



# Vacina Dengue

Solange Dourado de Andrade  
Infectologista Pediátrica

Maio 2024

# Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse

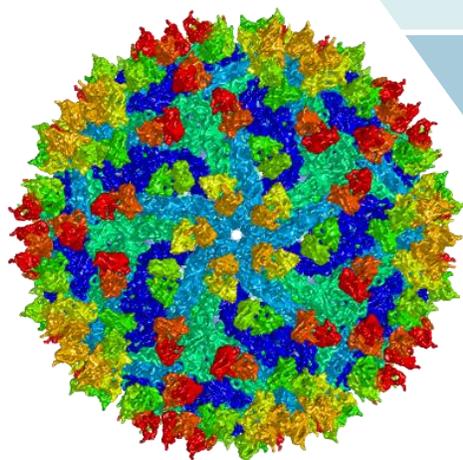
De acordo com a Resolução 1595 / 2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:

Sou pesquisadora da área de vacinas.

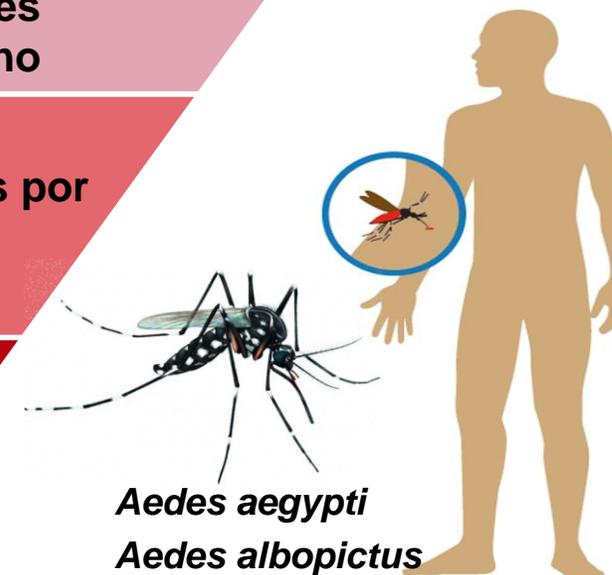
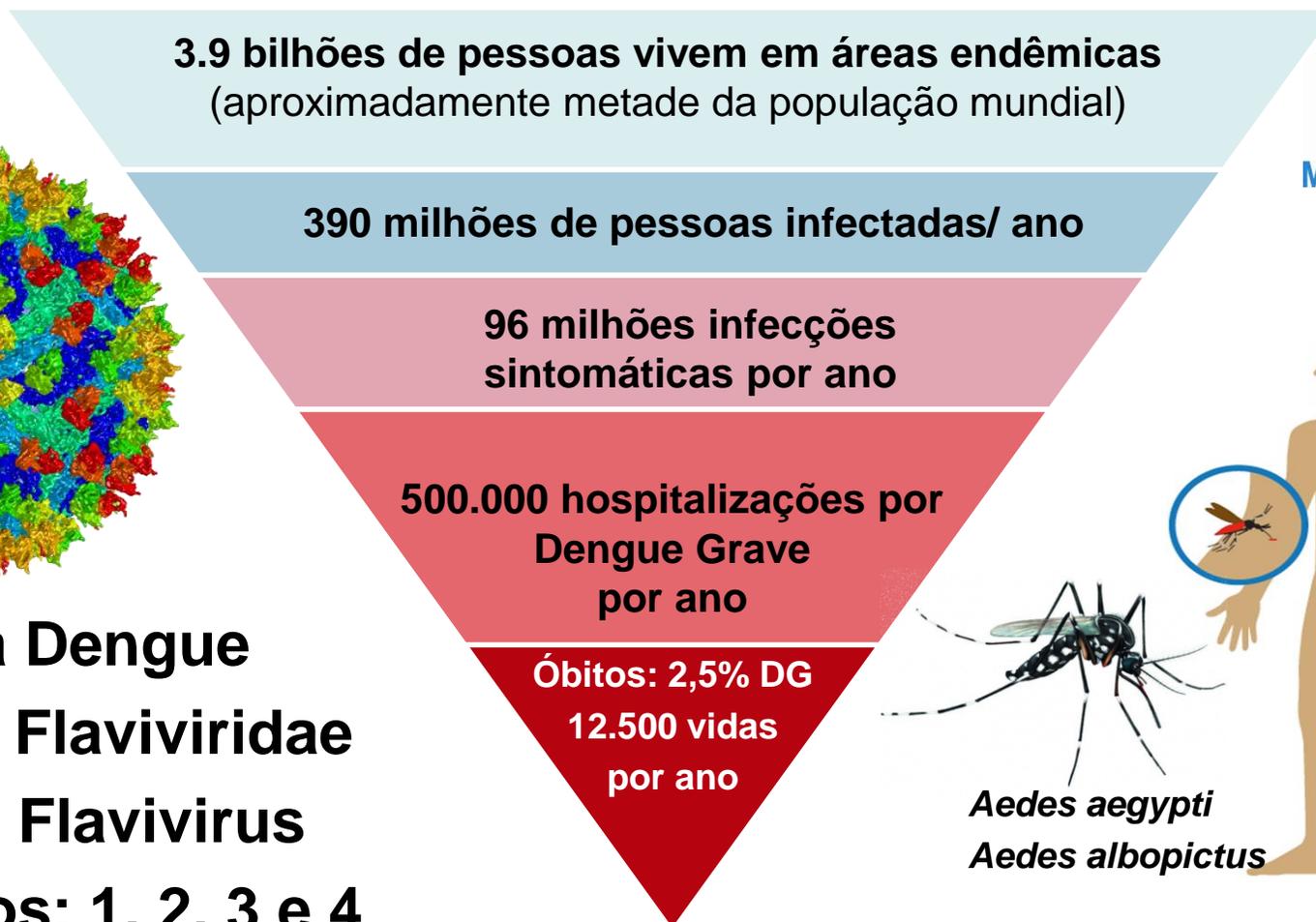
Tenho participado como palestrante convidada e consultora ocasional dos laboratórios da área de vacinas como a Pfizer, Sanofi e GSK.

Não possuo ações de quaisquer companhias farmacêuticas.

Sou membro de Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância do Ministério da Saúde ( CIFAVI)



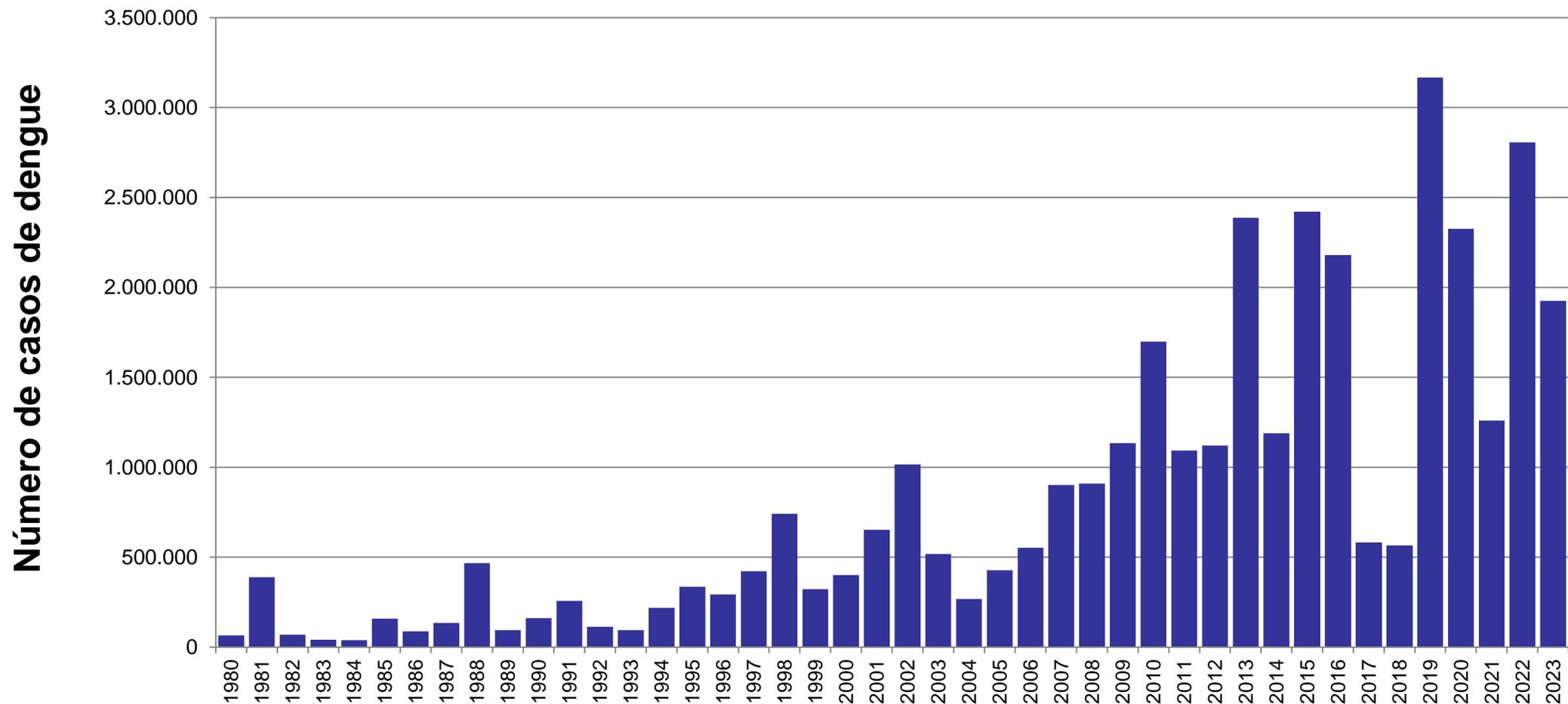
**Vírus da Dengue**  
**Família: Flaviviridae**  
**Gênero: Flavivirus**  
**Sorotipos: 1, 2, 3 e 4**



*Aedes aegypti*  
*Aedes albopictus*

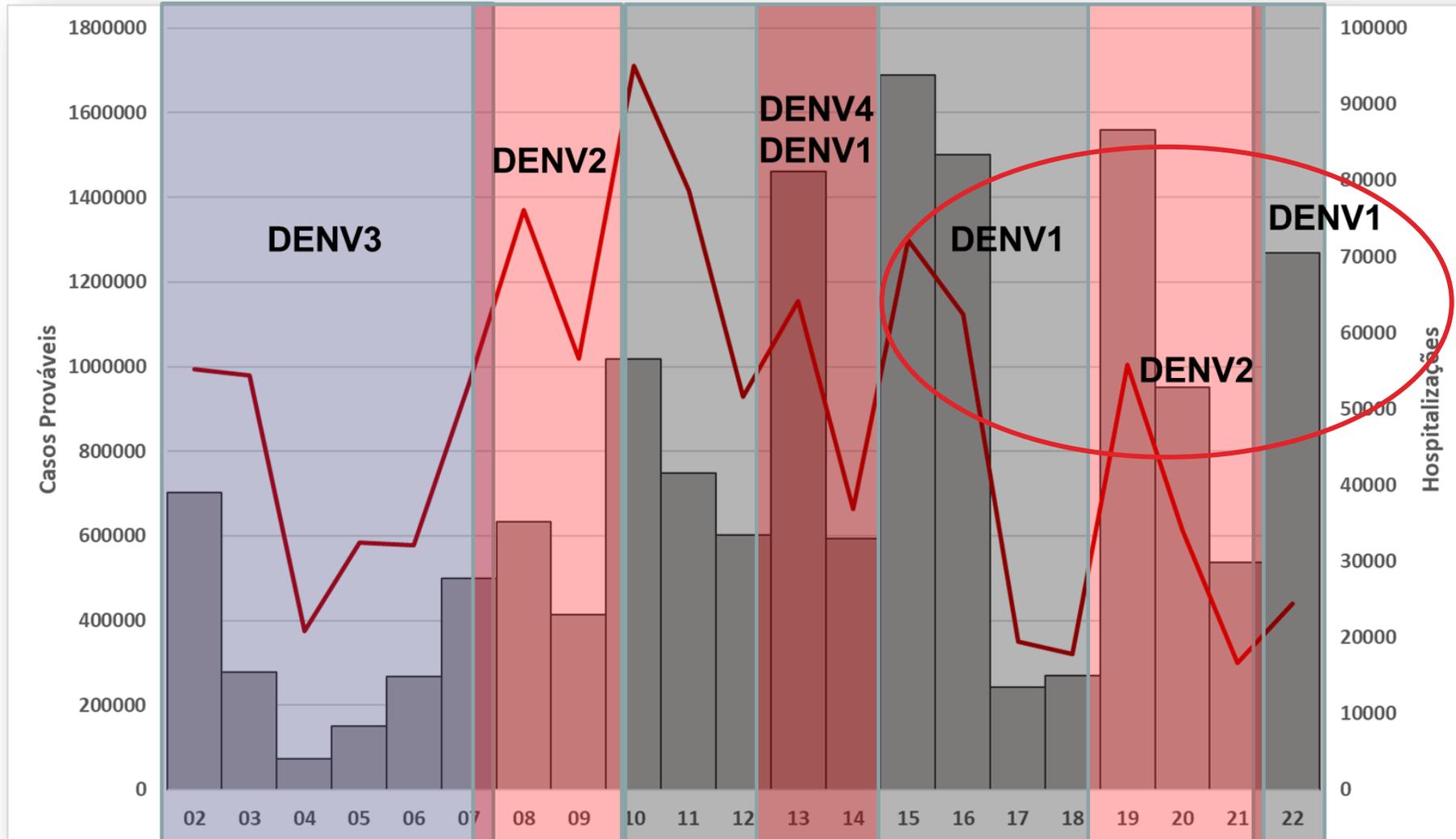
<https://3dprint.nih.gov/discover/dengue-virus>  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

# Número de casos de dengue nas Américas, 1980 - 2023



\*Fuente: Datos epidemiológicos enviados por los países a OPS  
Datos a la SE #31, 2019

# Casos Prováveis e Internações por dengue, Brasil, 2002-2022\*



\* Dados Preliminares – Julho / 2022. Fontes: Sinan/SVS/MS e SIH/SAS/MS

Slide cedido pelo Dr. João Bosco Siqueira Jr.

Proibida a reprodução por qualquer meio, tais como: gravação, captura de tela ou foto. Proibido encaminhamento por qualquer meio sem autorização expressa da Takeda.

# Sorotipos do vírus da dengue em países e territórios das Américas, 2023

Serotype	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
Country	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
Argentina	●	●	●	
Bolivia	●	●		
Brazil	●	●		
Colombia	●	●	●	●
Costa Rica	●	●	●	●
Guadeloupe	●	●		
Guatemala	●	●	●	●
Guyana			●	
Honduras	●	●	●	●
Martinique		●		
Mexico	●	●	●	●
Nicaragua	●		●	●
Panama	●	●	●	
Paraguay	●	●		
Peru	●	●	●	
Puerto Rico	●	●	●	
Suriname		●	●	
Venezuela	●	●	●	●

<https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/549-dengue-serotypes-es.html?start=2> Acessado em 25/05/2023

**Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023**  
**(atualizada em 21/03/2024)**

**Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGAR<sup>®</sup>**

- A recente aprovação da vacina QDENGAR<sup>®</sup> pela ANVISA, seguindo decisões anteriores da EMA (European Medicines Agency) e UK MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), proporciona uma nova ferramenta para prevenção da dengue.

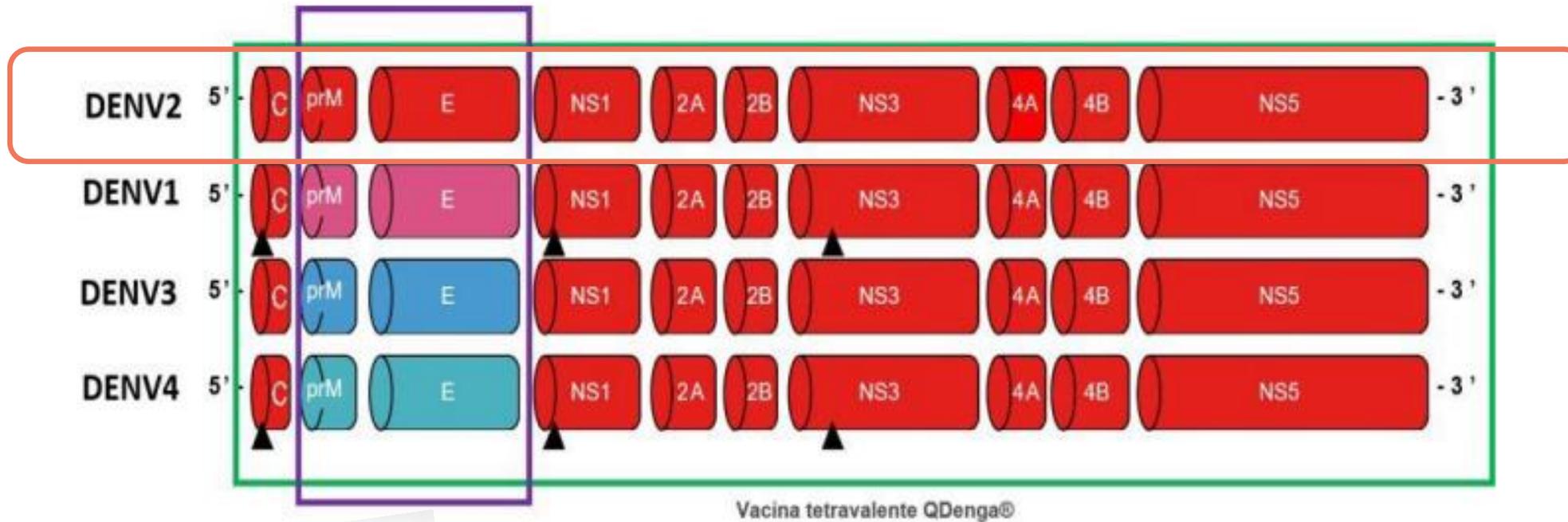
### A vacina

- A QDENGAR<sup>®</sup> é uma vacina atenuada tetravalente contra os 4 sorotipos da dengue. Tecnologia de DNA recombinante, a partir do sorotipo atenuado DENV-2, que fornece a estrutura genética (backbone) para todos os quatro componentes virais da vacina
- A cepa vacinal DENV-2 (TDV-2) é composta pelo vírus isolado de um paciente, modificado e atenuado em laboratório pela inoculação em culturas celulares.
- As outras três cepas vacinais (TDV-1, TDV-3 e TDV-4) são “quimeras” geradas pela substituição dos genes que codificam as proteínas do envelope (E) e da pré-membrana (prM) da cepa TDV-2 pelos genes correspondentes das cepas selvagens DENV-1, DENV-3 e DENV-4.



# Estrutura da vacina

O TAK-003 é uma vacina recombinante baseada no DENV-2 (PDK-53)<sup>1,2</sup>



C: capsídeo; E: envelope; NS: não estrutural; prM: pre-membrana.



A composição do TAK-003 foi desenvolvida para estimular resposta imune as proteínas estruturais e não estruturais do DENV<sup>1,3,4</sup>

C, capsid; DENV, dengue virus; E, envelope; NS, non-structural; prM, pre-membrane; TDV, tetravalent dengue vaccine.

1. Osorio JE, et al. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:497–508; 2. Butrapet S, et al. *J Virol* 2000;74:3011–3019; 3. Ambuel S, et al. *Front Immunol* 2014;5:263; 4. Chu H, et al. *J Infect Dis* 2015;212:1618–1628;

5. Osorio JE, et al. *Vaccine* 2015;33:7112–7120; 6. Patel SS, et al. *Clin Infect Dis* 2022. doi:10.1093/cid/ciac418 [Epub ahead of print].

# O programa de desenvolvimento clínico do TAK-003 incluiu crianças e adultos em países endêmicos e não endêmicos



**28,175**

Participantes\*



**1.5–60y**

Faixa etária



**13**

Países\*



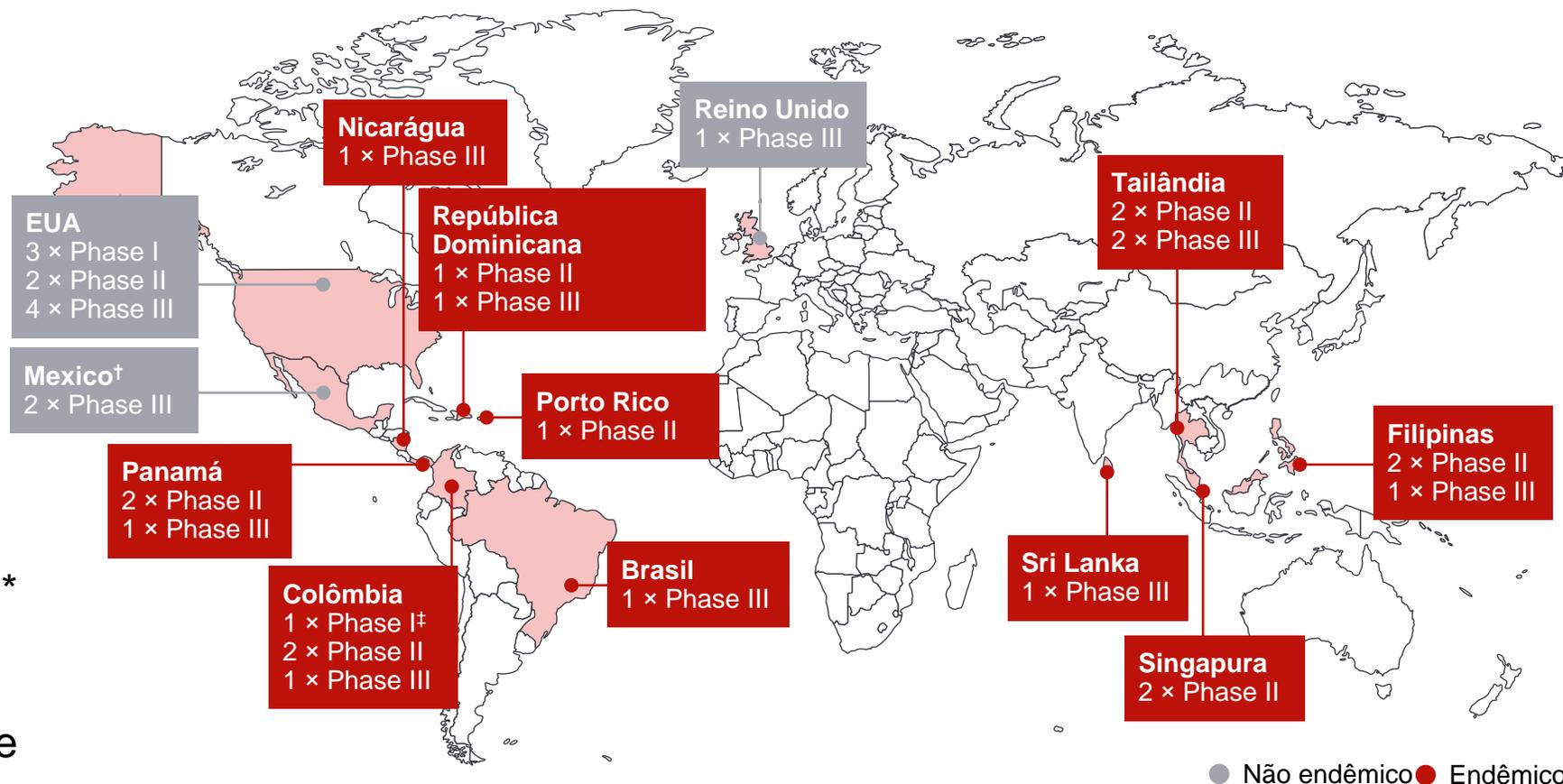
**88**

Centros de estudo\*



**19**

Estudos clínicos de fases 1, 2 e 3\*



\*These figures refer to the whole development program. †DEN-315 was conducted in a non-endemic region of Mexico (endemic country). ‡DEN-102 (Phase I) was conducted in a non-endemic region of Colombia.

1. NCT01224639; 2. NCT01765426; 3. NCT01542632; 4. NCT01728792; 5. NCT02193087; 6. NCT01511250; 7. NCT02302066; 8. NCT02425098; 9. NCT03746015; 10. NCT02948829; 11. NCT02747927; 12. NCT03999996; 13. NCT03423173; 14. NCT03342898; 15. NCT03771963; 16. NCT04313244; 17. NCT03525119; 18. NCT03341637. All available at: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (accessed November 2022).

# O TAK-003 foi investigado em ensaios clínicos de Fase II e III chave



	Estudo	Participantes	Região	Idade dos Participantes e Desfechos dos Estudos	Duração do estudo
Estudos Fase II	DEN-203 <sup>1</sup>	Todos (N=360)	Endêmico*	1.5–45 anos de idade Segurança e imunogenicidade	Duração do estudo: 37 meses
	DEN-204 <sup>2</sup>	Pediátrico (N=1800)	Endêmico <sup>†</sup>	2–<18 anos de idade Segurança e imunogenicidade	Duração do estudo: 48 meses
	DEN-205 <sup>3</sup>	Adultos (N=351)	Endêmico <sup>‡</sup>	21–45 anos de idade Imunogenicidade	Duração do estudo: 12 meses
Estudos Fase III	DEN-301 <sup>4</sup>	Pediátrico (N=20,100)	Endêmico**	4–16 anos de idade Eficácia, segurança e imunogenicidade	Duração do estudo: ~84 meses (~7 anos)
	DEN-304 <sup>5</sup>	Adultos (N=923)	Não Endêmico (EUA)	18–60 anos de idade Consistência lote a lote	Duração do estudo: 9 meses (270 dias)
	DEN-315 <sup>6</sup>	Adolescentes (N=400)	Não Endêmico (Cidade do México)	12–17 anos de idade Segurança e imunogenicidade	Duração do estudo: 9 meses (270 dias)
	DEN-305 <sup>7</sup>	Adultos (N=900)	Não Endêmico (EUA)	18–60 anos de idade Coadministração TAK-003/FA	Duração do estudo: 12 meses (360 dias)
	DEN-314 <sup>8</sup>	Adultos (N=900)	Não Endêmico (Reino Unido)	18–60 anos de idade Coadministração TAK-003/HepA	Duração do estudo: 9 meses (270 dias)
	DEN-307 <sup>9</sup>	Adultos (N=200)	Não Endêmico (EUA)	18–60 anos de idade Segurança e imunogenicidade. Análise de Validade	Duração do estudo: 9 meses (270 dias)

Age ranges are at the time of enrollment.

\*Colombia, Puerto Rico, Singapore, Thailand; †Dominican Republic, Panama, Philippines; ‡Singapore; \*\*Brazil, Colombia, Dominican Republic, Nicaragua, Panama, Philippines, Sri Lanka, Thailand. HAV, hepatitis A; YF, yellow fever.

1. NCT01511250; 2. NCT02302066; 3. NCT02425098; 4. NCT02747927; 5. NCT03423173; 6. NCT03341637; 7. NCT03342898; 8. NCT03525119; 9. NCT03771963. All available at: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (accessed November 2022).

# O desenho do ensaio TIDES Tetraivalent Immunization against Dengue Efficacy Study (DEN 301) seguiu as recomendações da OMS para os estudos pivotais de eficácia de vacinas



As diretrizes da OMS recomendam o seguinte para um estudo de vacina contra a dengue:<sup>1</sup>

- **Tamanho de amostra grande**
- Capacidade de conduzir análises de **segurança e eficácia estratificadas em função do estado imune prévio**
- **Vigilância ativa** de todos os tipos de dengue e dengue grave
- **Acompanhamento de 3-5 anos** após a última dose
- **Os parâmetros clínicos** devem ser avaliados **por sorotipo**
- Análises da **resposta imune são realizadas por sorotipo e por estado imune prévio**



O ensaio TIDES é um ECR projetado com as seguintes características :<sup>2,3</sup>

- **Tamanho de amostra grande**
- Os participantes foram **estratificados por estado imune** no início do estudo para permitir **análises** estratificadas de **segurança e eficácia**
- **Vigilância ativa semanal** para todos os tipos de dengue e dengue grave
- **Acompanhamento de 4.5 anos** após a última dose
- **Os desfechos clínicos** foram avaliados **por sorotipo**
- Análises da **resposta imune foram realizadas por sorotipo e por estado imune prévio**

RCT, randomized controlled trial; WHO, World Health Organization..

1. Vannice KS, et al. *Vaccine* 2018;36:3411–3417; 2. Biswal S, et al. *N Engl J Med* 2019;381:2009–2019; 3. Biswal S, et al. *Lancet* 2020;395:1423–1433.

# Desenho do estudo TIDES (DEN-301)

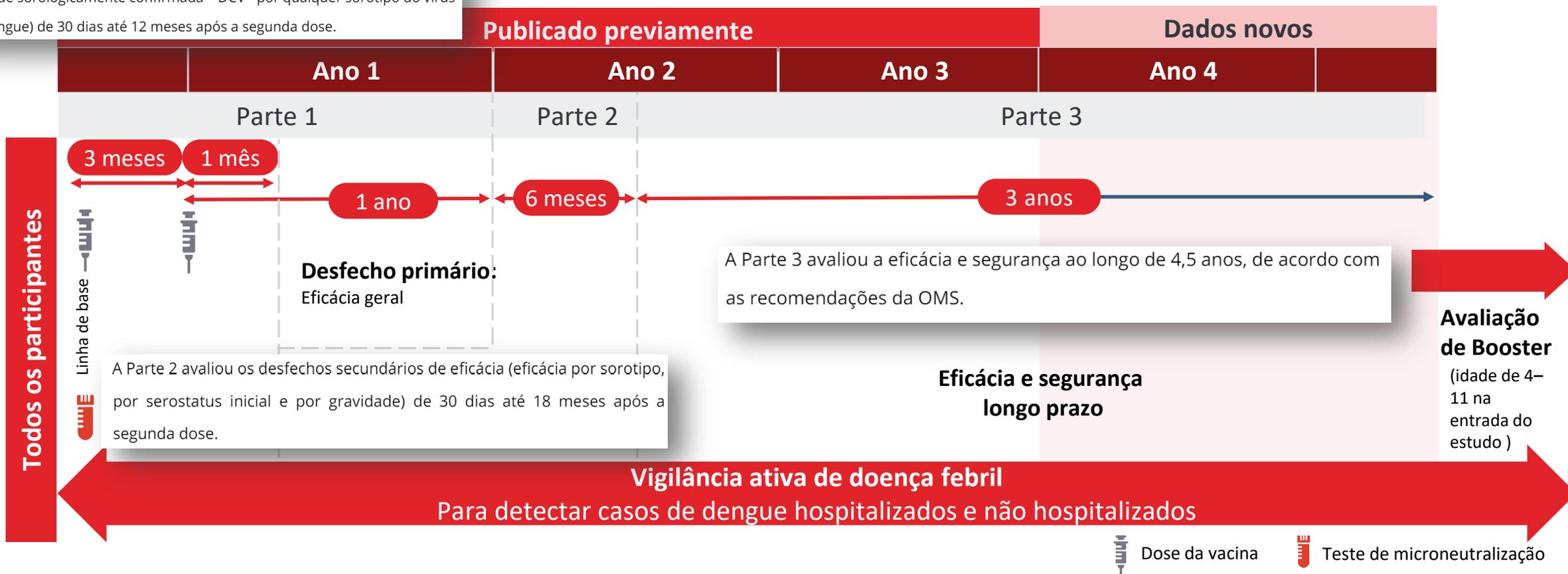


>20.000 crianças (com idades entre os 4 e os 16 anos) de oito países endêmicos receberam TAK-003 ou placebo numa proporção de 2:1<sup>1,2</sup>

A Parte 1 avaliou a eficácia da vacina na prevenção do desfecho primário (dengue sorologicamente confirmada – DCV - por qualquer sorotipo do vírus da dengue) de 30 dias até 12 meses após a segunda dose.

Publicado previamente

Dados novos



1. ClinicalTrials.gov NCT02747927. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927> (accessed November 2022); 2. Biswal S, et al. CISTM10 congress, 18–22 May 2021, Congress abstract and presentation.

# O TIDES (DEN-301) atingiram seus desfechos primários e secundários

Desfecho – Eficácia geral da vacina		VE, % (95% CI)
<b>30 dias a 12 meses após a 2ª dose (desfecho primário)<sup>1</sup></b>		
DCV por qualquer sorotipo		<b>80.2</b> (73.3, 85.3)
<b>30 dias a 18 meses após a 2ª dose (desfecho secundário)<sup>2</sup></b>		
DCV levando à hospitalização (desfecho secundário principal)		<b>90.4</b> (82.6, 94.7)
FHD <sup>a</sup>		<b>85.9</b> (31.9, 97.1)
<b>DCV por qualquer serostatus</b>		
Soropositivo na linha de base <sup>b</sup>		<b>76.1</b> (68.5, 81.9)
Soronegativo na linha de base <sup>c</sup>		<b>66.2</b> (49.1, 77.5)
<b>DCV por sorotipo</b>		
DCV por DENV-1 <sup>d</sup>		<b>69.8</b> (54.8, 79.9)
DCV por DENV-2 <sup>d</sup>		<b>95.1</b> (89.9, 97.6)
DCV por DENV-3 <sup>d</sup>		<b>48.9</b> (27.2, 64.1)
DCV por DENV-4 <sup>d</sup>		<b>51.0</b> (-69.4, 85.8)

Análises complementares são necessárias para melhor avaliação do padrão de resposta para DENV-3 em indivíduos previamente soronegativos. Com relação ao DENV-4, o número insuficiente de casos não permitiu análise estatística significativa que pudesse demonstrar a eficácia.

De qualquer forma, os sorotipos circulantes no Brasil nos últimos anos são o DENV-1 e o DENV-2, para os quais a eficácia está claramente demonstrada.

CI, confidence interval; DCAC, Dengue Case Adjudication Committee; DENV, dengue virus; DHF, dengue hemorrhagic fever; VCD, virologically confirmed dengue; VE, vaccine efficacy.

<sup>a</sup>According to WHO 1997 DHF criteria; <sup>b</sup>Seropositive at baseline: reciprocal neutralizing titer  $\geq 10$  for 1 or more DENV serotypes; <sup>c</sup>Baseline seronegative: seronegative to all 4 DENV serotypes; <sup>d</sup>VE against VCD by any serotype in the 30 days to 18-months post 2<sup>nd</sup> dose timeframe was an exploratory endpoint.

1. Biswal, et al. CISTM10 congress, 18–22 May, 2021, Congress abstract and presentation; 2. Tricou V, et al. Efficacy and safety of Takeda’s tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) after 4.5 years of follow-up. Presented at NECTM, Rotterdam, Netherlands, 8–10 June, 2022.



**Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023**  
**(atualizada em 21/03/2024)**

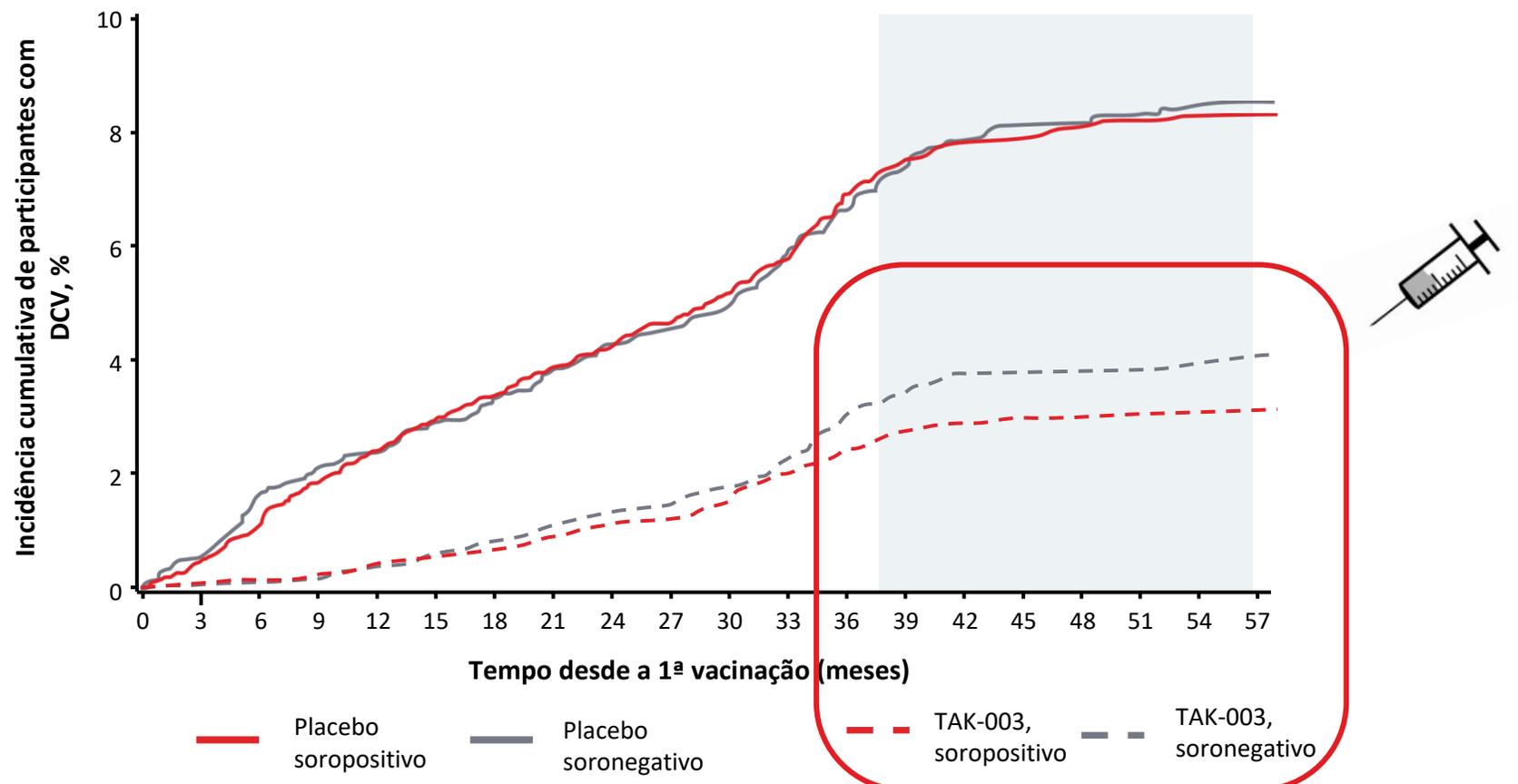
**Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGAR<sup>®</sup>**

## Dados de eficácia

- A Anvisa aprovou a vacina com base nos resultados de 19 estudos de Fases 1, 2 e 3 com mais de 28.000 sujeitos (crianças e adultos, incluindo análise de seguimento por 4,5 anos dos dados clínicos de um estudo global de Fase 3 (Estudo de Eficácia da Imunização Tetravalente contra Dengue – TIDES) duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que avaliou a segurança e eficácia de duas doses da vacina na prevenção da dengue.
- O ensaio incluiu 20.099 crianças e adolescentes saudáveis de 4 a 16 anos residentes em países endêmicos, que foram estratificados por região (Ásia-Pacífico ou América Latina) e idade (4 a 5 anos, 6 a 11 anos, ou 12 a 16 anos).
- A autorização da vacina para faixas etárias acima de 16 anos baseou-se na extrapolação de dados de imunogenicidade de estudos realizados em locais endêmicos (DEN-301) e não-endêmicos (DEN-304), aplicando os critérios de *immunobridging*, em que foi verificada não inferioridade na resposta imunogênica para a população entre 17 e 60 anos.

# TAK-003 demonstrou um efeito protetor a longo prazo contra DCV, independentemente do estado imune prévio

Incidência cumulativa de participantes com DCV por status de sorológico basal (aproximadamente Mês 54 após a 2ª dose; Dados do conjunto de segurança)



Safety set data and truncated at 54 months after 2<sup>nd</sup> dose. Baseline seronegative: seronegative to all four DENV serotypes; seropositive at baseline: reciprocal neutralizing titer  $\geq 10$  for one or more DENV serotypes. VCD, virologically confirmed dengue.

Tricou V, et al. Efficacy and safety of Takeda's tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) after 4.5 years of follow-up. Presented at NECTM, Rotterdam, Netherlands, 8–10 June, 2022.

Até 54 meses após a 2ª dose, o TAK-003 demonstrou **eficácia contra hospitalização por DCV**, independentemente do estado imune prévio

	Placebo (n=6687)	TAK-003 (n=13,380)	VE (95% CI)
<b>Hospitalização por DCV (por 100 pessoas-ano)</b>			
Geral	142 (2.1)	46 (0.3)	<b>84.1 (77.8, 88.6)</b>
Seropositivos	101 (2.1)	29 (0.3)	<b>85.9 (78.7, 90.7)</b>
Soronegativos	41 (2.1)	17 (0.5)	<b>79.3 (63.5, 88.2)</b>

n refers to number of participants in the Safety Set. Numbers of hospitalized VCD cases (per 100 person-years) are based on the number of participants evaluated. Baseline seronegative: seronegative to all four DENV serotypes. Seropositive at baseline: reciprocal neutralizing titer  $\geq 10$  for one or more DENV serotypes.

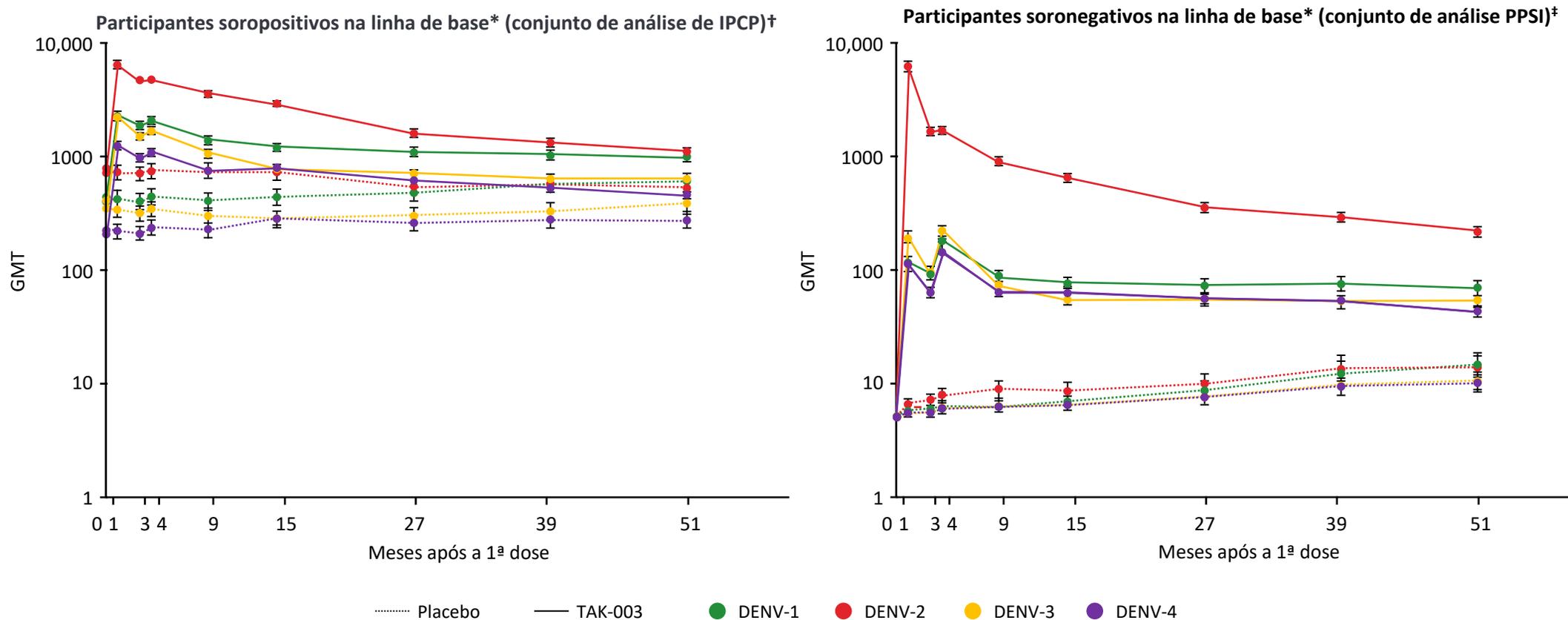
CI, confidence interval; VCD, virologically confirmed dengue; VE, vaccine efficacy.

Tricou V, et al. Efficacy and safety of Takeda's tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) after 4.5 years of follow-up. Presented at NECTM, Rotterdam, Netherlands, 8–10 June, 2022.

# Os títulos de anticorpos neutralizantes **permaneceram sustentados** e mais elevados no grupo TAK-003 versus placebo para todos os sorotipos



Série de imunogenicidade por protocolo<sup>1,2</sup>



\*Titers expressed as the reciprocal of the highest dilution of test serum that shows a 50% reduction in plaque counts compared with that of virus controls; †PPSI analysis set in those baseline seropositive, placebo n=902, TAK-003 n=1816; ‡PPSI analysis set in those baseline seronegative, placebo n=345, TAK-003 n=702.

DENV, dengue virus; GMT, geometric mean titer; PPSI, per-protocol set of immunogenicity.

1. Tricou V, et al. Efficacy and safety of Takeda's tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) after 4.5 years of follow-up. Presented at NECTM, Rotterdam, Netherlands, 8–10 June 2022; 2. Takeda. Data on File.



**Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023**  
**(atualizada em 21/03/2024)**

**Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGAR<sup>®</sup>**

## Segurança

- A vacina demonstrou boa tolerabilidade, **sem evidência de aumento da incidência de doença grave em pacientes soronegativos**
- Na Parte 1, nos 12 meses após a vacinação, a vacina foi bem tolerada e nenhum risco de segurança importante foi identificado
- Seguimento: as taxas de notificações de ESAVIG foram de 2,9% entre os que receberam a vacina e 3,5% entre os que receberam placebo
- **Após 4,5 anos de seguimento (final da Parte 3), não houve evidência de aumento de risco para dengue ou risco aumentado de hospitalização em indivíduos que receberam a vacina.**



**Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023**  
**(atualizada em 21/03/2024)**

**Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGAR®**

## Precauções

- A vacinação deve ser adiada na presença de doença febril aguda moderada a grave
- Não há dados sobre o uso em pessoas acima de 60 anos de idade
- **Dados em menores de 4 anos demonstraram pouca eficácia, razão pela qual a vacina não está recomendada para essa faixa etária**
- Dados de eficácia são limitados em pacientes com condições médicas crônicas
- A exemplo do preconizado para outras vacinas atenuadas, mulheres em idade fértil e com potencial para engravidar devem ser orientadas a evitar a gestação por um mês após a vacinação



**Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023**  
**(atualizada em 21/03/2024)**

**Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGAR®**

## Precauções

- Como não se sabe se o vírus vacinal é excretado no leite humano, não é possível excluir o risco de transmissão para recém-nascidos ou lactentes de qualquer idade
- **Por tratar-se de vacina atenuada, para pacientes que receberam ou recebem tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, é necessário respeitar três meses (mínimo de pelo menos seis semanas) após o término do tratamento, a fim de evitar a neutralização dos vírus contidos na vacina.** De qualquer forma, a indicação deve respeitar a recomendação do médico assistente, pois os intervalos podem variar de acordo com o produto usado nas transfusões
- Para pacientes que receberam tratamento imunossupressor, o intervalo entre a suspensão do tratamento e a administração da vacina também pode variar, a depender do produto utilizado. A decisão sobre o momento mais oportuno para a vacinação fica a critério médico



**Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023**  
**(atualizada em 21/03/2024)**

**Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGAR<sup>®</sup>**



## Administração concomitante com outras vacinas

Estudos realizados com as vacinas **Hepatite A, HPV (inativadas) e Febre Amarela (atenuada)** demonstram **segurança** na aplicação concomitante com a QDENGAR<sup>®</sup>.

Como toda vacina de vírus vivos atenuados, a vacina dengue pode interferir na resposta imunológica a outras vacinas atenuadas. Assim, a administração de QDenga<sup>®</sup> com outras vacinas atenuadas deve ser feita com intervalo de 30 dias ou, a depender de necessidade epidemiológica e a critério médico, no mesmo dia.



**Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023**  
**(atualizada em 21/03/2024)**

**Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGGA®**

## Indicações da vacina

- A QDenga® é indicada para a prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos **dos 4 aos 60 anos de idade**, tanto soronegativos como soropositivos para dengue
- Deve ser administrada por **via subcutânea**, na dosagem de 0,5 ml, em um regime **de duas doses (0 e 3 meses)**

# Indicação pelo PNI

Especificações	vacina dengue (atenuada)
Laboratório fornecedor	Takeda Pharma
Registro Anvisa	1.0639.0307
Indicação de uso	Uso adulto e pediátrico dos 4 a 59 anos, 11 meses e 29 dias de idade
Forma Farmacêutica	Solução injetável
Apresentações	1. 1 Frasco-ampola pó liofilizado, 1 seringa preenchida com 0,5 mL de diluente e 2 agulhas. (4.2.1) 2. Frascos-ampola com pó liofilizado + frascos-ampola com 0,5 mL de diluente. (4.2.2)
Via de administração	Subcutânea
Composição por dose	Cada dose de 0,5 mL contém Sorotipo 1 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP**/dose; Sorotipo 2 do vírus da dengue (vivo, atenuado)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP**/dose; Sorotipo 3 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP**/dose; Sorotipo 4 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP**/dose *Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante. Genes de proteínas de superfície específicas do sorotipo introduzidos no arcabouço do dengue tipo 2. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs). #Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante. **UFP = unidades formadoras de placas. Excipientes: trealose di-hidratada, poloxaleno, albumina sérica humana, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de potássio e cloreto de sódio. Diluente: cloreto de sódio e água para injetáveis.

Utilização após abertura do frasco	Sob refrigeração entre +2°C a +8°C por 2 horas
Rótulo do frasco-ampola	
Temperatura de Armazenamento	+2°C a +8°C

Após infecção pelo vírus da dengue: é recomendado aguardar seis meses para o início do esquema vacinal com a vacina dengue (atenuada). Caso a infecção ocorra após o início do esquema, não há alteração no intervalo entre D1 e D2, desde que a D2 não seja realizada com o período inferior a 30 dias do início da doença. Este intervalo não prejudica a resposta imunológica para a complementação do esquema vacinal, não sendo necessário reiniciá-lo.<sup>13</sup>



A resposta imune humoral após a vacinação com uma vacina viva atenuada como Qdenga, é em princípio, semelhante à resposta após uma infecção natural (em relação ao IgM / IgG / antígeno (NS1) e ao desenvolvimento de anticorpos NS1)

Para o NS1 o antígeno e os anticorpos são dengue-2 específicos, que só podem ser diferenciados de outros sorotipos NS1 específicos (antígeno e anticorpos) por meios mais sofisticados (por exemplo, testes de microarray)

# ESAVIG durante as Partes 1 e 2 foram semelhantes nos grupos placebo e TAK-003

ESAVIs relatados por  $\geq 0,2\%$  dos participantes no grupo TAK-003 ou placebo após qualquer dose de vacina – Conjunto de segurança

Termo preferencial	Placebo (N=6,687)	TAK-003 (N=13,380)	Total (N=20,071)
Dengue	61 (0.9)	22 (0.2)	83 (0.4)
Apendicite	22 (0.3)	50 (0.4)	72 (0.4)
Infeção viral	24 (0.4)	26 (0.2)	50 (0.2)
Gastroenterite	10 (0.1)	35 (0.3)	45 (0.2)
Influenza	12 (0.2)	20 (0.1)	32 (0.2)
Pneumonia	15 (0.2)	16 (0.1)	31 (0.2)
Dengue hemorrágica	25 (0.4)	5 (<0.1)	30 (0.1)

Casos de viremia pela vacina foram observados em 34 (7%) dos 479 participantes após a vacinação, durante a avaliação de rotina de doença febril no prazo de 30 dias após vacinação. A viremia vacinal foi observada principalmente após a D1 e em função do sorotipo 2.

# ESAVI

Apesar de não terem sido registradas reações de hipersensibilidade grave durante os ensaios clínicos pré-licenciamento, a partir do início da campanha de vacinação de adolescentes em nosso país **identificou-se dezesseis casos de anafilaxia ocorridos poucos minutos após a vacinação.**

Os pacientes foram prontamente atendidas e não houve óbito.

Para maior segurança da população e para melhor vigilância de ESAVI, o Ministério da Saúde adotou algumas precauções (saiba mais), entre elas a de **não administrar QDenga® em concomitância com qualquer outra vacina.**

**A recomendação é a seguinte:**

- **para vacinas inativadas, respeitar intervalo mínimo de 24 horas**
- **para vacinas atenuadas, respeitar intervalo mínimo de 30 dias**

# REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO E DE EVENTOS SISTÊMICOS

## Reações no local de injeção após vacinação

- Dor no local da injeção
- Eritema no local da injeção
- Inchaço no local da injeção
- Equimoses local
- Prurido local



Foto cedida e autorizada Dra Ana Rosa (Bsb)



## Eventos sistêmicos após vacinação

- Infecção das vias aéreas superiores
- Diminuição do apetite
- Irritabilidade
- Cefaléia
- Sonolência
- Síndrome gripal
- Mal-estar
- Astenia
- Febre

# Contraindicações

- Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação ou após dose anterior de QDENGGA<sup>®</sup>
- Imunodeficiências primárias ou adquirida, incluindo terapias imunossupressoras
- Gestantes ou Mulheres amamentando lactentes de qualquer idade
- **Pessoas que vivem com o vírus HIV, sintomáticas ou assintomáticas, quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida**

## Adultos

<b>Febre amarela</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendar quando o risco de infecção superar o risco da vacinação.</li> <li>Contraindicação a depender do LT CD4+ (ver quadro "Parâmetros imunológicos", abaixo).</li> </ul>	SIM**
<b>Dengue</b>	Contraindicada para PVHA, com contagem de LT CD4+ abaixo de 200 ou com evidência clínica de função imunológica comprometida (ver quadro "Parâmetros imunológicos", abaixo).	NÃO
<b>Covid</b>	Três doses no esquema básico.	SIM***
<b>Zóster inativada</b>	Dois doses com intervalo de dois meses para $\geq 18$ anos	NÃO

15/02/2024



## Crianças

<b>Varicela</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para menores de 13 anos: duas doses com intervalo de três meses entre elas.</li> <li>Deve ser aplicada em crianças nas categorias clínicas N, A e B com LT CD4+ classificação leve ou moderada (ver quadro "Categorias imunológicas", p. 22).</li> <li>A partir de 13 anos: duas doses com intervalo de um mês entre elas. Adolescentes com sintomatologia grave e/ou imunossupressão grave (LT CD4+ &lt; 200 céls/mm<sup>3</sup>) não devem receber a vacina.</li> </ul>	SIM
<p>1. Em situações de risco – surto ou exposição domiciliar – a primeira dose pode ser aplicada aos 9 meses de idade. Mais duas doses ainda serão necessárias a partir de 1 ano de idade.                  2. A vacina quádrupla viral (combinação da vacina varicela com a vacina tríplice viral) não é uma opção para CAVHA por não haver estudos de segurança com uso dessa vacina em PVHA.                  3. Contraindicada em caso de imunossupressão grave.</p>		
<b>Dengue</b>	Contraindicada para aquelas com infecção por HIV, com evidência de função imunológica comprometida grave, conforme a faixa etária (ver p. 22 - quadro Categorias imunológicas).	NÃO
<b>Covid</b>	Verificar calendários SBIm.	SIM***

**Tabela 10** Categorias imunológicas conforme percentual de LT CD4+ e idade

CONTAGEM DE LT CD4+ EM CÉLULAS POR MM <sup>3</sup>			
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	IDADE		
	<12 MESES	1 A 5 ANOS	≥ 6 A 12 ANOS
Ausente (1)	≥ 1.500 (≥ 34%)	≥ 1.000 (≥ 30%)	≥ 500 (≥ 26%)
Moderada (2)	750-1.499 (26% a 33%)	500-999 (22% a 29%)	200-499 (14% a 25%)
Grave (3)	< 750 (< 26%)	< 500 (< 22%)	< 200 (< 14%)
A PARTIR DE 13 ANOS			
Pequena ou ausente	≥ 350		
Moderada	Entre 200 e 350		
Grave	< 200		

Fonte: modificado de Centers for Disease Control and Prevention, 2014.

# Notas Técnicas



Institucional

Calendários de Vacinação

Associação

Ações

Legislação

Informes e Notas Técnicas

Editais e Atas

Artigos

Publicações

## Nota Técnica SBIm/SBI/SBMT: vacina dengue quadrivalente atenuada (QDENGAR)

Publicado: 03/07/2023

Atualizado em: 05/07/2023

A SBIm, em parceria com as sociedades brasileiras de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT), elaborou uma nota técnica a respeito da vacina dengue quadrivalente atenuada (QDENGAR), recentemente aprovada pela Anvisa no Brasil.

O documento apresenta características e dados epidemiológicos da dengue, reúne informações sobre a vacina, como indicações, esquema e administração, contraindicações, precauções, eficácia, imunogenicidade e segurança. Perguntas frequentes também são respondidas.



Sociedade Brasileira de Infectologia



## VACINAÇÃO CONTRA DENGUE

PERGUNTAS E RESPOSTAS MAIS FREQUENTES (atualizadas em 21/03/2024)

Em recente documento publicado pela SBI em parceria com SBIM e SBMT, detalhamos vários aspectos epidemiológicos, clínicos e de manejo da dengue. [\(nota-tecnica-sbim-sbi-sbmt-qdengav5.pdf\)](#)

Aqui neste documento, iremos sugerir de forma prática, as respostas às principais perguntas relacionadas a vacinação contra dengue, com foco na recém lançada vacina QDENGAR (TAK-003), do Laboratório Takeda.

Preparamos um material para servir de guia para dúvidas que possam surgir.

### 1. QUAIS AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS CONTRA A DENGUE LICENCIADAS NO BRASIL?

- Dengvaxia® (Sanofi Pasteur): vacina tetravalente, vírus vivo atenuado, 3 doses com intervalo de 6 meses entre as doses, somente indicada para quem já teve



World Health Organization

Health Topics

Countries

Newsroom

Emergencies

Data

About WHO

2 October 2023

### WHO Director-General's opening remarks at the SAGE media briefing - 2 October 2023

It also recommended a new vaccine against dengue, called **Qdenga**, for children aged 6 to 16 years living



sociedade brasileira de pediatria

## DOCUMENTO CIENTÍFICO

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE IMUNIZAÇÕES (GESTÃO 2022-2024)

Nº 89, 11 de Agosto de 2023

## NOVA VACINA DENGUE: RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE IMUNIZAÇÕES (GESTÃO 2022-2024)

**PRESIDENTE:** Renato de Ávila Kfourri (Relator)  
**SECRETÁRIO:** Eduardo Jorge da Fonseca Lima  
**CONSELHO CIENTÍFICO:** Analíria Moraes Pimentel, Euzanete Maria Coser (Relatora), Helena Keico Sato, Isabella de Assis M. Ballalai, Jocileide Sales Campos, Juarez Cunha, Melissa Palmieri, Normeide Pedreira dos Santos, Ricardo Queiroz Gurgel (Relator), Sônia Maria de Faria  
**COLABORADOR:** Marco Aurélio Sáfiadi

# CALENDÁRIO VACINAL SBIm 2023/2024

## Do nascimento à terceira idade



VACINAS	DO NASCIMENTO AOS 10 ANOS DE IDADE																		ADOLESCENTE		ADULTO		IDOSO	DISPONIBILIDADE DAS VACINAS						
	Ao nascer	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses	8 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4 anos	5 anos	6 anos	9 anos	10 a 19 anos	20 a 49 anos	50 a 59 anos	A partir de 60 anos	GRATUITAS NA REDE PÚBLICA	CLÍNICAS PRIVADAS	NOS CRIEs*					
Febre amarela										Duas doses: aos 9 meses de vida e aos 4 anos de idade. / <b>Recomendação do PNI:</b> se recebeu a primeira dose antes dos 5 anos, indicada uma segunda dose, independentemente da idade atual. Se aplicada a partir dos 5 anos: dose única. / <b>Recomendação da SBIm:</b> Duas doses. Como há possibilidade de falha vacinal mesmo para quem receber a primeira dose a partir dos 5 anos, a SBIm recomenda uma segunda dose dez anos após. / Essa vacina pode ser exigida para emissão do CIVP, atendendo exigências sanitárias de alguns destinos internacionais. Neste caso, deve ser aplicada até dez dias antes de viajar.																		SIM	SIM	NÃO
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)										Duas doses a partir dos 12 meses			Vacinar os não vacinados anteriormente						Vacinar pessoas em situações especiais de risco		SIM, até 59 anos	SIM	NÃO							
Varicela (catapora)										Duas doses a partir dos 12 meses			Vacinar os suscetíveis não vacinados anteriormente						Vacinar pessoas em situações especiais de risco		SIM	SIM	SIM							
Hepatite A										Duas doses a partir dos 12 meses			Vacinar os não vacinados anteriormente						Vacinar pessoas em situações especiais de risco		SIM, uma dose para menores de 5 anos	SIM	SIM							
HPV																		Duas doses para meninas e meninos		Vacinar os não vacinados anteriormente. Para menores de 15 anos: duas doses. De 15 anos em diante: três doses.		Vacinar não vacinados e pessoas em situações especiais de risco, a critério médico (três doses)		SIM, HPV4 duas doses para meninas e meninos de 9 a 14 anos.	SIM, HPV4 e HPV9	SIM, HPV4 três doses para homens e mulheres até 45 anos pertencentes a grupos especiais				
Pneumocócica 23 valente																			Vacinar pessoas em situações especiais de risco						Duas doses com intervalo de cinco anos		NÃO	SIM	SIM	
Herpes zóster																			A partir dos 18 anos, vacinar pessoas em situações especiais de risco			Rotina a partir dos 50 anos		NÃO	SIM	NÃO				
Dengue																			Dengua® recomendada entre 4 e 60 anos independente de contato prévio com o vírus da dengue, duas doses com intervalo de três meses entre elas. Dengvaxia® recomendada entre 6 e 45 anos, somente para soropositivos para dengue, três doses com intervalo de seis meses entre elas.									NÃO	SIM	NÃO
Covid-19	Acesse os dados atualizados sobre a disponibilidade de vacinas e os grupos contemplados pelo PNI em: <a href="https://sbim.org.br/covid-19">sbim.org.br/covid-19</a>																													
VACINAS	Ao nascer	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses	8 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4 anos	5 anos	6 anos	9 anos	10 a 19 anos	20 a 49 anos	50 a 59 anos	A partir de 60 anos	GRATUITAS NA REDE PÚBLICA	CLÍNICAS PRIVADAS	NOS CRIEs*					
DO NASCIMENTO AOS 10 ANOS DE IDADE																		ADOLESCENTE	ADULTO	IDOSO	DISPONIBILIDADE DAS VACINAS									

## CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO 2023 (RECOMENDAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA)

IDADE	Ao nascer	meses									anos					
		2	3	4	5	6	7-11	12	15	18	4 a 6	10	11-12	13-15	16	17-19
BCG ID	●															
Hepatite B	●	●		●		●					Adolescentes não vacinados deverão receber 3 doses					
Rotavírus		●		●		○										
DTP/DTPa		●		●		●			●		●					
dT/dTpa														●		
Hib		●		●		●			●							
VOP/VIP		●		●		●			●		●					
Pneumocócica conjugada		●		●		●		●								
Meningocócica conjugada C e ACWY			●		●			●			●		●		●	
Meningocócica B recombinante			●		●			●			Adolescentes não vacinados deverão receber duas doses					
Influenza											A partir dos 6 meses de idade					
SCR/Varicela/SCRV								●	Segunda dose entre 15 meses e 4 anos		Adolescentes não vacinados deverão receber duas doses					
Hepatite A								●		●		Adolescentes não vacinados deverão receber duas doses				
HPV											Meninos e meninas a partir dos 9 anos de idade					
Febre Amarela									A partir de 9 meses de idade e segunda dose aos 4 anos			1 dose para não vacinados previamente				
COVID-19 a partir dos 6 meses											Vacinação recomendada para crianças e adolescentes segundo recomendações vigentes					
Dengue											Crianças e adolescentes a partir dos 4 anos de idade					





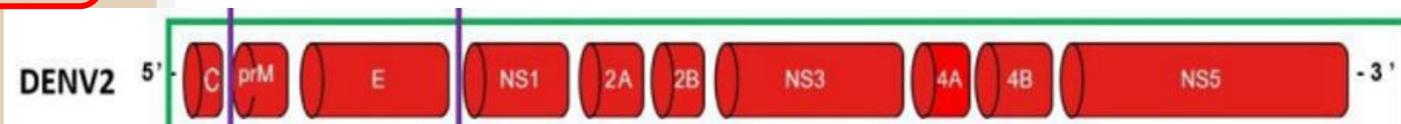
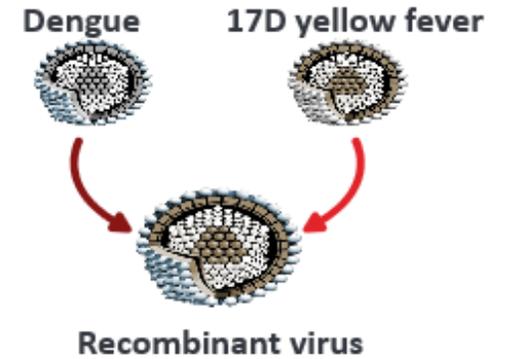
## DENGVAXIA

- Vacina de vírus atenuado
- Previne contra os 4 sorotipos da dengue
- Só pode ser administrada em quem já teve dengue
- Três doses
- Não foi incorporada ao SUS



## QDENGA

- Vacina de vírus atenuado
- Previne contra os 4 sorotipos da dengue
- Pode ser administrada em quem nunca contraiu e em quem já teve dengue
- Duas doses
- Incorporada ao SUS (atualmente, com número restrito de doses)



# Resumo



- ✓ Vacina eficaz contra DCV (80,2%) aos 12 meses após a segunda dose nos estudos
- ✓ Eficácia vacinal contra hospitalização por DCV (90,4%) aos 18 meses após a segunda dose
- ✓ Eficácia sustentada a **longo prazo** (até 4,5 anos) contra **hospitalização por dengue (84,1%)**
- ✓ **Não** foram identificados **riscos importantes de segurança**
- ✓ Casos de anafilaxia foram notificados na aplicação em adolescentes, todos com resolução favorável
- ✓ Assim como com todas as vacinas injetáveis, a supervisão e o tratamento médico adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.
- ✓ **Importante ferramenta no auxílio ao controle da dengue!**



<https://academiamedica.com.br/blog/brasil-inicia-distribuicao-de-vacinas-contradengue>

**Obrigada**  
douradosol@yahoo.com.br

Agradecimentos ao Dr. Eduardo Jorge Fonseca, que compartilhou vários slides desta aula e à Takeda