

## Vacina da dengue: um desafio nacional

### *Dengue vaccine: a national challenge*

Josely Marchi Chiarella<sup>1</sup>

A dengue é uma doença transmitida pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. Esse mosquito já é parte da nossa história, vem se espalhando pelo mundo desde o período da colonização. Os primeiros relatos de dengue no Brasil datam do final do século XIX; sua incidência aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos. O mosquito vem se expandindo para vários países, e a dengue passou de doença rural para doença urbana.<sup>1</sup>

Atualmente, cerca de 40% da população mundial (2,5 bilhões de pessoas) encontra-se em condições de risco para contrair a doença. A zona de risco está na área geográfica onde estão localizados os países compreendidos na zona isoterma de inverno de 10°C dos hemisférios Norte e Sul. Nessa zona isoterma situam-se diversos países da África, da Ásia e da América do Sul, totalizando mais de cem países. Estima-se que entre 50 e 100 milhões de pessoas são infectadas anualmente por um dos 4 vírus distintos da dengue nos países onde a doença é considerada endêmica.<sup>2</sup> Cerca de 500 mil pessoas são hospitalizadas pelas formas mais graves, como a dengue hemorrágica ou choque.

No Brasil, houve uma significativa redução da transmissão da dengue nas décadas de 1960 e 1970 devido às estratégias eficazes do controle do mosquito *A. aegypti*. No entanto, o enfraquecimento dessas medidas fez com que os surtos de dengue retornassem. A primeira epidemia no Brasil ocorreu em Rondônia em 1981. A partir de então, surtos de dengue têm ocorrido em intervalos variáveis. Em 2015, segundo o Boletim Epidemiológico nº 15 do Ministério da Saúde,<sup>3</sup> o Brasil fechou o ano com 1.649.008 casos prováveis de dengue, dos quais cerca de 45% ocorreram no estado de São Paulo.

Existem quatro sorotipos de vírus da dengue, a saber, DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4. Os primeiros casos relatados no Brasil estavam associados aos sorotipos DEN1 e DEN4. Em surto ocorrido no Rio de Janeiro em 1990 identificou-se a presença do sorotipo DEN2 e em 2003 identificou-se o sorotipo DEN3, também em surto ocorrido no Rio de Janeiro. Publicação recente<sup>4</sup> demonstrou a presença dos quatro sorotipos circulando simultaneamente na região urbana de São Paulo. Na Figura 1 encontra-se quadro demonstrativo da evolução da distribuição dos subtipos do vírus da dengue no Brasil.

Os inquéritos epidemiológicos<sup>2</sup> mostram que a prevalência de infecção por dengue está entre 25 e 56%, sendo a letalidade da dengue clássica menor do que 1%.

O diagnóstico da dengue é feito muitas vezes pela observação das manifestações clínicas. Essas são muito importantes na definição do diagnóstico diferencial entre os quadros de “febre da dengue” e dengue hemorrágica<sup>3</sup> (Figura 2). O diagnóstico ou sua confirmação é realizado também por meio de exames laboratoriais que detectam a presença do vírus por cultivo celular ou por métodos moleculares pela amplificação do RNA

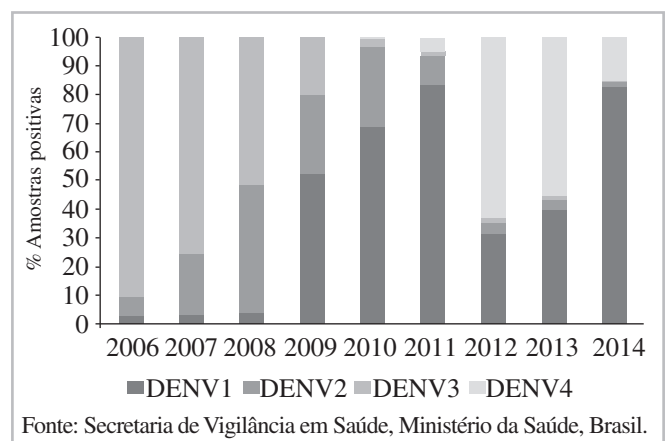


Figura 1. Distribuição dos subtipos de dengue no Brasil.

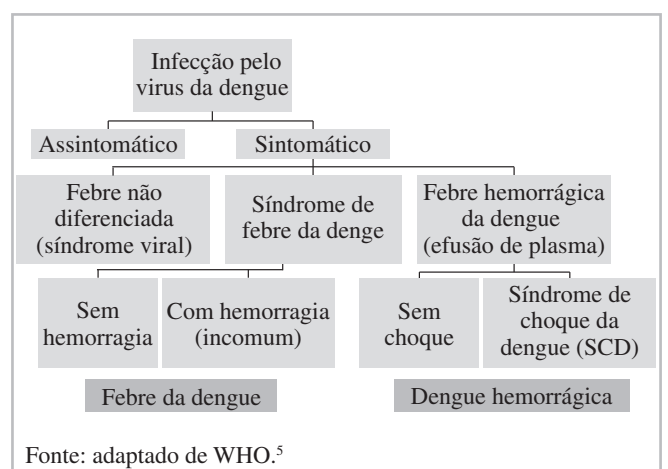


Figura 2. Manifestações da síndrome da dengue.

<sup>1</sup>Instituto Butantan – São Paulo (SP), Brasil.

Contato: josely.chiarella@butantan.gov.br

Recebido em 26/04/2016. Aceito para publicação em 26/04/2016.

do vírus; também podem ser realizados testes sorológicos para detecção de anticorpos (IgG ou IgM) pelo método imunoenzimático ELISA. A presença de IgM caracteriza infecção recente.

O tratamento da dengue baseia-se em medidas gerais de suporte ao paciente, com acompanhamento dos casos febris para identificação precoce dos sinais de agravamento e de choque. Diagnóstico e estabelecimento de tratamento precoce são fundamentais para a evolução do paciente.

Estudo conduzido em capitais brasileiras avaliou os atendimentos ambulatoriais e internações em serviços públicos e privados no período de 2012 a 2013,<sup>4</sup> e mostrou que os custos da dengue no Brasil podem chegar a USD 1,2 bilhão sem considerar os casos sub-reportados.

Uma vacina, sem sombra de dúvida, é a forma mais efetiva de prevenção da dengue. Há muitos anos, diversos centros de pesquisa e indústrias farmacêuticas têm se dedicado a obtê-la, investindo quantidades consideráveis de dinheiro. A primeira vacina licenciada e registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, embora ainda não disponível comercialmente, foi desenvolvida pela empresa francesa Sanofi Pasteur. A vacina mostrou eficácia geral de 65%, e eficácia de apenas 47% para o sorotipo DEN2 em estudo realizado em população acima de 9 anos. A imunização preconizada para essa vacina requer administração de três doses com intervalos de seis meses em pessoas acima de nove anos, preferencialmente com exposição prévia à dengue. Ainda não há definição de preços para o mercado mundial, incluindo o brasileiro, mas a empresa divulga que o preço estimado por dose deverá ficar em torno de € 20, sendo € 60 o custo da imunização por indivíduo.

Para incorporação de vacinas em programas de públicos de imunização, como o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, há um comitê que analisa vários aspectos, por exemplo:

1. fatores epidemiológicos: taxas de morbidade e mortalidade (incidência, prevalência, taxas de hospitalização, etc.);
2. fatores tecnológicos: estágio do desenvolvimento, custos, possibilidade de transferências tecnológicas;
3. fatores imunológicos: eficácia maior do que 70% e imunidade permanente, quando possível;
4. fatores socioeconômicos: são realizadas análises de redução de custo do tratamento, de redução da hospitalização, de taxas de absenteísmos e sobrevida;
5. fatores logísticos: transporte, armazenagem (cadeia de frio), disponibilidade de produção nacional;
6. custos: a introdução de um novo produto sempre dependerá do preço.

Apesar de ser a única vacina atualmente disponível, é possível identificar fatores que possam comprometer sua incorporação em programas públicos de imunização, por exemplo: baixa eficácia geral, longo período de imunização com necessidade de administração de três doses em um ano (0, 6 e 12 meses), faixa etária de uso restrita e melhor resultado em pessoas que já tiveram contato com o vírus da dengue.

Como uma corrida contra o tempo, algumas outras vacinas vêm sendo desenvolvidas por indústrias farmacêuticas ou centros de pesquisa. Entre as que estão em estágio de desenvolvi-

mento mais avançado, fase III de desenvolvimento clínico, estão a vacina do Instituto Butantan e também outra vacina de uma empresa farmacêutica japonesa, ambas de vírus atenuados.

O Instituto Butantan vem há anos desenvolvendo, em parceria com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH-EUA), uma vacina liofilizada tetravalente composta pelos quatro sorotipos do vírus geneticamente atenuados. Estudos clínicos iniciais mostraram que uma dose da vacina é suficiente para que as pessoas produzam anticorpos protetores com os quatro sorotipos. Em dezembro de 2015, o Instituto Butantan obteve aprovação da ANVISA para iniciar o estudo clínico de fase III (que recrutará 17 mil voluntários provenientes de diversas regiões do país).<sup>6</sup> O estudo demonstrará a definitiva eficácia da vacina com a administração de uma dose. A expectativa é de que a vacina possa estar disponível para o Sistema Único de Saúde (SUS) em 2018.

É a primeira vez que um estudo clínico dessa dimensão é realizado em território nacional, fato absolutamente inédito que alça o Brasil em posição de destaque internacional em vários setores, principalmente do ponto de vista científico e tecnológico. O impacto socioeconômico da vacina para o Brasil é altamente considerável se levarmos em conta a morbidade e mortalidade causadas pelo vírus.

Além de todo o investimento já realizado em pesquisa e desenvolvimento ao longo dos anos, serão necessários investimentos da ordem de R\$ 300 milhões para finalizar o estudo de fase III e aumentar a capacidade produtiva do Instituto Butantan. O objetivo inicial é atender à demanda nacional e posteriormente atender também à demanda de outros países. O Instituto Butantan já conta com o comprometimento do Ministério da Saúde e do Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação e da Fundação Butantan para o aporte do montante necessário. O alto investimento não é desprovido de riscos, pois assim é a ciência!

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009.
2. Brasil. Secretaria de Estado da Saúde. Governo do Estado de São Paulo. Dengue [Internet]. [acesso em 14 abr. 2016]. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/downloads/arquivos-dengue/den\\_aspecc.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/downloads/arquivos-dengue/den_aspecc.pdf)
3. Brasil. Ministério da Saúde. Dengue, chikungunya e zika: situação epidemiológica: dados. Portal da Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em 14 abr. 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-dengue>
4. World Health Organization (WHO). Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO; 1997.
5. Villabona-Arenas CJ, Oliveira JL, Capra CS, Balarini K, Loureiro M, Fonseca CR, et al. Detection of four dengue serotypes suggests rise in hyperendemicity in urban centers of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2620.
6. Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Mondini G, Braga P, Kalil J. Clinical evaluation strategies for a live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2015;33(50):7121-5.