

VACINAS CONTRA DENGUE: ATUALIZAÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas últimas décadas, a dengue reemergiu em mais de 100 países, e mais da metade da população mundial vive em áreas endêmicas da doença e/ou sob risco de transmissão. A dengue também representa importante impacto na morbimortalidade no Brasil. Apenas em 2016, 1,5 milhão de casos suspeitos de dengue grave foram registrados no país. Estima-se que boa parte dos brasileiros que vive em áreas de alta transmissão tenha contraído dengue pelo menos uma vez até atingir a idade de nove anos.

A dengue é uma doença antiga, com presença nas Américas há cerca de 400 anos, sendo suas primeiras epidemias descritas em 1635 na região do Caribe. No Brasil, os primeiros casos foram registrados em 1982, em Boa Vista, Roraima. Durante quase todo o século XX, os esforços no controle do mosquito, especialmente para combater a febre amarela, foram suficientes para evitar a disseminação da dengue na região. A partir do final da década de 80, no entanto, o número de casos de dengue no país vem crescendo, razão pela qual ela é hoje considerada a doença transmitida por vetor de mais rápida disseminação e de mais alta taxa de notificação.

O vírus da dengue é um arbovírus da família Flaviviridae, gênero Flavivírus, que inclui quatro tipos distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4, mantendo-se na natureza pela multiplicação em mosquitos hematófagos do gênero *Aedes*. O ciclo de transmissão da doença se inicia quando o mosquito *Aedes* (o *aegypti* é o principal vetor da doença no Brasil) pica uma pessoa infectada. O vírus multiplica-se no intestino médio do vetor e infecta outros tecidos chegando às glândulas salivares. Uma vez infectado, o mosquito é capaz de transmitir o vírus enquanto viver. Não há transmissão da doença de pessoa a pessoa, sem a participação do vetor. Após a picada do mosquito, o ciclo de replicação viral com a disseminação do vírus pela corrente circulatória (viremia) inicia-se no indivíduo infectado. Os primeiros sintomas como febre, dor muscular, mal estar e cefaleia surgem após um período médio de incubação de 5 a 7 dias. Após a infecção, a resposta imune é sorotipo-específica.

Os quatro sorotipos de dengue têm potencial para causar formas graves da doença e a exposição a um segundo sorotipo, após imunidade conferida pela primo-infecção, torna essa possibilidade ainda mais palpável, fenômeno esse conhecido como amplificação da resposta imune (ADE – do inglês *antibody-dependent enhancement*). Sabe-se que a infecção por um dos sorotipos do vírus

da dengue (DENV) confere proteção cruzada de curto prazo para todos os sorotipos e de longo prazo contra infecção pelo mesmo sorotipo. Sendo assim, a vacina ideal deveria conferir imunidade de longa duração para os quatro sorotipos de DENV.

A vacina atualmente disponível, CYD-TDV (Dengvaxia®), é uma formulação quimérica, recombinante, contendo os quatro sorotipos de DENV, que utiliza como estrutura a cepa 17D da vacina febre amarela, onde os segmentos genômicos dos quatro tipos de DENV, que codificam as proteínas de pré-membrana e envelope, são inseridos.

A vacina foi licenciada em vários países da América Latina e Sudeste Asiático a partir de 2015 e teve sua aprovação para uso na Europa em 2018 e nos Estados Unidos (FDA – *Food and Drug Administration*) em 2019. A base para o licenciamento foram dois grandes ensaios clínicos randomizados de fase III da CYD-TDV (6,7). Em ambos os ensaios, a vacina CYD-TDV foi administrada em três doses nos meses 0, 6 e 12. Os resultados dos dois ensaios foram comparáveis; na análise primária por protocolo, a eficácia da vacina foi de 57% e 61% contra a dengue virologicamente confirmada de qualquer gravidade causada por qualquer tipo de DENV que ocorreu entre 28 dias e 13 meses após a terceira dose da vacina. A eficácia da vacina foi maior contra a febre hemorrágica da dengue ou infecção por dengue que requer hospitalização (80% e 93% respectivamente). A eficácia da vacina variou de acordo com o sorotipo e foi significativamente maior para DENV-3 e DENV-4 (aproximadamente 75%) do que para DENV-1 (50%) e DENV-2 (35% a 42%). A eficácia da vacina foi menor (34% a 36%) em crianças de 2 a 5 anos de idade e em crianças que não tinham anticorpos neutralizantes da dengue detectáveis antes da vacinação (soronegativos). O perfil de segurança foi considerado bom, e não houve indicação de doença dengue mais grave em receptores de vacina que ocorreram ao longo dos 25 meses de vigilância ativa de casos.

Análises de seguimento desses ensaios de vacinas confirmaram algumas limitações da vacina. Em um estudo de coorte de casos no qual dados de três testes de eficácia de vacina foram reanalisados, a vacina foi protetora entre crianças previamente expostas à dengue, mas aumentou o risco de hospitalização e doença grave em crianças que não foram previamente expostas.

Em novembro de 2017, o fabricante da vacina anunciou que, com base em seis anos de dados clínicos, a vacina teve um efeito benéfico persistente em indivíduos que haviam sido previamente infectados com DENV antes da vacinação. Em indivíduos sem episódio anterior de infecção por DENV, no entanto, a vacinação foi associada a um risco aumentado de doença grave e hospitalização. A partir desses dados o fabricante atualizou a bula da vacina, recomendando que indivíduos sem prévia infecção por DENV renunciem à vacinação. Em dezembro de 2017, a OMS ratificou a informação do laboratório.

Em abril de 2018, a OMS fez um alerta que a utilização dessa vacina, requer a confirmação por testes específicos que comprovem infecção prévia por dengue no momento da administração.

No Brasil, como parte do processo de atualização da bula da vacina dengue, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), anunciou também que a vacina deve ser usada apenas em indivíduos com história prévia de infecção por dengue, direcionando sua utilização para este grupo de indivíduos que está sob risco de uma nova infecção pela doença, e que a vacina demonstrou eficácia na redução de hospitalizações e na redução dos casos graves ao longo dos 6 anos de acompanhamento.

Até o presente momento, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil não fez a opção de introdução da vacina em nosso programa público, porém continua avaliando as evidências para uma eventual incorporação.

Tanto do ponto de vista individual quanto de saúde pública, prevenir uma infecção subsequente em pessoas que já tiveram dengue pode desempenhar um papel importante, reduzindo a carga social e econômica da doença.

A análise que resultou nesta orientação foi baseada em estudos que dividiu a população em indivíduos com infecção prévia e sem infecção prévia, com faixa etária de 9 a 45 anos de idade e observou-se que:

- No caso de indivíduos com infecção prévia pelo vírus da dengue, constatou-se um benefício duradouro de até 6 anos após a administração da primeira dose da vacina. Observou-se redução de 79% de hospitalizações por dengue e 84% de casos de dengue grave.

- No caso de indivíduos sem infecção prévia pelo vírus da dengue, observou-se um potencial aumento do risco de hospitalização por dengue e dengue clinicamente grave (predominantemente dengue hemorrágica, DH) de grau 1 ou 2 [OMS 1997] nos estudos clínicos de seguimento em longo prazo em indivíduos com 9 anos de idade ou mais. As projeções da análise de longo prazo indicam que o aumento do risco ocorreu principalmente durante o terceiro ano após a administração da primeira dose da vacina.

Em termos dos eventos descritos (hospitalização por dengue e dengue grave), com base nesta análise, os resultados foram os seguintes:

- Em indivíduos com infecção prévia pelo vírus da dengue, avaliou-se que, durante o seguimento de 5 anos a partir da administração da primeira dose da vacina, poderia prevenir 15 casos de hospitalização por dengue ou 4 casos graves de dengue por 1000 indivíduos.

- Em indivíduos sem infecção prévia pelo vírus da dengue, foi estimado que, durante um seguimento de 5 anos, poderiam ocorrer, após a vacinação, cerca de 5 casos adicionais de dengue com hospitalização ou 2 casos adicionais de dengue grave por 1000 indivíduos vacinados.

NOVAS VACINAS

Várias outras vacinas dengue estão em diferentes fases de desenvolvimento, duas delas em Fase 3:

Laboratório Takeda: trata-se de uma vacina quadrivalente, atenuada, quimérica, que utiliza o DENV2 como esqueleto para os demais tipos. O esquema vacinal será de duas doses, com intervalo de três meses entre elas. Os dados dos estudos de segurança mostraram que a vacina é bem tolerada e os resultados de eficácia devem ser em breve publicados.

Laboratório Butantan em parceria com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH): vacina viva, atenuada, quadrivalente contra os quatro tipos de DENV. Tem sido avaliada em dose única e a fase de recrutamento de indivíduos em Fase 3 já foi concluída.

CONCLUSÃO

Inúmeros esforços vêm sendo feitos para o enfrentamento da dengue, que vão desde o controle do vetor (mosquito), melhoria na vigilância epidemiológica, investimentos em adequadas técnicas de diagnóstico e também na assistência, com o intuito de prevenir, especialmente, as formas graves da doença.

A utilização, em saúde pública, de uma vacina segura e eficaz contra os quatro tipos de dengue é altamente desejável e traria um enorme avanço no controle da doença, representando uma ferramenta crucial para se alcançar a meta da OMS em reduzir a sua morbidade em pelo menos 25% e a mortalidade em 50% até 2020.

Até o momento só uma vacina dengue está licenciada no mundo (Dengvaxia®) e deve ser aplicada somente em indivíduos previamente infectados, entre 9 e 45 anos de idade, como preconiza o calendário da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Várias outras vacinas candidatas estão em diferentes estágios de desenvolvimento, duas delas em fase 3 (laboratórios NIH/Butantan e Takeda).

REFERÊNCIAS

1. Bula Dengvaxia para o Profissional da Saúde: Disponível em: https://www.medicalservices.com.br/Content/Arquivos/Bulas/Dengvaxia_Bula_Profisisonal.pdf (Acessado em 04 de maio, 2019).
2. Bula Dengvaxia Paciente: Disponível em https://www.medicalservices.com.br/Content/Arquivos/Bulas/dengvaxia_bula_paciente.pdf (Acessado em 04 de maio, 2019).
3. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Lancet. 2014; 384:1358-65.
4. Endy TP, Nisalak A, Chunsuttitwat S, Vaughn DW, Green S, Ennis FA, et al. Relationship of preexisting dengue virus (DV) neutralizing

- antibody levels to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection in Thailand. J Infect Dis. 2004; 189:990-1000.
5. Guy B, Guirakhoo F, Barban V, Higgs S, Monath TP, Lang J. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses. Vaccine. 2010; 28:632-49.
 6. Monath TP. Dengue and yellow fever--challenges for the development and use of vaccines. N Engl J Med 2007; 357:2222-5.
 7. Sanofi. Sanofi updates information on dengue vaccine. [Internet]; November 29, 2017. Disponível em: <http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-updates-information-on-dengue-vaccine/>. (Acessado em 29 de dezembro, 2018).
 8. Soucheray S. WHO advisers halt Dengvaxia, for now. [Internet]. Minneapolis (MN): University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy; 2018 Apr 19. Disponível em: <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2018/04/who-advisers-halt-dengvaxia-now>. (Acessado em 1º de abril, 2019).
 9. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. N Engl J Med. 2018; 379:327-40.
 10. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med. 2015; 372:113-23.
 11. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. [Internet]; 15 de abril, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. (Acessado em 26 de abril, 2019).
 12. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018;36(93):457-76. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274315/WER9336.pdf>. (Acessado em 1º de abril 1, 2019).
 13. World Health Organization. Updated questions and answers related to information presented in the Sanofi Pasteur press release on 30 November 2017 with regards to the dengue vaccine Dengvaxia, [Internet]; 30 de novembro, 2017. Disponível em: http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/. (Acessado em 29 de dezembro, 2018).