



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE

Maria Stella Fonseca de Oliveira

## **Vacina da Dengue no Brasil**

Trabalho de conclusão de curso em  
formato de artigo científico orientado pela  
professora Dra. Maria Creuza Barros.

Brasília-DF

2016

## **Resumo**

Desde o estabelecimento das vacinas como método preventivo de doenças, principalmente epidêmicas, a ciência sempre buscou nelas a solução para grandes problemas de saúde pública como é o caso da Dengue, doença endêmica em vários países tropicais com grande população. O Brasil é um dos países que sazonalmente sofre com o aumento de casos todos os anos. Muitas técnicas de desenvolvimento de vacinas surgiram ao longo das últimas décadas e proporcionaram possibilidades de construir vacinas eficazes contra doenças que sempre apresentavam grandes desafios de prevenção. Varias vacinas contra dengue existem em fases experimentais, mas duas vacinas foram as mais bem sucedidas até hoje, sendo que uma, a Dengvaxia® da empresa Sanofi Pasteur foi a primeira a se mostrar eficaz sem provocar efeitos colaterais preocupantes, essa vacina já alcançou o mercado e têm sido oferecida em vários países endêmicos como México, Filipinas e atualmente no Brasil. Esse trabalho busca apresentar dados sobre a Dengue, sobre a vacina Dengvaxia® contra a Dengue, a vacina promissora produzida pelo Instituto Butantan e ainda alguns aspectos relevantes sobre a doença no Brasil.

Palavra-chave: vacinas, dengue, Dengvaxia e desenvolvimento.

## **Abstract**

Since the establishment of vaccines as a preventive method of diseases, mainly epidemic, science has always sought in them the solution to major public health problems such as Dengue, an endemic disease in several tropical countries with large populations. Brazil is one of the countries that seasonally suffers from an increase in cases each year. Many vaccine development techniques have emerged over the last few decades and have provided possibilities for building effective vaccines against diseases that have always presented major prevention challenges. Several dengue vaccines exist in experimental phases, but two vaccines have been the most successful to date, and one, Dengvaxia® from Sanofi Pasteur was the first to prove effective without causing worrying side effects, this vaccine has already reached the market and have been offered in several endemic countries like Mexico, Philippines and currently in Brazil. This work aims to present data on Dengue, Dengvaxia® vaccine against Dengue, the promising vaccine produced by the Butantan Institute and also some relevant aspects about the disease in Brazil.

Key-words: vaccine, dengue, Dengvaxia and development.

## 1. Introdução

A utilização de um agente imunobiológico administrado tem como objetivo conferir ao organismo proteção contra enfermidades, dependendo de uma soroconversão que pode ser alcançada ou não variando de indivíduo para indivíduo, mas no geral esse objetivo é alcançado na maior parte das administrações. Esse processo denominado de imunização se classifica de duas formas: ativa e passiva. O uso de imunoglobulinas indicado para situações de proteção antecipada ou de urgência caracteriza a imunização passiva e proporciona apenas uma proteção temporária. O uso de agentes que estimulam o organismo a produzir uma resposta imunitária e conseqüentemente uma memória imunológica é o processo de imunização ativa e a administração de vacinas se enquadra nesse processo (MALAGUTTI, 2011).

As primeiras estratégias de vacinação surgiram em períodos de grandes epidemias fatais ao ser humano, como foi o caso da varíola, que fez da China Antiga pioneira do processo de variolização, esse se tratava do uso de pus ou leve contaminação com as feridas da doença e era observado que o indivíduo não ficava doente. Mesmo sem conhecimento do processo que levava a proteção contra a doença, o método foi difundido até chegar a Europa, em especial na Inglaterra, que foi onde se iniciaram os primeiros experimentos científicos com o médico inglês Edward Jenner, que atribuiu ao agente usado no procedimento o nome do latim *vaccinia* derivado de *vacca*, que significa vaca, devido as suas observações de que camponeses que tinham contatos com vacas, não ficavam doentes pela varíola humana, ficavam imunes. Posteriormente o método também chegou à América, combatendo a mesma epidemia e levando a combater outras por processos semelhantes (FARHAT et al., 2008).

O termo vacina propriamente dito foi dado por Louis Pasteur, em homenagem a Jenner, para toda preparação de agentes que fosse ser utilizado para imunização contra doenças infecciosas (FEIJÓ; SÁFADI, 2006).

Hoje em dia, diante da evolução da ciência moderna, os tipos de vacinas existentes já são classificados em gerações, de acordo com os avanços conquistados pela ciência, sendo então organizadas em vacinas de primeira geração, de segunda geração e por fim, o campo da vacinologia chega a sua terceira geração de progressos significativos para novos métodos de produção (DINIZ; FERREIRA, 2010).

Cada geração foi marcada pelo surgimento de novas técnicas na elaboração de vacinas. A primeira geração teve como destaque as vacinas do tipo atenuadas ou inativadas, primeira metodologia descoberta, descrita e utilizada como grande solução para os problemas de saúde pública enfrentados na época. As vacinas atenuadas ou inativadas contêm os agentes patogênicos que passaram por processos de enfraquecimento em cultura de células, ou por tratamentos químicos, ou por alterações físicas como temperaturas do ambiente (FARHAT et al., 2008). Também está incluso nessa geração o uso de microrganismos semelhantes que infectam outros hospedeiros, ou seja, não patogênicos ao ser humano, promovendo imunização, como por exemplo, a vacina da Tuberculose (DINIZ; FERREIRA, 2010).

A técnica de DNA (Deoxiribonucleic Acid) recombinante abriu as portas para a segunda geração de vacinas. Partindo da identificação das proteínas mais imunogênicas, descobre-se a sequência de DNA responsável pela produção dos nucleotídeos dessa proteína e em seguida em um vetor e em um sistema de expressão produz-se essa proteína em grandes quantidades, por fim extraíndo-a e usando-as como agentes imunizantes.

Um exemplo de sucesso do uso dessa técnica foi a vacina da hepatite B, produzida em levedura, onde somente o antígeno HBs , injetado no ser humano, induz a formação de anticorpos protegendo os indivíduos contra o vírus completo (KALIL; CUNHANETO; GUILHERME, 2008). Outro exemplo são as vacinas contra o HPV (Human Papillomavirus), a Gardasil® é uma vacina quadrivalente que protege contra os quatro sorotipos mais comuns causadores de verrugas genitais, 6, 11, 16 e 18 e é oferecida no Brasil pelo Sistema Único de Saúde, produzida a partir da reprodução de proteínas do capsídeo do vírus a partir do gene L1 de cada sorotipo em células de leveduras (BARBOSA; NIQUIRILO, 2016) e a Cervarix®, que é uma vacina bivalente e protege apenas contra os sorotipos associados ao câncer de colo de útero, produzida em células de inseto utilizando baculovírus recombinante (MONIE, 2008).

Um conceito radicalmente inovador é o das vacinas de terceira geração, chamadas vacinas gênicas ou de DNA, que surgiu a partir de pesquisas para terapias gênicas. De forma geral, nelas se usa a informação genética que codifica os antígenos com capacidade de desenvolver imunidade, clonando-as em microrganismos inofensivos para o ser humano e estes microrganismos serão injetados no ser humano e produzirão as proteínas desse código inserido,

desenvolvendo resposta imunológica contra esse antígeno produzido (DINIZ; FERREIRA, 2010). Pesquisas voltadas para a produção de uma vacina contra o HIV (Immunodeficiency virus) tem-se baseado nessa tecnologia (KALIL; CUNHANETO; GUILHERME, 2008).

A partir da técnica de DNA recombinante, uma nova possibilidade levou a produção da vacina que hoje pode vir auxiliar no enfrentamento de um dos maiores problemas de saúde pública que afligem o Brasil atualmente, o vírus causador da Dengue. A tecnologia utilizada nas pesquisas e que levaram a produção definitiva de uma vacina se baseia em que apenas algumas proteínas da superfície dos agentes patogênicos são reconhecidas pelos anticorpos neutralizantes, portanto são imunogênicos, e consiste no isolamento e na clonagem dos genes que expressam essas proteínas em vetores e sistemas de expressão, como por exemplo, bactérias inofensivas ao organismo humano, leveduras ou células de mamíferos como suporte para a elaboração de uma vacina (FARHAT et al., 2008).

No caso da vacina Dengvaxia®, comentada neste trabalho, essa técnica foi aplicada incrementada pela técnica de produção de organismos geneticamente modificados, produzindo então os vírus recombinantes atenuados, através da cepa 17D do vírus da febre amarela, usada na vacina da febre amarela (GUY; SAVILLE; LANG, 2010). O vírus da Febre amarela pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* dos quais também pertence o vírus causador da dengue (VASCONCELOS, 2003). A semelhança entre os dois vírus possibilitou uma recombinação genética, entre um vírus já conhecido e já bem estabilizado em relação ao uso para produção de vacina, e o vírus causador da dengue com suas proteínas mais imunogênicas.

A importância de uma vacina contra a dengue no Brasil se dá pelo país ser predominantemente de clima tropical, totalmente propenso à proliferação do *Aedes aegypti*, mosquito transmissor do vírus causador da dengue. A doença pode ter evolução fatal e, portanto, a Dengue é considerada uma doença de notificação compulsória (BRASIL, 2011) por sua magnitude, potencial de disseminação e sua relevância social e outros critérios para inclusão na lista de notificação compulsória das autoridades de saúde do Brasil.

Em 2015 foram registrados 1.649.008 casos de dengue no Brasil e 863 óbitos, que segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde representou um aumento de 82,5% em relação ao ano de 2014, em especial o aumento nas regiões Centro-Oeste e Sudeste que apresentaram as maiores incidências, 1.451,9 casos por 100

mil habitantes e 1.205,7 casos por 100 mil habitantes respectivamente (BRASIL, 2016a).

Esse dado provavelmente levou a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) a agilizar o registro de uma vacina que pudesse colaborar com a redução desses números e no combate a dengue. Em dezembro de 2015, diante de um cenário preocupante de dengue, a ANVISA registrou no Brasil a primeira vacina contra a doença, a francesa Dengvaxia® da empresa Sanofi Pasteur (ANVISA, 2015).

A respectiva vacina foi a que chegou ao estágio mais avançado de teste, passando dos estudos pré-clínicos até a fase III com bons resultados, sendo considerada eficaz e já foi implantada em vários países ,como por exemplo, Filipinas, Singapura, Costa Rica, El Salvador, Indonésia, Tailândia, Peru e México (SANOFI, 2016).

No ano de 2016, após o registro da vacina no Brasil, o estado do Paraná foi o primeiro no país a fazer uma campanha de vacinação pública, oferecendo por meio do sistema de saúde público a vacina para pessoas em faixa etária de 15 a 27 anos (GEP, 2016). A cidade de Londrina no Paraná foi apontada com uma das cidades da região sul com maior incidência de dengue, 1.104,8 por 100mil habitantes, desde a semana epidemiológica 1 até a semana 27 de 2016, segundo boletim do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016b).

A Secretaria de Vigilância em Saúde já mostra que em 2016, desde o mês de janeiro até o mês de julho, o número de casos prováveis de dengue está em 1.399.480, sendo 59,8% desses casos registrados na região Sudeste seguido pela região Nordeste com 21,1% desses casos.

Perante essa situação, a entrada de uma vacina contra a dengue no mercado brasileiro e a possibilidade dela fazer parte do programa de imunização do sistema de saúde do Brasil, a expectativa para se conseguir o controle da doença deixa de ser algo inatingível e dá os primeiros passos para se tornar uma realidade.

Portanto, esse trabalho tem como objetivo apresentar aspectos gerais sobre a vacina contra a dengue, registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em dezembro de 2015, bem como suas principais vantagens e desvantagens e também sobre a vacina mais promissora atualmente contra a dengue, a vacina do Instituto Butantan, que se encontra em fase final de testes clínicos.

## **2. Metodologia**

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa, acompanhada de análise dos boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde. Para alcançar os objetivos foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando ferramentas de pesquisa da internet disponíveis, tais como a base bibliográfica da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/BIREME), o Google Acadêmico, os boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde, bem como o website (<http://www.dengue.info/>) com as publicações da empresa Sanofi Pasteur. Os livros *Imunizações: fundamentos e práticas* e *Imunização, imunologia e vacinas* também foram utilizados para a pesquisa. As palavras chave usadas para a pesquisa foram vacinas, dengue, Dengvaxia e desenvolvimento, tanto em português quanto em inglês, a qualquer período.

## **3. Desenvolvimento**

### **3.1-Produção da vacina Dengvaxia®**

Composto por uma fita simples de RNA (Ribonucleic Acid) positivo, o Dengue vírus produz três proteínas estruturais que compõem o capsídeo, a pré-membrana e o envelope e sete proteínas não estruturais conhecidas como NS (Nonstructural protein) 1, NS2A, -2B, -3, -4A, -4B e -5. Existem quatro sorotipos antígenicamente diferentes e todos capazes de causarem doenças em humanos, a infecção por um sorotipo induz produção de resposta imunológica contra esse sorotipo e a gravidade da dengue está na infecção secundária por outro sorotipo, pois a hipótese estabelecida é que o anticorpo gerado na primeira infecção se liga ao vírus de sorotipo diferente da segunda infecção, mas não o neutraliza e não impede sua entrada nas células gerando uma resposta imunológica mais robusta. Esse é o maior dilema a ser enfrentado para produção de uma vacina contra a dengue, é necessário que a vacina induza a produção de anticorpos contra os quatro sorotipos simultaneamente (RAVIPRAKASH, 2009). A Dengvaxia® foi a primeira vacina que obteve sucesso diante desse dilema.

Por meio do levantamento bibliográfico foi possível estabelecer a descrição da vacina Dengvaxia® e os resultados apresentados pelos estudos de eficácia da vacina nas fases pré-clínica e clínicas I, II e III.

Alguns conceitos devem ser seguidos quando se fala na produção de uma vacina contra a dengue. Segundo um modelo desenvolvido pela WRAIR (Walter Reed Army Institute of Research) três conceitos são importantes: deve produzir proteção duradoura contra os quatro sorotipos evitando o agravamento na resposta imunológica, reforço da vacina quando houver possibilidade aumentada de infecção, ser eficaz, tolerável e segura quanto a quantidade de vírus vivo (FARHAT, 2008).

Para que a vacina tenha garantia de que é estável fenotipicamente e genotipicamente são necessários testes *in vitro* e *in vivo* e é denominada fase pré-clínica. Nessa fase, vacinas contra a dengue podem ser testadas de forma *in vitro* em células dendríticas, endoteliais, em linfócitos e outros tipos de células para se determinar características de genótipo, fenótipo, tropismo, infectividade e etc. Para testes *in vivo* pode-se usar o vetor do vírus e animais de laboratório como macacos e camundongos (GUY; SAVILLE; LANG, 2010).

A partir da cepa vacinal 17D da febre amarela, que é um vírus vivo atenuado e gera uma proteção eficaz contra esse Flavivirus em uma única dose (VASCONCELOS, 2003) considerada hoje eficaz de forma vitalícia pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2014) a vacina da Sanofi foi construída por meio da substituição dos genes da pré-membrana e do envelope dos vírus da cepa da Febre Amarela pelos respectivos genes dos quatro sorotipos do vírus da dengue, gerando as cepas recombinantes CYD1, CYD2, CYD3 e CYD4 (GUY; SAVILLE; LANG, 2010) de vírus atenuados. É uma técnica de produção de vacina onde se produz vírus quiméricos, que no caso, são inseridos genes de interesse do vírus estudado em outro vírus atenuado, que será usado na vacina (FIGUEIREDO, 1999). Então, primeiramente chamada de Chimerivax, a vacina é uma preparação de vírus quiméricos atenuados dos quatro sorotipos da dengue.

Embora a cepa utilizada na construção da vacina Denguevaxia® seja a mesma de uma vacina que confere proteção de forma vitalícia, como considerada pela Organização Mundial de Saúde, somente estudos futuros de acompanhamento poderão dizer se a proteção conferida será realmente duradoura e por quanto tempo.

Antes de passar para os testes em humanos para observar se a vacina realmente induz a produção de uma resposta imunológica, estudos com testes *in vitro* e *in vivo* foram realizados para checar a estabilidade, segurança e eficácia imunogênica dos vírus quiméricos atenuados.

Segundo os pesquisadores a vacina se mostrou bastante estável na fase pré-clínica in vitro, sendo que as cepas recombinantes foram testadas em células dendríticas humanas, que são as células que primeiro tem contato com o vírus, normalmente fagocitando e apresentando seus antígenos (GUY; SAVILLE; LANG, 2010), comparando os efeitos imunológicos das cepas vacinais em relação às parentais observaram que as cepas virais recombinantes CYD1, 2, 3 e 4 induziram maturação dessas células e resposta imune controlada, assim como produção de citocinas e INF1 uniforme (DEAUVIEAU et al., 2007), também estudaram a hipótese de os vírus CYD terem o mesmo tropismo que o vírus da febre amarela devido a proteína E ser a responsável por essa preferência dos Flavivírus pelas células hepáticas, a preocupação se dá por que estudos mostram que tanto o dengue vírus quanto o vírus da febre amarela podem causar danos hepáticos em pessoas susceptíveis, através de testes com células da linhagem hepática observaram a replicação dos vírus CYD e segundo eles os vírus não eram hepatotrópicos como os vírus da febre amarela por não terem apresentado alta replicação (BRANDLER, 2005).

Os testes in vivo também foram promissores, foram usados modelos animais para testar a neurovirulência e comparar o neurotropismo através de inoculação intracerebral em camundongo, os pesquisadores observaram que os quatro vírus CYD estavam significativamente atenuados (GUY; SAVILLE; LANG, 2010) e para analisar a viremia, com o uso de PNHs (Primatas Não Humanos) macacos rhesus, notaram que uma dose da vacina tinha uma baixa viremia, mas apresentou um aumento quando mais doses foram aplicadas, porém ficou comprovado que induzia imunidade contra os quatro sorotipos da dengue quando fizeram um desafio com o DENV selvagem (GUIRAKHO, 2004). Ainda em seus estudos observaram interferência entre os sorotipos, para essa interferência e a alta viremia observada nos macacos foram feitas diversas abordagens para minimizá-las, como: I - administração simultânea de duas vacinas bivalentes complementares em sítios anatómicos separados, drenadas por diferentes nodos linfáticos; II - administração sequencial de duas vacinas bivalentes complementares; III - adaptação de formulações por meio da redução da dose do sorotipo imunodominante (CYD-4); IV - administração da dose de reforço após um ano (GUY; SAVILLE; LANG, 2010), essas abordagens provavelmente explicam o motivo da vacina ser multidoses e ainda para se evitar interferência de anticorpos de curta duração (IgM) devem ser aplicadas em períodos espaçados.

### 3.2-Fases clínicas e comprovação da eficácia

Com o objetivo de avaliar a eficácia, os possíveis efeitos adversos e também reduzir o número de casos de internações hospitalares por dengue e os casos severos e hemorrágicos da doença iniciou-se os estudos das fases clínicas em adultos e crianças, principalmente de países endêmicos.

O primeiro estudo de fase clínica I foi realizado na cidade de Springfield, estado de Missouri, nos Estados Unidos e contou com a participação, no início da pesquisa, de sessenta e seis homens e mulheres saudáveis, que não estiveram em regiões endêmicas, e no caso das mulheres, não estavam grávidas ou amamentando, com idade entre 18 e 45 anos, todos que tinham doenças que comprometiam o sistema imunológico foram excluídos, ao final do estudo um total de 33 participantes completou todo o processo da pesquisa (GUY; SAVILLE; LANG, 2010).

Os participantes foram divididos em dois grupos onde o primeiro grupo recebeu três doses da vacina e o segundo recebeu primeiro uma vacina placebo e nas duas doses posteriores a vacina tetravalente contra Dengue, sendo a segunda dose após quatro meses e a terceira após doze meses para os dois grupos.

Os voluntários foram acompanhados após as vacinações e segundo o estudo, exames físicos feitos durante a pesquisa detectaram alguns efeitos adversos da vacina, que estavam relacionados tanto com o comportamento dos participantes quanto com a vacina, esses efeitos se tornaram então relevantes. Sobretudo, em um aspecto geral a vacina apresentava um perfil de segurança favorável, o estudo mostrou também que uma soroconversão mais eficaz de proteção, se dava somente após injeção das três doses da vacina, já que o nível de soroconversão aumentava a cada dose aplicada e que não apresentava reatogenicidade entre elas (MORRISON et al., 2010). A eficácia da vacina, ainda na fase I também foi estudada na população do México e Filipinas, e a pesquisa obteve resultados compatíveis (GUY; SAVILLE; LANG, 2010).

Na fase clínica II o primeiro estudo foi realizado com o intuito de observar a reação da vacina em crianças que já estiveram expostos a algum *flavivírus* e com histórico de vacinações, explorando e investigando se haveria necessidade de reformulação da vacina devido ao contato com outras vacinas ou mesmo o cenário da população alvo. Crianças entre 2 e 11 anos no Peru foram selecionadas para a pesquisa dessa fase clínica, pra que se observasse a capacidade imunogênica e a

segurança da vacina nessa população, receberam as três doses da vacina e os resultados confirmaram que a vacina proporciona proteção a essa população com esse determinado histórico. No México, outro estudo, em adultos avaliou se uma imunidade pré-existente contra outro Flavivírus teria algum efeito sobre a vacina quimérica, os dados mostraram que as taxas de soropositividade foram maiores quando já havia imunidade pré-existente e com apenas mais uma dose da vacina tetravalente do que a soropositividade sem imunidade contra Flavivírus anteriormente e duas doses da vacina tetravalente (GUY et al., 2011).

Quanto à fase III de avaliação clínica os ensaios feitos estudaram a programação das doses da vacina e sua efetividade em crianças das regiões endêmicas Ásia e América Latina. O estudo realizado com 10.275 crianças entre 2 e 14 anos em cinco países da Ásia confirmou que a eficácia da vacina é ainda maior quando houve pré-disposição a *flavivírus* e há presença de anticorpos neutralizantes pré-existentes através do uso de três doses da vacina (CAPEDING et al., 2014) e a pesquisa na América Latina avaliou a eficácia da vacina em cinco países endêmicos em 20.869 crianças de 9 a 16 anos (VILLAR et al., 2015). Ambos estudos dividiram os voluntários em dois grupos, o grupo que recebeu as três doses da vacina e o outro grupo foi considerado controle e recebeu uma vacina placebo, os dois grupos receberam a primeira dose das vacinas, após seis meses a segunda dose e após doze meses a terceira, sendo avaliados durante vinte e cinco meses. Avaliaram os efeitos adversos e a soroconversão contra os quatro sorotipos e a prevenção do agravamento da dengue, que mostraram resultados satisfatórios a serem apresentados no próximo tópico.

### **3.3-Eficácia e proteção contra os sorotipos**

Os resultados demonstrados na fase final, a fase clínica III, dos estudos realizados na Ásia e na América Latina concluíram que a vacina tem em geral, uma eficácia, na população de países da América Latina, de 60,8% na proteção contra os quatro sorotipos da dengue por causa da variação entre faixas etárias e de países, pois a pesquisa aconteceu em cinco países diferentes, mas em aspectos específicos, a vacina candidata se mostrou eficaz em 64,7% nas crianças ou adultos que receberam pelo menos uma dose da vacina, e de 83,7% em crianças que já tinham algum anticorpo contra dengue após terceira dose da vacina, observou-se

que contra a dengue grave a vacina foi eficaz em 91,7% após três doses da vacina e 90% contra dengue hemorrágica também após três doses. Os efeitos adversos representaram apenas 0,6% do grupo que recebeu a vacina (VILLAR et al., 2015).

O estudo realizado na Ásia afirmou que a eficácia da vacina foi de 56%, houve uma redução de casos por dengue admitidos em hospitais e preveniu estimativamente 80% de casos de dengue hemorrágica, 75% de casos de dengue causados pelos sorotipos 3 e 4, 50% causados pelo sorotipo 1 e 35% causados pelo sorotipo 2, essas diferenças foram explicadas pela diferença de sorotipos circulante em cada região. Os efeitos adversos aconteceram apenas em 1% da população do grupo vacinado com a vacina tetravalente (CAPEDING et al., 2014).

No Brasil, uma vacina contra a Dengue precisa prevenir prioritariamente contra o sorotipo DENV-1. Em 2016, das 3.033 amostras positivas para dengue, 86,3% foram positivas para DENV-1, mantendo o predomínio também observado em anos anteriores (BRASIL, 2016c), devendo então, no caso de adesão da vacina por órgão público de saúde, haver atenção na eficácia da soroconversão para o DENV-1 como critério de aprovação.

### **3.4-Necessidade do uso da vacina**

Desde a descoberta do primeiro processo de imunização, as vacinas se tornaram grandes aliadas na resolução de problemas de saúde pública, no controle ou até mesmo na erradicação de doenças, muitas consideradas endêmicas, como por exemplo, a contenção da epidemia de febre amarela e a erradicação da poliomielite no Brasil.

No Brasil houve grande quantidade de números de casos de Dengue entre os anos de 2010 e 2013, passando da casa de um milhão de casos em 2010 para um milhão e quatrocentos em 2013 (BRASIL, 2015) e em 2015 esse número foi superado, passando para mais de um milhão e seiscentos casos no Brasil (BRASIL, 2016a). O Brasil então, tem se enquadrado nos países endêmicos para dengue e isso faz com que se busque uma solução para esse problema crescente.

Como a doença não tem um tratamento direto e apenas paliativo, nem havia vacinas registradas até 2015, foi adotado no Brasil uma política de prevenção apontando os cidadãos como principais agentes do combate a doença e o mosquito transmissor

como o alvo a ser extinto para se obter o sucesso em uma redução de casos (GONÇALVES et al., 2015), porém não é o que se tem visto em números.

Muitos estudos já apontavam a produção de uma vacina como solução e desde 2010 isso começou a se tornar possível. A alta frequência de surtos e a disseminação da doença fizeram as produtoras de vacinas voltarem os olhos para os países endêmicos e trabalharem na produção de uma vacina (SILVA, 2012). Esse trabalho avaliou a vacina contra a dengue em estágio mais avançado e essa se mostrou bastante eficaz e segura. A vacina pode ser agora uma grande aliada no combate à doença.

### **3.5- Desvantagens da Dengvaxia®**

Uma característica da vacina relevante na distribuição dela para a população é ser uma vacina do tipo atenuada, e esse é o ponto fraco da vacina, pessoas com a imunidade comprometida por doenças imunológicas, uso de medicamentos imunossupressores e doenças que levam a imunodepressão, gestantes e também geralmente crianças mais novas, recém-nascidas, bebês, que tem imunidade mais baixa não são indicadas a fazerem o uso desse tipo de vacina pela possibilidade de haver disseminação do microrganismo, mesmo atenuado, levando o indivíduo a desenvolver sintomas graves ou mesmo a doença, fazendo com que esse modelo de vacina seja contra indicado a esses indivíduos (BRICKS, 1998; LOUZEIRO et al., 2014), e acaba reforçando a necessidade de que se continue buscando outra alternativa de vacina que possa atender melhor ainda a população.

Um efeito colateral bastante comum nos grupos vacinados foi à febre após a vacinação (CAPEDING, 2014; VILLAR et al., 2015). A proteção mais eficaz só se dá após aplicação das três doses, o que exige um tempo bastante prolongado para garantir que haja proteção contra os quatro sorotipos do vírus, o que não seria o desejável em áreas endêmicas que são as que necessitam de proteção mais rápido possível e também um problema muito comum na cobertura vacinal de vacinas multidoses é a não adesão completa ao programa de vacinação, não havendo a cobertura vacinal necessária (MORAES et al., 2003).

### **3.6 - Outra vacina promissora**

No Brasil o instituto responsável pela produção das vacinas desenvolveu uma parceria com institutos nacionais de saúde dos Estados Unidos para construir uma vacina contra os quatro sorotipos da dengue. A vacina tetravalente Dengue Butantan é uma vacina com vírus vivos atenuados, enfraquecidos através da deleção de segmentos gênicos dos quatro tipos de vírus (BUTANTAN, 2016). Um teste, realizado nos EUA, do tipo “desafio em humanos” feito em pequena escala comprovou que a vacina protegia contra os quatro sorotipos de vírus da dengue sem ter efeitos colaterais e principalmente contra o sorotipo dois, que é o mais difícil de desenvolver proteção, corroborando com os testes já realizados pelo Instituto Butantan (UNA-SUS, 2016). A terceira e última fase de avaliação clínica já está realizando testes em mais de mil voluntários em São Paulo e em outras cidades totalizando 17 mil pessoas, através de parcerias com hospitais e centros de pesquisa. A terceira e última etapa, a fase clínica III busca comprovar a eficácia da vacina em três tipos de população, crianças de 2 a 6 anos, mais jovens de 7 a 17 anos e adultos de 18 a 59 anos observando os voluntários e é necessária uma única dose. A grande vantagem é a produção em larga escala juntamente com campanha de vacinação em massa pela rede pública no Brasil (BRASIL, 2016c).

### **3.7- Considerações finais**

- A Dengue agora de fato pode ser combatida de forma mais eficaz e eficiente com a ajuda da vacina que agora está sendo oferecida no Brasil, porém isso não isenta a população nem os governantes de manterem o comprometimento com as medidas de prevenção contra o vetor do vírus.
- A vacina Dengvaxia® superou obstáculos nunca antes vencidos devido a grande complicação da doença causada pela gama de diversos sorotipos e por isso representa um grande avanço na prevenção da dengue, mesmo apresentando algumas desvantagens como, ser multidoses, ser atenuada, ter uma série de variâncias em relação à proteção e alguns efeitos colaterais é fato que os altos índices de prevenção de casos graves significam muito no

combate à doença e a redução de óbitos representa uma grande evolução nesse combate. Também uma grande parte da população pode receber a vacina do tipo atenuada e conseqüentemente a população que tem restrição a esse tipo de vacina, acaba sendo protegida pela diminuição da circulação do vírus, que é efetivamente um efeito benéfico para toda a sociedade.

- A eficácia de em torno de 60% da Denguevaxia® não é considerada uma eficácia muito relevante tendo em vista que muitas vacinas bem estabelecidas apresentam seus níveis de eficácia acima de 80% ou mesmo 90%.
- Tendo em vista a eficácia demonstrada pela vacina Dengvaxia® contra as formas mais graves da doença causada pelo vírus da dengue, a implantação da vacina através de campanhas vacinais pode ser considerada importante em regiões com maior incidência de dengue.
- A conclusão das pesquisas pelo Instituto Butantan se faz também extremamente necessária, pois favorecerá ainda mais a população brasileira por facilitar o acesso à proteção através do Programa Nacional de Imunização e seus benefícios apresentados em relação à vacina da Sanofi.

## Referências bibliográficas

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução- RE Nº 3.519**, de 23 de dezembro de 2015. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/106783857/dou-suplemento-secao-1-28-12-2015-pg-4>>. Acesso em: 24 abr. 2016.

BRANDLER, S. et al. Replication of chimeric yellow fever vírus-dengue serotype 1-4 virus vaccine strains in dendritic and hepatic cells. . **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 72, n. 1, p. 74-81, Jan. 2005.

BRASIL. **Butantan testa vacina contra dengue em 1,2 mil pessoas**. 2016c. Acesso em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2016/08/butantan-testa-vacina-contra-dengue-em-1-2-mil-pessoas>>. Disponível em: 23 out. 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, v. 47, n. 3, p. 1-10, s.m. 2016a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 27, 2016. **Boletim epidemiológico**. Brasília, v. 47, n. 31, p 1-4, s.m. 2016b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 37, 2016. **Boletim epidemiológico**. Brasília, v. 47, n. 34, p 1-10, s.m. 2016c.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2014**. 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/29/Dengue-at---2014.pdf>>. Acesso em: 09 maio 2016.

BRASIL. **PORTARIA Nº 104**, de 25 de janeiro de 2011. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104\\_25\\_01\\_2011.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html)>. Acesso em: 22 abr. 2016.

BRICKS, L. F. Indicação de vacinas e imunoglobulinas em indivíduos que apresentam comprometimento da imunidade. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 32, n. 3, p. 281-294. Jun. 1998.

BUTANTAN. **Produtos em desenvolvimento.** Disponível em: <<http://www.butantan.gov.br/producao/desenvolvimento/Paginas/default.aspx>>. Acesso em: 23 out. 2016.

CAPEDING, M.R. 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**. Londres, v. 384, n. 9941, p. 1358-1365, Out. 2014.

DEAUVIEAU, F. et al. Innate immune responses in human dendritic cell upon infection by chimeric yellow-fever dengue vaccine serotypes 1-4. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Northbrook, v. 76, n.1, p. 144-154, Jan. 2007.

DINIZ, M.; FERREIRA, L.C.S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 19-30, Set./Dez. 2010.

FARHAT, C. K. et al. **Imunizações: Fundamentos e práticas**. 5º ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

FIGUEIREDO, L. T. M. Vacinas contra o Dengue. **Simpósio: VIROLOGIA MÉDICA I**. Capítulo II. Ribeirão Preto, v.32, p. 21-25, jan./mar. 1999.

GEP (Governo do Estado do Paraná), Secretaria de Estado de Saúde. **Paraná inicia campanha inédita de vacinação contra a Dengue**. 2016. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/modules/noticias/article.php?storyid=5009>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

GUIRAKHOO, F. et al. Safety and efficacy of chimeric Yellow Fever-Dengue Virus tetravalent vaccine formulations in nonhuman primates. **Journal of virology**. Baltimore, v. 78, n. 9, p. 4761-4775, Maio 2004.

GONÇALVES, R. P. et al. Contribuições recentes sobre conhecimentos, atitudes e práticas da população brasileira acerca da dengue. **Saúde e Sociedade**. São Paulo, v.24, n.2, p. 578-593, jun. 2015.

GUY, B. et al. From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. **Vaccine**. Amsterdam, v. 21, p. 7229-7241, 2011.

GUY, B.; SAVILLE, M.; LANG, J. Development of Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. **Human vaccines**, Georgetown, v. 6, n. 9, p. 696-705, Set. 2010.

KALIL, J. ; CUNHANETO, E. ; GUILHERME, L. Novas estratégias de vacinas. **Gazeta Médica da Bahia**. São Paulo, v. 78, p. 65-71, Jan. 2008.

LOUZEIRO, E. M. et. al. A importância da vacinação em gestantes: uma revisão sistemática da literatura no período de 2003 a 2012. **Revista interdisciplinar**. V. 7, n. 1, p. 193-203, Jan. Fev. Mar. 2014.

MALAGUTTI, W. **Imunização, Imunologia e Vacinas**. Rio de Janeiro: Rubio, 2011.

MONIE, A. et al. Cervarix™: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. **Biologics: Targets & Therapy**. Maryland, v. 2, n. 1, p. 107-113, Mar. 2008.

MORAES, J. C. et. al. Qual é a cobertura vacinal real?. **Epidemiologia e serviços de saúde**. Brasília, v. 12, n. 3, p. 147-153, Set. 2003.

MORRISON, D. et al. A novel Tetravalent Dengue Vaccine is well tolerated and immunogenic against all 4 Serotypes in Flavivirus-Naive Adults. **The journal of infectious diseases**. Chicago, v. 201, n. 3, p. 370-377, Fev. 2010.

MUSTAFA, M.S. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces Índia**. New Delhi, v. 71, n. 1, p. 67-70, Jan. 2015.

RAVIPRAKASH, K. et. al. Advances in dengue vaccine development. **Human Vaccines**. Georgetown, v. 5, n. 8, p. 520-528, Ago. 2009.

SANOFI. FIRST DENGUE VACCINE APPROVED IN MORE THAN 10 COUNTRIES. 10 Out. 2016. Disponível em: <<http://dengue.info/first-dengue-vaccine-approved-in-more-than-10-countries/>>. Acesso em: 08 dez. 2016.

SILVA, L. J. Vacina contra dengue: uma luz no fim do túnel? . **BEPA Boletim Epidemiológico Paulista**. São Paulo, v. 9, edição especial, p. 5-7, Maio 2012.

UNA-SUS. **Teste nos EUA aponta que vacina do Butantan contra dengue é eficaz**. 2016. Disponível em: <<http://www.unasus.gov.br/noticia/teste-nos-eua-aponta-que-vacina-do-butanta-contradengue-e-eficaz>>. Acesso em: 23 out. 2016.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 36, n. 2, p. 275-293, Mar./ Abr. 2003.

VILLAR, L. M. D. et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. **The New England journal of medicine**. Boston, v. 372, n. 2, p. 113-123, Jan. 2015.

WHO (World Health Organization), **World – Yellow fever vaccination booster**. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/ith/updates/20140605/en/>>. Acesso em: 29 set. 2016.