

# P

Elevadas taxas de mutações genéticas em vírus ou falta de investimento são algumas das dificuldades no desenvolvimento de vacinas para certas doenças. A pandemia de covid-19 lembrou-nos a importância da vacinação.

**Teresa Sofia Serafim**

30 de Dezembro de 2020, 22:11



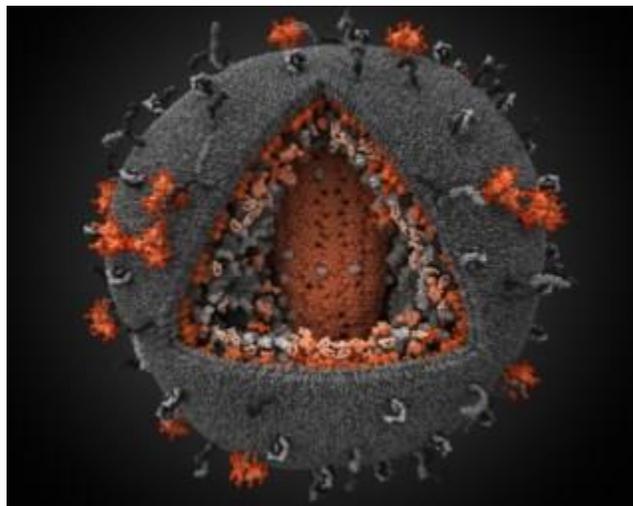
MOSQUITO AEDES AEGYPTI, TRANSMISSOR DE DENGUE, ZIKA E CHICUNGUNHA; FOTO: UNIVERSIDADE DE NOTRE DAME

Com a pandemia de covid-19, todos os holofotes se viraram para o desenvolvimento de vacinas. Em tempo recorde, a ciência conseguiu que a estreia da vacinação contra a doença provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2 fosse ainda antes do final de 2020. Outras vacinas continuam agora a ser desenvolvidas para esta e outras doenças. Algumas delas já tiveram pareceres positivos ou foram aprovadas para alguns grupos em certos territórios, mas ainda não têm uma vacina para todos a ser comercializada. Porque é que algumas delas ainda não foram desenvolvidas ou são menos eficazes? Os cientistas destacam duas grandes dificuldades: as questões científicas e a diminuição de investimento.

Ainda não há uma vacina contra o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Causador da sida, este vírus ataca e destrói o sistema imunitário do nosso organismo, ou seja, destrói os mecanismos de defesa que nos protegem de doenças. Apesar dos esforços ao longo dos anos, houve sempre algo que fez com que uma vacina não fosse desenvolvida. “Foram as mutações do vírus que estragaram sempre os planos. Algumas chegaram mesmo à fase 3 [a última fase de testes clínicos], mas falharam aí”, esclarece Miguel Castanho, investigador do Instituto de Medicina Molecular (IMM) da Universidade de

Lisboa. Quando se chegava a essa fase, já havia novas variantes do vírus, que se foi sempre adaptando. “As vacinas tornavam-se obsoletas antes de chegarem ao mercado. Já não eram eficazes.”

E, ao longo do tempo, foi havendo também uma diminuição do investimento? O cientista confirma e esclarece que o percurso (e progresso) foi feito mais na área dos medicamentos. “O VIH nunca deixou de ser um problema, mas o facto de os medicamentos terem conseguido retardar em muito o desfecho fatal da doença e de a sida tender para uma doença crónica começou a baixar, de certa maneira, a percepção pública da necessidade e urgência da vacina”, considera Miguel Castanho. Embora equipas de investigação e empresas continuem em busca dela, “o investimento caiu e a procura da vacina desacelerou”.



Modelo a três dimensões do vírus da sida DR

Também Celso Cunha, virologista do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa, destaca que o VIH tem mutações com muita facilidade, nomeadamente nalgumas proteínas importantes para produzir vacinas. Reforça ainda que, hoje em dia, um diagnóstico de sida não é uma sentença de morte e com os *cocktails* de medicamentos antirretrovirais e com o mapeamento das mutações associadas a certas resistências se pode ter um tratamento muito eficaz e quase personalizado. “São tratamentos caros, mas aumentam a esperança de vida das pessoas”, salienta. “As mortes por sida dão-se em países onde as pessoas não têm acesso a medicação adequada.” Havendo estas possibilidades, houve, na sua opinião, desinvestimento de várias empresas farmacêuticas no desenvolvimento de vacinas. “Essas vacinas seriam muito úteis em países de baixa renda.”

A malária é uma doença infecciosa em que um parasita é transmitido através da picada de um mosquito do género *Anopheles*. Geralmente, as pessoas com esta doença têm febre, vômitos ou dores de cabeça. Caso não seja tratada, o doente pode ter complicações graves e morrer. Estima-se que em 2018 existiram 228 milhões de casos no mundo e que mais de 400 mil pessoas morreram, sobretudo crianças em África, de acordo com os Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos.

Em 2015, a vacina RTS,S desenvolvida pela empresa farmacêutica GlaxoSmithKline recebeu um parecer positivo da Agência Europeia do Medicamento para o seu uso em crianças. Destina-se a imunizar as crianças com idades entre as seis semanas e os 17 meses contra a malária causada pelo parasita *Plasmodium falciparum*. Em ensaios clínicos neste grupo, mostrou ter uma eficácia entre os 30% e os 40%. Mas, antes da sua comercialização e difusão, ainda será necessária a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para isso, estão a decorrer ensaios adicionais para se comprovar a sua segurança.

“É possível que esta vacina venha a ver a luz do dia dentro de poucos anos. Diria entre dois e quatro anos”, considera Miguel Prudêncio, também investigador IMM, que está a desenvolver uma vacina para a malária. Embora com uma eficácia limitada, o cientista indica que a RTS,S é a vacina contra a malária mais avançada no processo de desenvolvimento – processo esse que começou há cerca de 30 anos. “Estamos a falar de uma eficácia na protecção da malária severa da ordem dos 30% e isso não é o que se quer de uma vacina.” A vacina que se quer deverá ter valores bem acima dos 50% de eficácia. “Apontaria para cerca de 70%”, assinala o cientista. Mesmo assim, assinala: “30% para uma doença que mata mais de 400 mil pessoas por ano é melhor do que nada.” Para uma vacina mais eficaz (e há várias em desenvolvimento), antevê que possa ser licenciada entre cinco e dez anos em alguns grupos de forma segura. “Estou a ser optimista”, assume.



Os mosquitos do género *Anopheles* transmitem os parasitas da malária JAMES GATHANY

O que tem dificultado o desenvolvimento de uma vacina contra a malária? Há questões de ordem científica relacionadas com a complexidade do microorganismo que causa a malária. “A malária é causada por um parasita que é um microorganismo com uma complexidade muito superior à de uma bactéria ou de um vírus”, sublinha Miguel Prudêncio. Essa complexidade torna mais difícil o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Esse microorganismo tem mecanismos e formas de escapar às tentativas de domínio dos cientistas e de uma vacina.

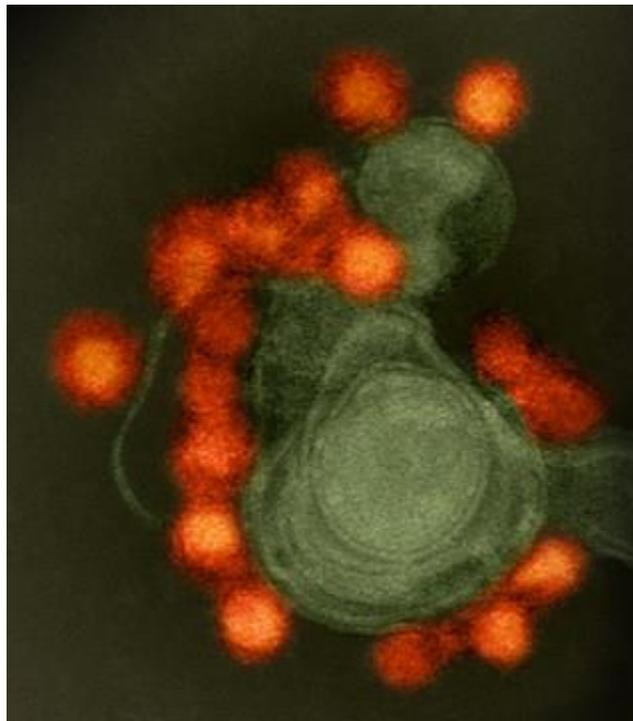
Há ainda a questão da imunidade: tanto a que é gerada pelas vacinas como a que é conseguida devido à exposição natural ao parasita tem sido de curta duração. “Se aliarmos a complexidade do organismo à resposta imunitária, temos um *cocktail* para que seja difícil desenvolver uma vacina”, resume o investigador. Por fim, tem existido também uma falta de prioridade e de investimento para atacar a malária da parte de quem determina as políticas científicas e investimentos prioritários. Miguel Prudêncio destaca ainda que não há vacina para nenhuma doença parasitária humana, como a toxoplasmose. De todas, a malária é a que tem a mortalidade associada mais elevada.

De forma consistente e com influência na investigação actual, a luta no desenvolvimento de uma vacina contra a malária já dura há entre 40 e 50 anos. [Miguel Prudêncio e a sua equipa também estão nessa luta](#). Em ensaios clínicos iniciais, no conjunto dos voluntários vacinados a redução da carga parasitária no fígado foi de 95% em relação aos voluntários não vacinados. No fígado, acontece a etapa de multiplicação antes de o parasita entrar no sangue, onde infecta os glóbulos vermelho e causa sintomas de malária. Neste caso, só em 5% dos voluntários vacinados os parasitas passaram para o sangue. “Os 95% de redução de carga parasitária no fígado são muito promissores, porque estamos muito perto do tal bloqueio completo, mas enquanto não chegarmos a 100% bloqueio de infecção no fígado não estamos efectivamente a proteger as pessoas de contraírem a malária”, esclarece o investigador, que anunciou estes resultados em 2020.

A doença do vírus Zika é provocada por um vírus do género *Flavivirus* e transmitida principalmente pela picada do mosquito *Aedes*. Pode ser passada de uma mulher grávida para o seu feto e a infecção durante a gravidez pode

causar malformações nos bebés. Os sintomas vão desde a febre ligeira, às erupções cutâneas, conjuntivite, dores nas articulações ou dor de cabeça.

Em 2015, o Brasil reportou uma associação entre a infecção do vírus Zika e a microcefalia (um defeito congénito raro caracterizado por uma cabeça pequena e problemas de desenvolvimento graves). Logo depois surtos e outras provas dessa transmissão foram aparecendo nas Américas ou em África. Até à data, de acordo com a OMS, 86 países e territórios já reportaram casos de transmissão do vírus Zika.



A vermelho, vírus Zika NIAID

Não há medicamentos nem vacinas para este vírus. As pessoas infectadas devem repousar bastante, beber muitos líquidos, aliviar as dores e tratar a febre com medicamentos comuns, segundo a Direcção-Geral da Saúde (DGS). Caso os sintomas se agravem, deve-se procurar aconselhamento e cuidados médicos.

Mas estão a ser desenvolvidas vacinas contra o Zika. Uma delas está a ser criada pela empresa Moderna e é baseada na tecnologia de ARN mensageiro (a mesma que a empresa desenvolveu para a covid-19). Em Abril, a Moderna disse ter “dados preliminares promissores” do ensaio de fase 1 para esta vacina. Também a Johnson & Johnson está a desenvolver uma vacina baseada em adenovírus contra o Zika.

Uma das dificuldades tem sido a sua taxa de mutação “bastante elevada”, segundo Miguel Castanho. “Também não houve o investimento que existiu agora para o SARS-CoV-2”, alerta. “Quando há mais investimento, há mais mão-de-obra e recursos mobilizados para o efeito e acelera-se o processo, o que não quer dizer que isso chegue.”

A infecção pelo vírus dengue transmite-se também através da picada de mosquitos do género *Aedes*. Os principais sintomas são a febre, a dor de cabeça, dor muscular, manchas vermelhas na pele ou hemorragias. Não há um tratamento específico para a doença, devendo-se procurar aconselhamento médico ou descanso. Até à data, em Portugal continental não foram detectados mosquitos deste género, de acordo com a DGS. Em 2012, houve [um surto de febre do dengue na Madeira](#), com mais de 2000 casos reportados.

Uma vacina para evitar a febre de dengue – a Dengvaxia – está licenciada em alguns países e para alguns grupos. A OMS apenas a recomenda para pessoas que já tenham tido a infecção. Em 2019, esta vacina foi mesmo aprovada pela FDA (a agência federal que regula os medicamentos nos EUA) para uso em crianças dos nove aos 16 anos numa área em que a dengue fosse comum e já tenham tido uma infecção deste vírus. Mas esta vacina já deu problemas. Em 2017, a empresa Sanofi Pasteur (a sua fabricante) anunciou que as pessoas que a recebiam e não tinham sido infectadas antes podiam desenvolver uma forma grave de dengue depois da vacinação. Isto levou, por exemplo, [à sua retirada do mercado das Filipinas](#). Portanto, ainda não há uma vacina para o uso de todos.

“Esta vacina, embora se mantenha como formalmente aprovada, não é considerada, em termos práticos, comparável ao que designamos por vacinas em sentido comum”, ressalva Miguel Castanho. “As restrições ao uso são tantas e a polémica no seu uso é de tal forma que nunca houve uma aceitação consensual e generalizada.” O investigador esclarece que esta vacina, que simula uma primeira infecção em quem nunca foi infectado, expõe a pessoa a um risco acrescido caso venha a ser infectada depois – daí a polémica que levou a que se restringisse o uso a quem já foi infectado ou a regiões onde quase todos já foram infectados. “No mundo da investigação, os esforços para conseguir uma vacina de uso geral mantêm-se e o terreno é considerada terra por desbravar. Esta vacina é encarada como um passo, mas não uma solução geral.”



Mosquito *Aedes aegypti*, transmissor de dengue, Zika e chicungunha INSTITUTO PASTEUR

A procura de outras vacinas para a dengue (e já há vacinas experimentais na fase 3) continua e o problema continua a ser o mesmo de outros vírus com ARN (material genético): a taxa de mutação elevada. Uma das estratégias para combater a dengue passa por impedir o alastramento do mosquito que transmite o vírus. Em certos países, há campanhas para evitar a acumulação de águas paradas.

Miguel Castanho faz também um alerta que se aplica tanto ao vírus da dengue como ao Zika: “São vírus transmitidos por um mosquito que, com as alterações climáticas, se estão a aproximar do Sul da Europa.” Ou seja, com a progressão das alterações climáticas podemos vir a ter doenças que não estávamos habituados. “Doenças transmitidas por insectos [que agora estão mais restritos às zonas tropicais e subtropicais] vão tornar-se mais importantes.” E as vacinas contras elas também.

O vírus chicungunha é transmitido através da picada de um mosquito do género *Aedes*. Entre os sintomas principais estão a febre e a dor nas articulações. Já houve surtos deste vírus em países de África, Ásia ou da Europa (nomeadamente em Itália e França). Em 2013, foi encontrado pela primeira nas Américas, em ilhas das Caraíbas. “Há o risco de este vírus ser importado para novas áreas através de viajantes infectados”, avisam os CDC. Como não há vacinas nem medicamentos disponíveis, os viajantes podem proteger-se ao evitarem a picada de mosquitos. “Como é transportado pelos mesmos mosquitos, estamos sob a mesma ameaça [das alterações climáticas]”, alerta Miguel Castanho, que destaca que este vírus tem vindo a ser um problema no Brasil.

Em Abril, investigadores do Instituto Nacional de Doenças Infecciosas e Alergias dos EUA anunciaram que uma vacina experimental contra o chicungunha mostrou “ser segura e ter respostas imunitárias duradouras” em voluntários saudáveis. Os resultados dos ensaios que envolveram 400 adultos de Porto Rico, Haiti, República Dominicana, Martinica e Guadalupe estão na revista *The Journal of the American Medical Association*. A resposta imunitária durou, pelo menos, seis meses depois da vacinação, mas será necessária mais investigação para se saber se a vacina evita mesmo a infecção.

Causado pelo vírus da hepatite C, [esta inflamação do fígado](#), quando é crónica, pode conduzir à cirrose, insuficiência hepática e cancro. Transmite-se sobretudo por via sanguínea e basta uma pequena quantidade de sangue contaminado para ficar infectado, como um corte ou partilha de seringas. De acordo com a informação da DGS, cerca de 20 a 30% dos indivíduos infectados recuperam espontaneamente após a infecção aguda. Os restantes evoluem para hepatite crónica e em 20% dos doentes a hepatite C pode levar à cirrose e/ou cancro do fígado.



A hepatite C é uma inflamação do fígado UNIVERSIDADE ESTADUAL DA GEORGIA

Há tratamento para a hepatite C. No Serviço Nacional de Saúde há tratamentos que garantem a cura em mais de 95% dos casos, lê-se no *site* da DGS. “No caso da hepatite C, [os fármacos que existem curam a doença](#)”, destaca também Celso Cunha. Mais uma vez, um dos problemas no desenvolvimento de uma vacina é a elevada taxa de mutação do vírus, que também tem um genoma de ARN. “Como não há mecanismo de reparação do ARN, esses vírus têm tendência para acumular mutações”, explica. “Depois, como consequência, muda ligeiramente a sequência das proteínas codificadas para esses genes e uma vacina produzida para um vírus hoje pode não ser eficaz para outros vírus em circulação.” Embora sejam eficazes em 95% dos casos e o preço mude de país para país, os tratamentos são caros.

Apesar de não existir vacina para a hepatite C, a OMS refere que há investigação a decorrer nesta área. Este ano, o Prémio Nobel da Medicina de 2020 foi atribuído a Harvey J. Alter, Michael Houghton e Charles M. Rice pela descoberta do vírus da hepatite C.

Para Celso Cunha, tem existido um desinvestimento no desenvolvimento de vacinas para as quais há tratamentos eficazes e caros. “É mais rentável desenvolver um tratamento para a vida toda [como o da sida]”, realça. Mas deixa um alerta: “Deveria ser uma questão de cidadania apostar no desenvolvimento de vacinas contra doenças que causam mortalidade nos países mais pobres, como a malária.”

O sucesso das vacinas é inquestionável. “Provavelmente, a par dos antibióticos, as vacinas são a intervenção médica que mais vidas salvou ao longo da história da humanidade”, assinala Miguel Prudêncio. “Temos hoje em dia vacinas para muitas doenças que antigamente eram praticamente uma sentença de morte.” Com elas, conseguiu-se erradicar a varíola, a poliomielite está quase erradicada e o sarampo esteve muito perto de o ser. Por sua vez, Miguel Castanho refere que o sucesso das vacinas e dos antibióticos fez mesmo com que chegássemos ao final do século XX com a noção de que os microorganismos estavam derrotados. A investigação voltou-se mais para o cancro e para doenças neurodegenerativas, que estão associadas à maior esperança média de vida que se alcançou. Essa situação já estava a mudar com a emergência de algumas bactérias resistentes, mas agora chocámos de frente com um coronavírus.

### **Provavelmente, a par dos antibióticos, as vacinas são a intervenção médica que mais vidas salvou ao longo da história da humanidade**

Miguel Prudêncio

Poderá agora o investimento nas vacinas vir a ser maior? Miguel Castanho acredita que sim, mas também sabe que “a memória é curta”. “A pandemia passa e entramos todos numa certa euforia e descansamos porque está tudo resolvido.” Por isso, relembra: “Estamos sempre sob ameaça de algum tipo de pandemia. É inevitável! Há uma constante adaptação de vírus e bactérias.” Há assim que ter estratégias para as pandemias como há para terremotos e grandes incêndios. Já Miguel Prudêncio distingue dois momentos: no imediato, refere que o impacto desta pandemia é negativo, porque há menos recursos e disponibilidade para outras doenças; mas a curto e médio prazo

gosta de pensar que haverá um “despertar de consciências” para a importância do combate às doenças infecciosas.

## **Estamos sempre sob ameaça de algum tipo de pandemia. É inevitável**

Miguel Castanho

Precisamente para contribuir para o desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas (como as causadas por certos coronavírus, o vírus do Zika ou o do ébola), foi criada oficialmente em 2017 [a Aliança para Inovações de Prontidão para Epidemias](#), que teve um investimento inicial de cerca de 430 milhões euros vindo de alguns governos, da Fundação Bill e Melinda Gates e da organização Wellcome Trust.

Para rematar, Miguel Prudêncio faz ainda questão de deixar uma mensagem [sobre a vacina da covid-19](#): “Não há qualquer razão para receios.” Abordando a questão da rapidez com que o processo aconteceu e de a segurança estar em causa, diz que “não tem fundamento”. “Todas as etapas foram cumpridas, o que houve foi um empenho, fundos ilimitados e uma disponibilidade das agências reguladoras para acompanharem os dados que eram gerados em tempo real”, indica, salientando que isso cortou imenso tempo em burocracia sem que fosse cortado o rigor científico com que os ensaios foram feitos.

Miguel Castanho acrescenta que também beneficiámos do facto de a tecnologia agora usada ter estado a ser desenvolvida antes para outros vírus. “Houve uma adaptação.” O investigador diz mesmo que as vacinas foram desenvolvidas rapidamente e que esta situação não é directamente comparável a outras. Por exemplo, no caso do VIH, como as vacinas demoraram mais tempo a ser desenvolvidas, também deu mais tempo para o vírus mudar. “Como aconteceu tão rápido [e com tanto investimento] agora, houve maior oportunidade para as vacinas serem desenvolvidas antes de ficarem obsoletas e do vírus mudar”, diz, destacando que, por essas razões, esta situação não é directamente comparável à de outras vacinas. Esperemos que assim continue...