

Febre reumática: da patogênese à vacina contra o *S. pyogenes*

Luiza Guilherme e Jorge Kalil

Há 20 anos estudamos os mecanismos desencadeadores da Febre Reumática (FR) e sua seqüela principal a Doença Reumática Cardíaca (DRC). A doença é decorrente de reações auto-ímmunes desencadeadas após infecção pelo *Streptococcus pyogenes* em crianças/adolescentes que possuem fatores genéticos de suscetibilidade que predispõe ao desenvolvimento. Identificamos a associação genética da doença com alelo HLA-DR7 codificado pelo gene HLA-DRB1, do Sistema Principal de Histocompatibilidade, posteriormente confirmado em outros países e que mostrou ser importante no reconhecimento de antígenos do estreptococo e de proteínas do tecido humano pelo linfócito T. Outros marcadores foram identificados, e estão envolvidos no desencadeamento de reações inflamatórias. Mostramos que populações clonais de linfócitos T infiltram o tecido cardíaco (miocárdio e valvular) e são capazes de reconhecer proteínas cardíacas identificadas por peso molecular (PM) e ponto isoelétrico (pI), principalmente no local das lesões cardíacas. Observamos a presença de inúmeras células produtoras de citocinas inflamatórias (IFN γ e TNF α) no miocárdio e no tecido valvular, porém reduzido número de células produtoras de IL-4 (citocina reguladora da inflamação) no tecido valvular. Estes resultados sugerem que a falta de células reguladoras da inflamação nas valvas cardíacas ocasiona a piora e permanente lesão valvular nos pacientes com DRC.

Os conhecimentos adquiridos, aliados ao fato de que a FR/DRC ainda representam um grande problema de saúde pública no Brasil e em vários países pobres e em desenvolvimento com altos custos, devido principalmente às internações hospitalares e cirurgias para correção valvular, nos levou ao desenvolvimento de uma vacina contra o *S. pyogenes*.

Identificamos uma região localizada na porção C-terminal da proteína M do estreptococo com potencial de proteção. Para tal, analisamos um painel de 260 células de sangue periférico e 620 amostras de soro de indivíduos normais e de pacientes contra 79 peptídeos sintéticos compartilhados que cobriam uma região de 100 resíduos de aminoácidos. As análises resultaram na identificação de 55 resíduos de aminoácidos preferencialmente reconhecidos por linfócitos T e B. Soros de indivíduos normais reativos a este peptídeo foram capazes de inibir *in vitro*, em células Hep2, a adesão e colonização bacteriana. Ensaios experimentais com o peptídeo sintético, em diferentes cepas de camundongos e em mini-pigs mostraram altos títulos de anticorpos. Em dois lotes de camundongos imunizados e posteriormente desafiados com a bactéria, observamos 80 % e 100% de proteção. Os órgãos de vários animais imunizados foram avaliados e não foram observadas reações deletérias. Análises histopatológicas também não evidenciaram lesões no tecido cardíaco. Em conformidade com os resultados em humanos, os soros dos animais imunizados inibiram *in vitro*, em células Hep2, a adesão e a colonização bacteriana.

Paralelamente aos ensaios em animais, avaliamos a segurança do epitopo vacinal, em uma abordagem única, utilizando linhagens de linfócitos T infiltrantes

das lesões cardíacas que foram obtidas a partir da cultura de micro fragmentos cirúrgicos de pacientes com DRC. Testamos a reatividade de vários peptídeos sintéticos componentes do agente vacinal frente às linhagens e 50 clones derivados destas linhagens. Observamos 5% de reatividade, no entanto, as células positivas produziam IL-10, uma citocina reguladora da inflamação. Estes dados indicaram que o epitopo vacinal possui também potencial de regular a inflamação e se for confirmada esta propriedade poderá trazer benefícios ao paciente portador da DRC.

Desta forma, o conhecimento dos principais mecanismos desencadeadores da FR e da doença reumática cardíaca, abriu a possibilidade de produzir uma vacina segura e com potencial de proteção.

A febre reumática e a doença reumática cardíaca ainda são consideradas como problema de saúde pública em vários países em desenvolvimento e em países pobres. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS,2004) mostraram que a prevalência de FR em países em desenvolvimento é de aproximadamente 24/1000 indivíduos. Mundialmente, existem 16 milhões de indivíduos com DRC e aproximadamente 2 milhões com doenças invasivas graves por estreptococcias.

No Brasil, o registro de casos de FR e DRC não refletem a realidade, uma vez que a maioria não é registrada. Assim, a despeito da incidência de casos registrados de FR ter diminuído no Brasil (de 20.000 novos casos/ano em 1990 para 5.000 novos casos nos últimos cinco anos), a lesão valvular enquanto consequência da FR ainda é responsável por cerca de 90% das cirurgias cardíacas infantis e 30% das cirurgias cardíacas em adultos, realizadas no país. A doença tem grande impacto em termos de custos ao Sistema de Saúde do país (SUS), da ordem de R\$ 158 milhões em 2007.

Diante da incidência de aproximadamente 600 milhões de novos casos/ano de estreptococcias no mundo, segundo dados da OMS (J Carapetis, 2005), a vacina brasileira em desenvolvimento contra *S. pyogenes* acena para a possibilidade de uma redução quantitativa expressiva de novos casos de FR/DRC e melhora na qualidade de vida de milhares de crianças e jovens.