

Dengue: alta de casos levanta necessidade de novas tecnologias

Aumento de 113,7% nos casos possíveis de dengue acendem um alerta sobre a doença. Busca por vacinas e mosquitos modificados aumenta

O Brasil registrou mais de 542 mil casos prováveis de dengue nas 16 primeiras semanas deste ano, um aumento de 113,7% quando comparado ao mesmo período de 2021, de acordo com boletim do Ministério da Saúde divulgado na segunda-feira (2). O número já é bem próximo dos 544 mil registrados em todo 2021 – vale lembrar, porém, que o volume de 2021 ficou abaixo da série histórica.

O excesso de chuvas e o relaxamento nas medidas de prevenção podem estar relacionadas ao surto atual. Apesar do aumento já ser esperado pelos infectologistas, a alta acendeu um alerta, já que com a pandemia de Covid-19 os cuidados com a dengue acabaram sendo deixados de lado. Uma pesquisa realizada pela Inteligência em Pesquisa e Consultoria (Ipec), a pedido da biofarmacêutica Takeda e com coordenação científica da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), mostrou que 31% dos brasileiros acreditam que a dengue deixou de existir durante a pandemia.

“O novo desafio é fazer as pessoas voltarem a pensar em dengue. Esquecer um pouco a Covid e voltar a pensar nas doenças que nunca deixaram de existir e continuam existindo, apesar do coronavírus”, afirma Alberto Chebabo, presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI).

O índice atual se aproxima ao número de casos prováveis do mesmo período em 2020, quando houve 603.951 notificações. Especialistas questionam se o isolamento social foi responsável por diminuir o número de casos na pandemia, ou se na verdade houve uma subnotificação, já que as pessoas evitavam procurar unidades de saúde para outras queixas que não fossem relacionadas à Covid.

Dengue é doença endêmica

A dengue é considerada uma doença endêmica, que provoca um número de casos e mortes estimados anualmente, com possíveis surtos e epidemias pelo o Brasil. Além de não possuir um medicamento eficaz no tratamento da doença – o controle é feito apenas nos sintomas –, a única vacina disponível se mostrou pouco efetiva.

“Temos poucos medicamentos antivirais como um todo, sempre existiu uma grande dificuldade. Mas o outro problema é que a dengue é uma doença que atinge poucos países desenvolvidos. Apesar de afetar grande parte da população mundial, são em países com pouca pesquisa. Não há interesse das grandes empresas em desenvolver um medicamento para uma doença que não afeta o hemisfério norte”, defende Chebabo.

Até pouco tempo atrás, as formas de prevenir a doenças eram as velhas conhecidas dos brasileiros: reduzir os focos de água parada, mosquiteiros, inseticidas e repelentes. Mas novas tecnologias surgiram para que se intensifique o combate à dengue.

Panorama brasileiro

De acordo com Benedito Antônio Lopes da Fonseca, infectologista e professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), da USP, o cenário da dengue no país é estabilizado mas preocupante, já que o número de casos é alto e existe uma falta de ferramentas na prevenção e no controle da doença quando já está instalada. Entre 2008 e 2019, foram 10,6 milhões de pessoas infectadas e 6.429 óbitos.

“Nós tivemos uma redução no número de casos durante 2021. Existem duas possibilidades: uma delas é que as pessoas ficaram doentes, e como a porcentagem de casos graves é pequena, quem teve casos leves ficou em casa e não procurou atenção médica. A segunda é que talvez o isolamento social impediu a disseminação dos casos de dengue. Se esse for de fato o motivo, a gente pode talvez começar a colocar a importância do trânsito de pessoas de um local para outro como um dos fatores para aumentar o risco de transmissão da doença”, explica o professor.

Isso porque o *Aedes aegypti*, mosquito responsável por transmitir a doença, comumente está nos domicílios e proximidades e

não sobrevoam mais que alguns quarteirões, então o isolamento social não deveria impactar tanto no número de infectados. Fonseca explica que, caso se confirme a tese, o deslocamento das pessoas até o trabalho poderia aumentar o número de infectados, já que um mosquito que ronda a empresa infectaria o funcionário com dengue e assim seria o vetor para outras pessoas.

Dificuldades e desafios

A pandemia não provocou apenas uma diminuição no número de casos notificados, mas também um atraso nas pesquisas. Como toda a atenção mundial voltada à Covid, estudos que buscam por ferramentas eficazes para prevenir ou reduzir casos graves e óbitos foram pausados. De acordo com Benedito, antes da pandemia a dengue era o vírus com mais estudos, atrás apenas do HIV.

Entre as dificuldades de se produzir medicamentos contra a doença está a sua pluralidade dentro do próprio arbovírus. Existem quatro sorotipos da dengue, chamados de DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Quando uma pessoa é infectada, ela adquire imunidade ao subtipo, mas pode ser infectada pelos 3 restantes ao longo da vida, e em geral, a reinfeção é mais grave. Cada ano, um deles está circulando majoritariamente no país. Atualmente, dos mais de 8 mil exames realizados para detecção do sorotipo no Brasil, 89,5% são de DENV-1.

“A gente sabe que todo verão vamos ter um número elevado de casos. E a cada surto existe um sorotipo dominante. O grande desafio que nós temos é tentar fazer uma detecção precoce de um surto e a possibilidade de instituir medidas para que a gente controle a população do mosquito, e conseqüentemente, controle a disseminação da doença”, explica o professor Benedito.

Entretanto, os desafios para este ano são os mesmos de sempre: retomar as medidas de prevenção em políticas públicas e conscientizar a população. Mesmo com o trabalho dos agentes de saúde em visitar focos de água parada, ideal para a proliferação do mosquito, é preciso que a sociedade participe ativamente do combate à dengue. Com o avanço da ciência, o surgimento de vacinas e novas tecnologias, novos aliados chegam para somar na prevenção.

Vacina parcialmente eficaz

Em 2015, a vacina contra a dengue produzida pelo laboratório Sanofi-Pasteur foi aprovada no Brasil. A notícia chegou com entusiasmo, já que era o primeiro imunizante a ser introduzido no mercado com potencial de prevenir os 4 sorotipos.

No entanto, o que era esperança virou frustração, pois a vacina mostrou-se parcialmente eficaz. O lado positivo estava ligado aos indivíduos que já haviam sido infectados por algum sorotipo: estes, quando vacinados, apresentaram imunidade aos outros três. Contudo, para as pessoas que não tiveram a doença anteriormente, verificou-se risco maior de desenvolver um quadro grave em caso de infecção após receber o imunizante.

Dessa forma, não foi adotada como política pública porque reduz drasticamente a parte da população que pode receber a dose.

Expectativa das pesquisas

A expectativa atual fica a cargo de dois imunizantes promissores que estão sendo desenvolvidos. A TAK-003, da Takeda, utiliza um vírus atenuado do DENV-2 para prevenir contra os 4 sorotipos, mesmo para aqueles que nunca foram infectados pela doença, e deve ser aplicada em duas doses. Atualmente está na fase 3 das pesquisas clínicas, em um estudo com mais de 20 mil pessoas, com crianças de 4 a 16 anos, em 8 países onde a doença é endêmica.

Os resultados preliminares apresentados em 2021 mostraram que a vacina reduziu em 83,6% o número de hospitalizações e 62% os casos de dengue em geral. Não foi observado nenhum risco aos pacientes durante os 3 anos em que foram acompanhados. A farmacêutica já solicitou o registro junto à Anvisa, com dados de segurança e eficácia, que segue em análise desde abril do ano passado.

Outra candidata é a vacina do Instituto Butantan em parceria com o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAID), que também se encontra na fase 3 e deve ser concluída em 2024. Ela é produzida com os 4 sorotipos

do vírus atenuado e deve ser aplicada em duas doses. Durante os estudos de fase 2, foi observado que mais de 70% dos participantes desenvolveram anticorpos contra todos os sorotipos da dengue, mesmo com apenas uma dose da vacina.

Apesar de promissoras, ambas devem demorar mais alguns anos para serem utilizadas como política pública. As últimas vacinas que foram incluídas no Programa Nacional de Imunização (PNI) foram frutos de transferência de tecnologia para laboratórios públicos. Dessa forma, mesmo que a vacina da Takeda seja aprovada ainda este ano, existe a necessidade de avançar em outros setores.

Método Wolbachia

Paralelo ao desenvolvimento de vacinas, outras empresas buscam alternativas que contribuam com a prevenção. O uso de inseticidas, muito disseminado no passado, passou a ser utilizado e recomendado de forma criteriosa, já que com o passar dos anos o *Aedes aegypti* criou resistência contra eles.

Os cientistas decidiram então atacar de outra forma. O World Mosquito Program (WMP), iniciativa internacional sem fins lucrativos, desenvolve um estudo chamado Método Wolbachia, onde infectam o mosquito vetor com uma bactéria, a wolbachia. Ela está presente em 60% dos insetos, mas não no *Aedes aegypti*. Dessa forma, impede que ele desenvolva outros vírus, como dengue, chikungunya, febre amarela e zika. No Brasil, o trabalho é realizado pela Fiocruz.

Em pesquisa realizada desde 2014 em Niterói, no Rio de Janeiro, foi observado uma redução de 70% dos casos de dengue, 60% de chikungunya e 40% de zika em áreas onde houve liberação dos mosquitos modificados com a wolbachia. Através de uma parceria com o Ministério da Saúde, a tecnologia vem sendo utilizada em Campo Grande (MS), Belo Horizonte (MG), Petrolina (PE) e na capital do Rio.

Mosquitos modificados

Além da iniciativa pública, a Oxitec desenvolve mosquitos geneticamente modificados e que podem ser adquiridos por pessoas e empresas. O *Aedes do Bem*, como é chamado, atua de forma diferente da wolbachia. Os cientistas alteram um gene do mosquito da dengue, fazendo com que ele produza em excesso e provoque uma “overdose”, fazendo com que o mosquito não se desenvolva.

Em uma caixa com ovos de mosquitos machos modificados, que não transmitem a dengue, o usuário precisa apenas adicionar água para que eles se desenvolvam em 2 semanas, assim como ocorre na natureza. A partir daí, ao cruzar com fêmeas da espécie, os ovos que vão ser gerados já nascem com o gene autolimitante.

“É um sistema que faz o controle específico de fêmeas, e ele funciona como um larvicida, já que elas morrem em fase de larvas. Ele tem 100% de eficácia, pois nenhuma fêmea sobrevive”, afirma Natalia Ferreira, diretora-executiva da Oxitec do Brasil. Os machos, que sobrevivem, nascem com esse gene modificado, repetindo o processo.

Dengue *Aedes do Bem*

Essa tecnologia está mais focada em controlar a população de mosquitos, enquanto o “wolbito” (*Aedes* infectado com wolbachia) reduz o risco de transmissão da doença. Ambas iniciativas se complementam, já que em se tratando de prevenção de doenças, quanto maior o número de métodos, melhor. Nas pesquisas, o produto da Oxitec atingiu 90% da supressão da população de mosquitos em 13 semanas.

Apesar de focar no mercado, o *Aedes do Bem* já foi utilizado por municípios, mas com a pandemia de Covid os recursos foram remanejados. Em um primeiro momento, a empresa fornece apenas para o estado de São Paulo e deve ser colocada uma nova caixa mensalmente, quando completa o ciclo do mosquito.

“Estamos nos preparando para a próxima temporada. Nosso objetivo nesse primeiro lançamento era aprender sobre a aceitação do público e a experiência do cliente com um produto biológico. A gente se surpreendeu muito com a aceitação, participação e engajamento. Hoje a nossa área de pesquisa e desenvolvimento já está fazendo uma versão 2.0”, explica a diretora-executiva.