



São Paulo, 22 de maio de 2017

Nota Técnica sobre a Vacina contra Dengue

1) A doença no Brasil e no Mundo

A Dengue é reconhecida como um importante problema de saúde pública, que alcança proporções mundiais. Atualmente, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca da metade da população mundial, aproximadamente 3,9 bilhões de pessoas, estão sob risco de contrair a doença, que já se encontra em 128 países.

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.

A distribuição geográfica dos quatro sorotipos da dengue varia imprevisivelmente ao longo do tempo e nas diferentes regiões, provocando risco contínuo de infecção, apesar das ações de controle de vetor, que hoje são a única forma de proteção disponibilizada em nosso país.

Durante o século XX, os esforços de combate ao vetor foram suficientes para evitar a disseminação da dengue. Porém, atualmente o controle do vetor que inclui ações conjuntas públicas e individuais, impõe um grande desafio à Saúde Pública, uma vez que a alta densidade demográfica nas cidades, a globalização, o aumento do número de criadouros do vetor e a resistência do mesmo a alguns inseticidas, tornam-se firmes barreiras a esse combate.

Diante disso, desde o final da década de 80, o número de casos de dengue no país vem crescendo expressivamente e tornou-se hoje a doença transmitida por vetor de mais rápida disseminação e de mais alta notificação, colocando o Brasil em primeiro lugar no número de casos reportados por ano em todo o mundo.

Atualmente, cerca de 85% da população brasileira vive em áreas de média a alta endemicidade para a doença.

Em 2015, o país enfrentou a pior epidemia de dengue na história, contabilizando 1.686.607 casos prováveis. De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da



Saúde, foram confirmados em 2015 (SE 52), 1.569 casos de dengue grave e 20.329 casos de dengue com sinais de alarme. Além disso, foram confirmados 863 óbitos por dengue, o que representa um aumento no país de 82,5% em comparação com o mesmo período de 2014, quando foram confirmados 473 óbitos.

Em 2016, o cenário não foi muito diferente, sendo a segunda maior epidemia de dengue no país, com 1.500.535 casos e acarretando 642 óbitos pela doença.

Apesar de afetar pessoas de qualquer idade, dados epidemiológicos apontam que mais de 60% dos casos de dengue estão concentrados na faixa etária de 9 a 45 anos e esse padrão vem sendo observado desde os anos 2000.

Diante desse contexto, a OMS estabeleceu como meta, a redução de 25% da morbidade e 50% da mortalidade causadas pela dengue até 2020. Porém, apesar dos inúmeros esforços e estratégias atuais, ficam evidentes os desafios e obstáculos políticos e socioeconômicos para atingir esses objetivos e em consequência disso, tem-se enorme ônus econômico com grande impacto na saúde pública dos países atingidos pela dengue.

Um estudo epidemiológico realizado no Brasil demonstra que o custo da doença é de 468 milhões de dólares americanos na perspectiva do pagador público e pode chegar a 1,2 bilhões de dólares americanos na perspectiva da sociedade (visão essa que inclui não só os custos diretos com hospitalizações, tratamentos, medicamentos, mas também inclui os custos indiretos como faltas ao trabalho e escola, por exemplo). Quando os custos do controle de vetor são incluídos na análise, a dengue pode custar cerca de 1,7 bilhões de dólares americanos anualmente. Essas estimativas não incluem todo o impacto observado e causado pelo colapso do sistema de saúde no momento de epidemias e surtos de dengue, nem o impacto no turismo.

2) O vírus da dengue

O vírus da dengue é um arbovírus da família Flaviviridae, gênero Flavivírus, que inclui quatro sorotipos 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 e contrai o vírus, tornando-se infectado e capaz de transmitir por toda a sua existência. O vírus multiplica-se no intestino médio do vetor e infecta outros tecidos chegando às glândulas salivares. Não há transmissão da doença de pessoa a pessoa, sendo obrigatória a presença do vetor no ciclo de transmissão. 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) Vacina: nova ferramenta de prevenção

Há muito esperada pelo meio médico científico, uma vacina segura e eficaz é sem dúvidas, uma ferramenta adicional de combate à doença, que somada aos esforços atuais, pode reverter a história natural da dengue. Embora existam várias iniciativas em diferentes fases de desenvolvimento, só há uma vacina licenciada em todo mundo, que foi resultado de 20 anos de pesquisa do laboratório francês Sanofi Pasteur (Dengvaxia®) e que foi aprovada pela ANVISA, em 28 de Dezembro de 2015. Atualmente está disponível em serviços privados de imunização em todo o país.

A vacina contra dengue é 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 como um dos centros incluídos no estudo da América Latina (CYD15).

a) Dados de eficácia da Vacina

Dois grandes estudos avaliaram a eficácia da vacina em 10 países, sendo cinco países da Ásia com 10.275 participantes entre 2 e 14 anos (CYD14) e 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 casos de hospitalização pela doença.

Os resultados de eficácia da análise combinada desses dois estudos clínicos (CYD14 e CYD15) em população de 9 a 16 anos, comprovaram redução de 65,6% (95% CI 60.7%–69.9%) dos casos de dengue por qualquer sorotipo, independente da gravidade. Dados adicionais também comprovaram eficácia significativa contra as formas graves da doença, com redução de 93% e redução de, aproximadamente, 81% dos casos de hospitalizações.



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, que incluiu 5 centros (Goiânia, Fortaleza, Natal, Campo Grande e Vitória) foi de 74%.

b) 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.

Na população onde a vacina está indicada, não houve nenhum aumento de risco de hospitalização e/ou evidência de sensibilização relacionada à vacina, durante a fase de acompanhamento (1 ano após 25 meses de fase ativa, onde foram analisados dados de eficácia).

O perfil de segurança da vacina foi consistente durante toda a etapa de desenvolvimento clínico, sendo comparável ao placebo.

Seguindo as diretrizes da OMS, a fase de acompanhamento se mantém, concluindo um total de 6 anos de estudo, para que novas evidências sejam apresentadas em relação à segurança.

c) Recomendação de uso e contraindicações da vacina

A vacina está indicada para indivíduos de 9 a 45 anos de idade, que vivem em áreas endêmicas. O esquema preconizado inclui três doses, com intervalos de 6 meses entre as doses (0, 6 e 12 meses).

A vacina deve ser reconstituída e aplicada por via subcutânea, na região deltoide (0,5ml).

Até o momento não existem evidências da eventual necessidade de doses de reforço da vacina.



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

Como toda vacina de vírus vivos atenuados, a vacina contra dengue não deve ser administrada em indivíduos portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas, incluindo aqueles que estão submetidos à terapia imunossupressora. Também não deve ser aplicada em gestantes e lactantes e em indivíduos que apresentem qualquer reação alérgica a um dos componentes da fórmula.

Pacientes HIV+ que sejam sintomáticos ou mesmo assintomáticos que tenham comprometimento da função imunológica, também não podem ser vacinados.

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

4) Posicionamento da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Diante de todas as evidências clínicas que suportam a segurança e eficácia da vacina contra dengue (Dengvaxia®), a Sociedade Brasileira de Clínica Médica recomenda e endossa o uso rotineiro dessa nova ferramenta de proteção em nível individual.

De acordo com o registro aprovado no Brasil pela ANVISA, a vacina deve ser utilizada para pessoas entre 9 e 45 anos de idade que vivem em áreas de risco para a doença.

O esquema deve seguir conforme aprovado: três doses com intervalos de 6 meses entre as doses (0,6,12 meses).

Prof. Dr. Antonio Carlos Lopes
Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica