por dengue, com um tipo diferente da primeira infecção, tende a ser mais grave. Com o uso de uma vacina, que incluiria amostras de menor virulência, não se pode prever se os anticorpos por ela gerados permanecerão por longo tempo e se eles serão capazes de proteger a pessoa vacinada adequadamente. Ou se, eventualmente, serão responsáveis pelo agravamento de infecções que ocorram anos depois da imunização, quando os anticorpos estiverem em níveis muito baixos.

Apesar das dificuldades, vários produtos candidatos à vacina vêm sendo desenvolvidos, tanto por métodos tradicionais, pela passagem sucessiva dos vírus em células de cultura, o que induz a uma diminuição gradativa da virulência, como por técnicas de biologia molecular, como a expressão de fragmentos dos vírus em diversos vetores. Mas, de fato, não há previsão de quando uma vacina para o dengue será disponível para uso em ampla escala.

A ciência tem aberto outras frentes de batalha contra a doença, que no Brasil se instalou no início da década de 80 e, desde então, atingiu mais de 3 milhões de pessoas. Um campo de estudo de crescente importância é a análise da resposta imunológica do hospedeiro, considerando que a infecção e sua evolução mais ou menos favorável dependem também da formação de fatores do sistema imunológico, os quais são responsáveis pela perda de plasma dos vasos para o meio interno. O quadro clínico pode evoluir em poucas horas para o dengue hemorrágico e a síndrome do choque por dengue, caso o paciente não seja medicado a tempo. Na resposta imunológica do hospedeiro, podem se esconder informações úteis tanto para o desenvolvimento da vacina como o de novos medicamentos para tratar os doentes.

Falta também conhecer mais a genética e a biologia do mosquito vetor, o *Aedes aegypti*. Atualmente é reconhecida, entre as múltiplas raças e sub-raças do mosquito, uma grande variação na capacidade de transmitir o vírus do dengue, mesmo em nosso país. Esses estudos podem servir de base para o desenvolvimento de novos métodos de controle, como inseticidas biológicos e melhores metodologias de trabalho no campo.

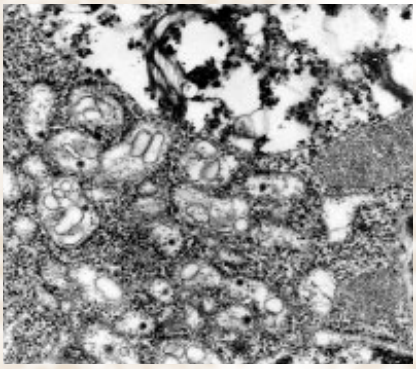
Em função da presença do mosquito transmissor em todo o território nacional e da gravidade que assume a infecção do dengue, investimentos de agências de fomento de pesquisas sobre a doença devem ser prioridade. Assinale-se que o dengue surge freqüentemente de forma epidêmica, e os sistemas de saúde enfrentam dificuldades para atender à grande demanda de serviços que essas epidemias representam.

Por isso, a doença vem mobilizando o trabalho de cientistas de todo o mundo. O Programa de Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (OMS) recentemente a incluiu entre as doenças para as quais irá canalizar recursos e esforços.

Hermann Schatzmayr
Virologista do Instituto Oswaldo Cruz

PETER ILICCIEV/FIOCRUZ

MONIKA BARTH/FIOCRUZ



OS PONTOS PRETOS SÃO VÍRUS IDENTIFICADOS A PARTIR DA CULTURA DA SALIVA DO *AEDES AEGYPTI*

Nenhum animal reproduz sintomas clínicos semelhantes à doença humana