



## **NOTA TÉCNICA 31/08/2016**

### **Vacina Dengue**

*Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm*

*Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI*

*Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP*

#### **1) A doença**

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas últimas décadas houve um crescimento da dengue em nível mundial de 30 vezes, acometendo hoje mais de 100 países, com metade da população mundial vivendo em áreas endêmicas da doença e com risco de transmissão.

O número de indivíduos infectados anualmente, em todo o mundo, é cerca de 390 milhões, dos quais: 96 milhões (um quarto do total) desenvolvem formas sintomáticas, meio milhão evoluem para formas graves da doença (hospitalização) e 25.000 morrem.

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 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 notificação.

A dengue afeta indivíduos de qualquer idade, sendo o maior número de casos confirmados entre adolescentes e adultos jovens. No Brasil, em 2015, foram reportados mais de 1.600.000 de casos suspeitos da doença, sendo 20.000 deles classificados como dengue com sinais de alarme, cerca de 1.600 como episódios graves e 863 óbitos.

Inúmeros esforços vêm sendo feitos para o enfrentamento da doença, 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.

A OMS estipula como meta a redução de 25% da morbidade causada e de 50% do número de óbitos decorrentes da doença até o ano de 2020, mas são enormes os obstáculos e dificuldades econômicas, políticas e sociais para que os objetivos sejam atingidos e a doença adequadamente controlada. O resultado é um enorme impacto na economia e na saúde pública dos países atingidos.



## 2) O Vírus

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 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 de incubação médio de 5 a 7 dias. Após a infecção, a resposta imune é sorotipo-específica.

## 3) A vacina

Há muito se deseja uma vacina segura e eficaz contra a doença e, embora várias estejam em diferentes fases de desenvolvimento, só há uma vacina licenciada em todo mundo, a do laboratório Sanofi Pasteur (Dengvaxia®), aprovada pela Anvisa no fim de 2015 e agora disponível em serviços privados de imunização do Brasil.



Trata-se de uma vacina de vírus vivos atenuados, tetravalente, composta por quatro cepas recombinantes vivas atenuadas de vírus da dengue. Cada cepa expressa os genes da pré-membrana (prM) e do envelope de um dos quatro sorotipos do vírus, tendo como base (esqueleto) a cepa da vacina febre amarela 17D (YF 17D).

Dois estudos clínicos pivotais de fase III, realizados na Ásia (CYD14) e Américas (CYD15), demonstraram a segurança e eficácia da vacina, tendo o Brasil incluído 1.500 indivíduos no estudo CYD15.

### **3.1) Dados de segurança**

A vacina comprovou sua segurança por meio de diversos estudos científicos que envolveram mais de 20.000 vacinados. Eventos sistêmicos mais comuns foram cefaleia (>50%), fadiga (>40%), mialgia (>40%) e febre, que ocorreu em 16% dos pacientes entre 9-17 anos e em 5% dos pacientes entre 18-60 anos. Quanto a eventos adversos no local da aplicação, o mais comum foi dor (49,2% de 9-17 anos; 45,2% de 18-60 anos). Apesar da possibilidade teórica de visceralização, devido à estrutura do vírus ser da cepa do vírus vacinal da febre amarela YF17D, nenhum caso foi relatado durante todo o período de acompanhamento.

Um aumento nas taxas de hospitalização por dengue após o terceiro ano de aplicação foi observado em crianças entre 2 a 5 anos, fato esse não observado em pacientes maiores de 6 anos de idade.



### **3.2) Dados de eficácia:**

Dois estudos avaliaram a eficácia da vacina: um conduzido em cinco países da Ásia com 10.275 participantes entre 2 e 14 anos (CYD14) e outro em cinco países da América Latina, incluindo o Brasil, com 20.869 participantes entre 9 e 16 anos (CYD15).

Foram analisados como desfechos clínicos de eficácia três aspectos: dengue confirmada laboratorialmente, dengue grave e hospitalização pela doença. Os resultados de eficácia da análise combinada desses dois estudos clínicos (CYD14 e CYD15) demonstraram diferentes resultados em relação a dois importantes aspectos: sorotipo e estado sorológico pré-vacinal.

De uma maneira geral e consistente, indivíduos previamente infectados por algum sorotipo de dengue demonstraram uma melhor eficácia da vacina em comparação com aqueles nunca expostos a algum tipo do flavivírus.

A soroprevalência para dengue encontrada em nosso país foi de 70%, sendo o estudo conduzido nas seguintes cidades: Goiânia, Fortaleza, Natal, Campo Grande e Vitória.

A eficácia total para todos os sorotipos em pacientes maiores de 9 anos foi de 65,6% (95% CI 60,7%–69,9%), sendo maior nos pacientes que apresentavam soropositividade prévia 81,9% (95% CI 67,2%–90,0%). A eficácia demonstrada para formas graves da doença foi de 95,5% e para a prevenção de hospitalização de 80,3%.



Em relação ao sorotipo, houve diferença entre os resultados, sendo a eficácia no grupo que cumpriu o protocolo de 58,4% para o DEN1; 47,1% para DEN2; 73,6% para DEN3 e 83,2% para DEN4.

### **3.3) Recomendação de uso**

A vacina está licenciada em nosso país para indivíduos de 9 a 45 anos de idade, no esquema de três doses: 0, 6 e 12 meses.

Após a reconstituição, deve ser aplicado o volume de 0,5mL por via subcutânea, preferencialmente na região deltoide.

Não estão definidas ainda a duração da proteção e a eventual necessidade de doses de reforço subsequentes.

Não há dados publicados sobre interferência na resposta imune quando da aplicação simultânea com outras vacinas, embora, em recente publicação, a OMS tenha considerado permissível o uso com vacinas inativadas, pelo baixo potencial risco de interferência.

### **3.4) Contraindicações**

A vacina não deve ser administrada em indivíduos portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas, incluindo aqueles em imunoterapia imunossupressora. Também não deve ser aplicada em gestantes, lactantes e pessoas que vivem com HIV/Aids.



A vacina deve ser adiada na vigência de quadros febris ou doença aguda moderada ou grave.

### **3.5) Introdução no Programa Nacional de Imunizações (PNI)**

O Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) do PNI, avaliando diversos aspectos da implantação de um novo imunizante no calendário vacinal brasileiro, reconhece que o licenciamento de uma vacina para prevenção de dengue é um grande avanço para o controle da doença, mas entende que os resultados dos estudos em andamento são imprescindíveis para a definição da utilização da vacina no Brasil.

Destacam-se nesse sentido as avaliações de custo efetividade, soroprevalência e as estimativas do custo da carga da doença. Esses dados irão aportar maiores subsídios para o planejamento dos recursos financeiros e orçamentários e fundamentarão, sob sólida base técnico-científica, a decisão político institucional de inclusão ou não de uma vacina dengue no Calendário Nacional de Vacinação.

A posição do PNI ressalta, ainda, que as ações de controle do vetor não devem ser esquecidas e sim reforçadas em curto prazo de tempo.

## **2) Posicionamento SBIm, SBI e SBP**

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomendam, em nível individual, em seus calendários, o uso rotineiro da vacina dengue



para pessoas de 9 a 45 anos que vivem em região de risco para a doença, no esquema habitual de três doses (0, 6 e 12 meses).

Discussões aprofundadas em relação à logística, coberturas esperadas, dados de eficácia e proteção de grupo, duração de proteção e questões econômicas devem ser mais bem avaliadas para sua introdução no Programa Nacional de Imunizações (PNI).