

VACINAS NO LIMIAR DO SÉCULO

Brasil: Auto-suficiência ou dependência?

*Hermann G. Schatzmayr,
Pb.D. em virologia - UFRJ, presidente da
Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz (1990/92)*

INTRODUÇÃO

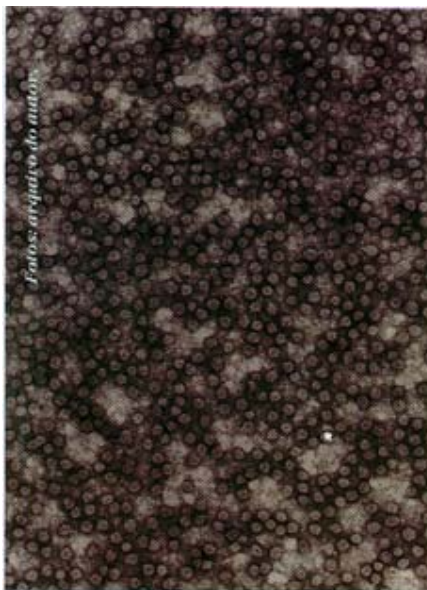
A observação de que os sobreviventes de uma doença raramente sofriam um segundo ataque da mesma infecção continúia a base de metodologias usadas desde a antigüidade para prevenir doenças, como, por exemplo, a varíola. De fato, antigos documentos descrevem a prática de inocular deliberadamente em adultos e crianças material obtido das lesões de pele em casos de varíola de menor gravidade. Esta prática obviamente era perigosa e uma parte dos inoculados vinha a falecer pela doença, em cifras, no entanto, bem menores que os 20 a 30% observados na infecção natural. Benjamin Franklin, o grande inventor americano, descreveu em sua autobiografia a perda de um de seus filhos pela varíola, lamentando não ter utilizado a prática da inoculação proposital, chamada de variolização, então bastante comum.

Já na segunda metade do século 18, era reconhecido em vários países da Europa que ordenhadores de gado raramente apresentavam lesões de varíola, então uma das mais importantes doenças do mundo, e se acreditava que eles se protegiam por adquirirem uma doença que causava lesões semelhantes às da varíola, na pele dos animais com que trabalhavam.

Coube a Jenner, médico inglês com uma sólida reputação de investigador, alcançada com suas publicações sobre pássaros, demonstrar em 1796 que pessoas inoculadas (hoje diríamos vacinadas) com o material destes animais resistiam até mesmo a inoculação posterior de material coletado de casos graves de varíola. Em pouco tempo, a nova metodologia se disseminou, e a vacinação contra varíola foi tornada até obrigatória em 1807, na Bavária. Em torno de 1840, o barão de Barbacena trouxe para o Brasil amostras vacinais e introduziu o método de imunização, em especial nas

famílias nobres da época. A palavra vacina origina-se exatamente de vaca, animal doador do vírus chamado vaccinia e que, por estar muito relacionado com o agente da varíola, induz imunidade contra este vírus.

Em 1958, a Assembléia da Organização Mundial da Saúde aprovou uma proposta da então União Soviética, no sentido de se erradicar a varíola do mundo, o que foi alcançado ao final da década de 70, após esforços de muitos países, dentre eles o Brasil, e de muitas pessoas, inclusive brasileiros que participaram das campanhas nacionais e in-



Fotos: arquivo do autor.
Vacinas contra hepatite B contendo suspensão purificada de partículas não-infecciosas do vírus da hepatite B. Aumento de 220.000 vezes.

ternacionais de vacinação. Em 8 de maio de 1980, a varíola foi declarada extinta no mundo, sendo até o momento a única doença eliminada pela ação do homem, principalmente pela vacinação universal. O Brasil contribuiu ainda na fabricação de toda a vacina antivariólica utiliza-

da no país e ainda forneceu o produto para vários outros países das Américas, África e Ásia.

Na segunda metade do século passado, coube a Louis Pasteur lançar as bases metodológicas do preparo de vacinas. Sucessivamente, vários novos produtos foram sendo descritos, como as vacinas contra a cólera aviária, o carbúnculo e a raiva, pelo próprio Pasteur, e a vacina contra a difteria, por Roux e Yersin, esta última utilizando não a bactéria total, mas sim a toxina por ela produzida, e que em laboratório era tornada não-patogênica por ação de agentes químicos como o formol. Reconheceu-se a existência e o papel dos anticorpos, produzidos como uma resposta à vacina, e se introduziu o uso de anticorpos (soros imunes) preparados em animais como um método de cura de infecções, quando aplicados no início da doença. No final do século dezanove, foram obtidas ainda as vacinas contra a febre tifóide, peste e cólera, assinalando-se que até então todas as vacinas usadas eram inativadas, ou seja, continham microrganismos mortos ou seus produtos modificados pela ação de agentes químicos ou físicos.

A resposta do organismo às vacinações e às doenças naturais começou a ser entendida igualmente ao final do século dezanove, quando se reconheceu a existência das duas faces da resposta imune, quais sejam, a formação de anticorpos (resposta humoral) e a imunidade ligada a células (imunidade celular).

Finalmente, uma longa série de descobertas surgidas ao longo deste século nos permitiu entender com bastante clareza os fenômenos imunológicos envolvidos na resposta às infecções e à aplicação de vacinas e soros imunes.

Particularmente importantes foram as descrições dos diversos tipos de células envolvidos nesta resposta e os produtos por ela secretados, bem como o papel

relativo da resposta humoral e/ou celular, dependendo do agente envolvido.

VACINAS DISPONÍVEIS E EM DESENVOLVIMENTO

Na tabela 1, são relacionadas as vacinas virais para uso humano mais utilizadas. Verifica-se que três tipos de vacina estão representados, as inativadas que contêm vírus mortos por agentes químicos, as vacinas vivas contendo vírus modificados, os quais geram anticorpos e/ou resposta celular nos vacinados, mas não a doença original (exceto em raríssimas ocasiões) e as vacinas que contêm apenas subunidades ou frações dos vírus para os quais se deseja obter imunidade. As vacinas vivas normalmente induzem imunidade duradoura, enquanto as duas outras em geral necessitam de revacinações periódicas. Na mesma tabela, observa-se ainda o grande número de vacinas virais hoje preparadas em cultura de tecidos; por esta tecnologia são mantidas em laboratório células vivas obtidas de animais ou mesmo do homem, nas quais é possível obter suspensões virais de maior pureza do que aquelas derivadas de animais ou ovos embrionados. Em realidade, esta técnica revolucionou a virologia na segunda metade deste século, pois a grande maioria dos novos vírus que se conseguiu isolar e caracterizar utilizou este substrato para sua identificação. A vacina contra a hepatite B é o exemplo único, até o momento, de um imunizante humano de longo uso, preparado através de técnicas de biologia molecular, com a expressão em leveduras de um segmento do genoma viral, responsável pela formação de anticorpos no indivíduo. Com o advento deste produto, eliminou-se na maioria dos países, inclusive no Brasil, a utilização da vacina pioneira contra a hepatite B, preparada a partir do plasma de indivíduos portadores do vírus.

Sendo o vírus da hepatite B comprovadamente agente do câncer primário do fígado, este produto representa, portanto, a primeira vacina contra uma forma de câncer humano, e sua ampla utilização em áreas de alta incidência de hepatite B, como no Japão e em Taiwan, levou a uma drástica redução de novos casos de hepatomas nestes países. Embora possua o Brasil áreas de alta prevalência de infecções por hepatite B (Amazônia ocidental, por exemplo), infelizmente ainda não se conseguiu implantar um continuado programa de vacinação contra esta virose, em especial por falta de uma forte definição política, ao longo dos anos.

Na tabela 2, são apresentadas as vacinas virais em fase avançada de testes e em provável utilização em futuro próximo. Dos produtos em teste, destacam-se

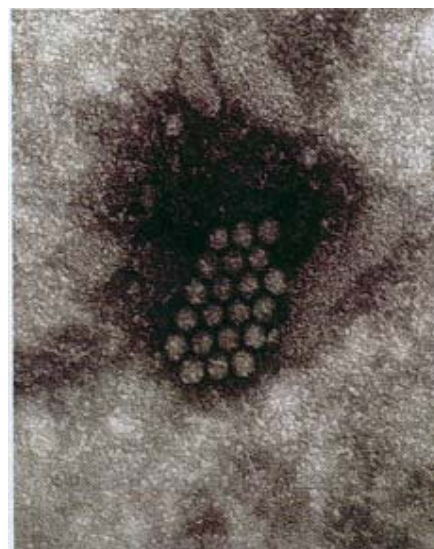
as futuras vacinas de dengue e rotavírus, ambos problemas graves de saúde pública.

O dengue é causado por 4 tipos sorológicos denominados tipos 1 a 4, os



Vírus da hepatite B mostrando as várias formas circulantes no sangue do paciente, sendo algumas delas partículas virais incompletas e não-infecciosas. Aumento de 220.000 vezes.

quais induzem uma sólida imunidade homóloga, porém baixa proteção contra os outros tipos. Havendo infecções sequenciais com mais de um tipo de vírus, especialmente se ocorrer um intervalo de alguns anos entre as infecções, há uma clara tendência de surgirem quadros hemorrágicos mais graves e freqüentemente fatais, quando da segunda infecção. A vacina, portanto, de-



Vírus da hepatite A, para o qual existe uma vacina recentemente lançada. Aumento de 150.000 vezes.

verá ser polivalente, contra todos os quatro tipos de dengue, o que tem acarretado problemas técnicos, em especial com o tipo 3 de dengue. Os rotavírus são agentes de diarreia presentes em todo o mundo e responsáveis por quadros graves e fatais em crianças, e cuja vacina vem sendo tentada há vários anos com resultados variáveis de região a região, demonstrando que amostras locais devem ser incluídas no produto, a exemplo da vacina contra a influenza.

As vacinas bacterianas mais tradicionalmente utilizadas são apresentadas na tabela 3. Várias delas foram desenvolvidas há várias décadas, e a tecnologia respectiva é disponível em todo o mundo, inclusive em instituições governamentais de produção nos países em desenvolvimento.

A vacina contra a tuberculose (BCG ou Bacilo de Calmette-Guerin) constitui o único exemplo de uso de bactéria viva, modificada como vacina. Sua eficácia tem sido avaliada em vários países, com resultados contrastantes, porém a Organização Mundial da Saúde recomendou que se mantivesse sua utilização especialmente em crianças. A aplicação de mais de uma dose desta vacina ao longo da vida tem sido recomendada, no sentido de se obter uma mais sólida imunidade. Dentre as vacinas bacterianas inativadas, destaca-se por sua larga aplicação a associação tríplice contra difteria, tétano e coqueluche. As duas primeiras utilizam toxinas modificadas (toxóides), enquanto a vacina contra a coqueluche poderá conter a bactéria integral ou apenas subunidades, sendo então denominada acelular, de melhor qualidade, porém de maior custo.

Utilizam-se ainda vacinas preparadas com a cápsula bacteriana, estrutura externa existente em muitas espécies patogênicas, e que foi reconhecida inicialmente por Pasteur. Dentre as bactérias encapsuladas, destacam-se os estreptococos, estafilococos, meningococos, Hemophylus influenzae e Klebsiella pneumoniae. As vacinas contra pneumococos têm-se mostrado efetivas em adultos, e devem incluir as amostras circulantes mais comuns na região. Como os polissacarídeos da cápsula bacteriana apresentam baixa capacidade imunogênica isoladamente, podem ser associados (conjugados) a proteínas, como os toxóides antitetânico e diftérico, resultando em uma melhor resposta no vacinado, como demonstrado com H.influenzae tipo B.

Dentre as novas vacinas bacterianas em fase de desenvolvimento, destacam-se as vacinas contra lepra (Mycobacterium leprae) e as novas vacinas contra cólera, febre tifóide e meningites, causadas pelo sorotipo B de Neisseria meningitidis.



***Vibrio cholerae*, agente da cólera, cuja vacina por via oral está em avaliação. Aumento de 36.000 vezes.**

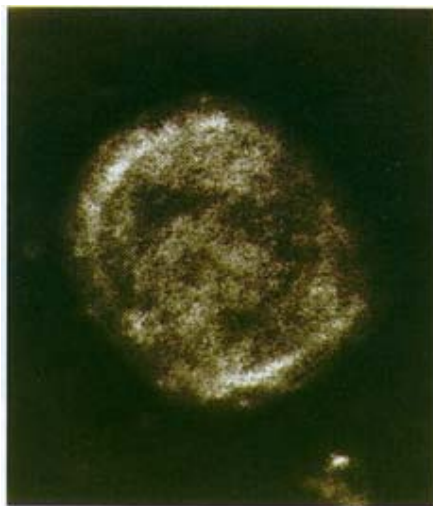
Além das tecnologias tradicionais, surgiu nas últimas décadas uma série de novas possibilidades de se obter resposta imune. Dentre estas, destacam-se o preparo de peptídeos sintéticos, reproduzindo as estruturas dos antígenos contidos nos microrganismos e as técnicas de DNA-recombinante. Estas novas técnicas surgiram em função da necessidade de se obter vacinas contra vários agentes, tais como o vírus do HIV, o agente da hanseníase, Chlamydia e protozoários, para os quais os métodos de preparo de vacinas até então utilizados não produziram resultados satisfatórios.

No caso dos peptídeos sintéticos, são selecionados os segmentos "essenciais" das proteínas indutoras da resposta imune no vacinado e se prepara em laboratório estes segmentos. Os resultados obtidos foram bastante variáveis, de acordo com o agente estudado, e uma extensa literatura acumulada ao longo dos anos demonstra os problemas surgidos e as possíveis soluções. Dentre as dificuldades, podem ser destacadas a presença de estruturas espaciais nas proteínas, de difícil reprodução ao nível laboratorial, a presença de carboidratos como elementos estruturais essenciais em muitas glicoproteínas de origem viral e a necessidade de incluir na possível vacina vários segmentos indutores de resposta humoral e celular, o que pode tornar inviável o produto pelo alto custo. Até o momento, nenhuma vacina de peptídeos sintéticos está sendo usada de forma generalizada, sendo um produto proposto como vacina contra malária aquele em que se acumulou maior número de informações. O consenso no entanto é de que este produto ainda não está em condições de ser utilizado.

A tecnologia de DNA-recombinante,

surgida no início dos anos 70, permite a adição de fragmento de ácido nucléico em um hospedeiro e a expressão posterior pelo hospedeiro das proteínas codificadas pelo fragmento introduzido. Dentre suas múltiplas aplicações, a produção de vacinas atraiu o interesse de pesquisadores, e, em relativamente pouco tempo, obteve-se a expressão de parte do genoma do vírus da hepatite B em leveduras, o que veio a se constituir na primeira vacina de DNA-recombinante, como já assinalado. Vários tipos de substratos celulares têm sido usados para a transfecção dos segmentos escolhidos: bactérias como *E. coli*, leveduras e células de mamíferos. Em geral, o fragmento é inserido em um plasmídeo, e este é repassado à célula, a qual se torna então capaz de gerar as proteínas a serem usadas na imunização.

Além de células, podemos usar vírus



Vírus da vaccinia utilizado no preparo da vacina contra a varíola. Aumento de 157.500 vezes.

como receptores de fragmentos de ácido nucléico, e dentre os vírus humanos que têm sido usados, destacam-se os da vaccinia, poliovírus, herpesvírus, varicela, adenovírus, influenza, papiloma bovino, SV-40 e retrovírus. Entre os vírus animais, assinala-se o vírus do grupo pox de aves, e entre os vírus de insetos, o baculovírus tem sido utilizado em larga escala. Com isto, tornou-se possível obter uma resposta vacinal contra as proteínas codificadas pelo fragmento de outro agente, previamente inserido no vírus. Tem sido ainda descrita a deleção (ou inativação) de segmentos genômicos como um método de eliminar ou reduzir a virulência de microrganismos, o que permitiria utilizá-los para imunização, sem o risco de causar doença no hospedeiro. Estas tecnologias têm sido descritas principalmente em bactérias do gênero *Salmonella* e com o vibrião colérico.

Uma outra tecnologia merece ser mencionada, que é a inoculação, no indivíduo a ser imunizado, do ácido nucléico do microrganismo contra o qual se quer imunizar, ligado a um plasmídeo. Através mecanismos ainda não perfeitamente conhecidos, é possível obter uma excelente resposta humoral e celular, e, pelo menos, com o vírus da influenza, espera-se brevemente um produto para avaliação a nível de campo.

REALIDADES E PERSPECTIVAS NO BRASIL

No início do século, e até a década de 60, o Brasil foi capaz de absorver as tecnologias existentes de preparo de vacinas e chegou a ser modelo de país em desenvolvimento, neste setor. Os institutos Oswaldo Cruz, Butantan, Tecnológico do Paraná, Vital Brazil e as fundações Ataufo de Paiva e Ezequiel Dias foram capazes de fabricar praticamente a totalidade das vacinas que eram utilizadas no país contra tuberculose (B.C.G.), varíola, raiva, sarampo, tríplice bacteriana (difteria, tétano, coqueluche) e febre amarela, esta última como o maior produtor mundial, além dos soros contra animais peçonhentos. Uma vacina desenvolvida no Instituto Oswaldo Cruz, contra a manqueira, doença animal e que esteve disponível para o público por muitos anos, gerou recursos tão importantes que a proibição de sua venda, nos anos 30, contribuiu para uma crise financeira grave na instituição. O advento de novas vacinas, em especial a utilização de novas tecnologias, como a cultura de tecidos e as técnicas de preparo de grandes volumes em fermentadores, levou a uma gradual perda de nível tecnológico, e passamos a importar vacinas em escala crescente. Conseguimos manter nossa auto-suficiência apenas em relação às vacinas contra febre amarela, anti-rábica e B.C.G., e mesmo a tríplice bacteriana, de tecnologia perfeitamente conhecida, vem sendo importada desde a década de 80, principalmente por problemas no componente coqueluche, o que reduziu fortemente nossa produção.

O Programa de Auto-suficiência Nacional em Imunobiológicos, lançado em 1982, em momento de grave crise, quando estavam faltando até mesmo soros antiofídicos no país, os quais não podem ser importados porque são específicos para nossas espécies de cobras, representou um substancial investimento nos produtores nacionais. Em torno de 70 milhões de dólares foram alocados em nossas instituições governamentais, para recuperar pelo menos parte da capacidade de produção perdida. O Programa recuperou laboratórios e permitiu a construção de novas unidades de pro-



Rotavírus, agente de diarreias, cuja vacina está sendo desenvolvida. Aumento de 157.500 vezes.

dução, como aquela em construção na Fiocruz, para preparo de vacinas bacterianas, centralizando ainda todas as fases finais de produção das demais vacinas produzidas na instituição. Conseguiu-se implantar uma unidade para produção de vacina contra o sarampo, com tecnologia japonesa, e modernizaram-se, entre outras, as produções da vacina anti-rábica, no Paraná, e da vacina B.C.G., no Rio de Janeiro. Uma unidade de produção de vacina contra hepatite B com uso de engenharia genética foi implantada em São Paulo com tecnologia obtida na Rússia, embora as quantidades previstas do produto sejam ainda inferiores às nossas necessidades. Por outro lado, como se pode verificar da rápida revisão apresentada, chegamos ao final do século com uma série de novos produtos em desenvolvimento e uma grande mobilização internacional para que se alcancem altos índices de vacinação no mundo, no próximo século.

Como podemos avaliar hoje a situação de nosso parque produtor de vacinas de uso humano?

O balanço não é favorável, a velocidade das transformações tecnológicas e do surgimento de novos produtos contrasta com a lentidão do sistema público em decidir e em implantar suas decisões, esvaziando o poder dos gerentes dos processos; os sistemas de manutenção e reposição de equipamentos são burocratizados, atrasando compras e parando setores e máquinas, e não há tradição na negociação de patentes nem na implantação de projetos associados a produtores privados. Estas associações, comuns na indústria de vacinas no setor privado, têm-se mostrado de difícil implantação no setor público.

A produção de vacinas no próximo século será sem dúvida regida pela biotecnologia, e nós não estamos preparados para participar desta produção, na área de vacinas humanas, com a mesma capacidade que tivemos por mais da metade deste século que se encerra.

Apesar do investimento em instalações e máquinas do Programa de Auto-suficiência, falhamos no preparo de novos recursos humanos que deveriam ter sido estimulados por programas de desenvolvimento de médio e longo prazos, pela concessão de bolsas de treinamento e programas de desenvolvimento profissional. Faltou igualmente atrair para o setor de desenvolvimento de vacinas novos pesquisadores e tecnólogos, através programas de financiamento de mais projetos específicos para a área tecnológica, a qual precisou disputar recursos com outras áreas mais acadêmicas, com evidente desvantagem.

Por outro lado, o mercado brasileiro de vacinas, acrescido pelo Mercosul, é amplo, e temos uma grande tradição em executar campanhas de vacinação de alta qualidade, como as ações anuais contra a poliomielite, que chegam a vacinar mais de 15 milhões de crianças, em um único dia. Correções no setor podem ser feitas, em especial com ênfase no preparo de recursos humanos e a disponibilidade de recursos financeiros específicos para projetos sobre novos produtos e avanços tecnológicos nas vacinas existentes.

A vacinação universal é compromisso fundamental a ser alcançado no próximo século, existindo, portanto, amplo mercado a ser conquistado. Não podemos aceitar o papel de importadores de vacina, após termos sido auto-suficientes por décadas e investido tantos recursos da sociedade em nossos produtores do setor público.

Tabela 1 - VACINAS VIRAIS HUMANAS DE UTILIZAÇÃO MAIS EXTENSA

Vacina/agente	Substrato utilizado	Tipo de vacina	Vacina/agente
Raiva	Animais	Inativada	IM
	Cultura de tecidos	Inativada	SC
Febre amarela	Ovos embrionados	Viva, atenuada	SC
	Cultura de tecidos (1)	Viva, atenuada	SC
Poliomielite Oral	Cultura de tecidos	Viva, atenuada	Oral
	Cultura de tecidos	Inativada	SC
Sarampo (2)	Cultura de tecidos	Viva, atenuada	SC
Cachumba (2)	Cultura de tecidos	Viva, atenuada	SC
Rubéola (2)	Cultura de tecidos	Viva, atenuada	SC
Hepatite B	Plasma humano (3)	Subunidades	IM
	Levedura	Subunidades	IM
Encefalite japonesa	Animais (3)	Inativada	SC
Varicela	Cultura de tecidos	Viva, atenuada	SC
Influenza	Ovos embrionados	Inativada	IM
Hepatite A	Cultura de tecidos	Inativada	IM

(1) Em desenvolvimento (2) Aplicadas frequentemente em associação tripla (3) Não utilizada no nosso país
IM - Intramuscular SC - Subcutânea

Tabela 2 - VACINAS VIRAIS HUMANAS EM DESENVOLVIMENTO

Agente	Substrato utilizado	Tipo de vacina
Citomegalia	Cultura de tecidos	Viva, atenuada; subunidades
Influenza	Ovos embrionados	Viva, atenuada
Dengue	Cultura de tecidos	Viva, atenuada
Rotavírus	Cultura de tecidos	Viva, atenuada
Parainfluenza 3	Cultura de tecidos	Viva, atenuada
Encefalite japonesa	Cultura de tecidos	Viva, atenuada
Hepatite A	Cultura de tecidos	Viva, atenuada

Tabela 3 - VACINAS BACTERIANAS DE UTILIZAÇÃO MAIS EXTENSA

Agente	Tipo	Via de administração	Eficácia
Tuberculose/BCG	Viva, atenuada	ID	50-80%
<i>Vibrio cholerae</i>	Inativada	IM ou SC	50-70%
<i>Salmonella typhi</i>	Inativada	IM	50-80%
	Viva, atenuada (ty21a)	Oral	
<i>Bordetella pertussis</i>	Inativada	IM	80-90%
	Acelular	IM	
<i>Clostridium tetani</i> (tétano)	Subunidades (toxóide)	IM	90%
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (difteria)	Subunidades (toxóide)	IM	90%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococos)	Subunidades (cápsula)	IM/SC	70%
<i>Hemophilus influenzae</i>	Subunidades (cápsula)	IM/SC	40-90% (tipo B)
	Complexo/carreador protéico	IM/SC	95%
<i>Neisseria meningitidis</i> (sorotipos A, C)	Subunidades (cápsula)	SC	75-90%

ID - Intradérmica