

DESAFIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA A DENGUE NA ATUALIDADE: UMA PROBLEMÁTICA EM SAÚDE PÚBLICA

¹ Gabriela Martins Silva; ² Itamara Carvalho de Sá; ³ Antônia Aline Rocha de Sousa; ⁴ Sabrina Maria Carreiro Almeida.

¹ Graduanda em Medicina pela Universidade Potiguar – UNP; ² Graduada em Fisioterapia pelo Centro Universitário INTA – UNINTA; ³ Graduanda em Enfermagem pela Christus Faculdade do Piauí – CHRISFAPI; ⁴ Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário INTA – UNINTA.

Área temática: Biotecnologia e Inovação em Saúde

Modalidade: Comunicação Oral

E-mail do autor: gabrielamartinsmed@outlook.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: endêmica em mais de 125 países, a dengue é uma arbovirose considerada ameaça à saúde pública, haja vista expressiva morbidade em regiões tropicais e subtropicais. Nesse sentido, elevados índices de infecção global, dificuldades no controle de vetores e eficácia limitada da única vacina licenciada contra a dengue traduzem a urgência de novos imunizantes. **OBJETIVOS:** sintetizar os artigos que abordam os principais desafios para a criação de vacinas contra o vírus da dengue e compreender tal problemática na atualidade. **MÉTODOS:** trata-se de revisão integrativa, na qual a pesquisa foi realizada em agosto de 2022, a partir das bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online e Scopus, incluindo artigos publicados em inglês, português e espanhol, entre 2017 e 2022. Foram identificadas 31 publicações, sendo realizadas análise crítica e seleção de artigos, consoante à pergunta de pesquisa e ao objetivo desse trabalho. **RESULTADOS:** foram selecionados cinco artigos, os quais em sua totalidade enfatizam a produção de vacinas contra o vírus da dengue como um dos desafios mais complexos na saúde pública. Ainda que o controle vetorial seja essencial em programas de prevenção, a vacinação constitui estratégia mais eficaz para combater a disseminação atual. Entretanto, a vacina ideal deve conferir proteção equilibrada contra os quatro sorotipos de DENV, além de evitar fatores complicadores, como competição antígenica e Aprimoramento Dependente de Anticorpos. **CONCLUSÃO:** embora bem estabelecidas as bases da Imunologia e Virologia no contexto da dengue, há entraves importantes a serem superados para o desenvolvimento de vacinas mais completas, eficazes e seguras. Investimento em tecnologia e ampliação dos estudos científicos na área são imprescindíveis para a produção de novos imunizantes, os quais devem ser prioridade no combate à arbovirose.

Palavras-chave: Vacinas contra Dengue, Desenvolvimento de Vacinas, Saúde Pública.

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose que representa considerável ameaça à saúde pública e impacto econômico global, sendo uma das principais causas de morbidade em regiões tropicais e subtropicais. Estima-se que a doença seja responsável por cerca de 400 milhões de infecções por ano no mundo, das quais aproximadamente 25% evoluem para manifestações clínicas. Em 2019, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) confirmou mais de três milhões de casos da doença infecciosa, cerca da metade deles relatados no Brasil (IZMIRLY et al., 2020).

Endêmica em mais de 125 países, a enfermidade, causada por um *Flavivírus* da família *Flaviviridae*, possui quatro sorotipos antigenicamente distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) e é transmitida pela fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e, em menor proporção, *Aedes albopictus*. Nesse contexto, ressalta-se um espectro clínico variável, incluindo oligossintomáticos a casos graves, dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue (THOMAS et al., 2020). Ademais, o tratamento é de suporte e não há medicamentos profiláticos ou terapêuticos específicos.

Nessa perspectiva, os elevados índices de infecção global, as dificuldades no controle de vetores e a eficácia limitada da única vacina licenciada contra a dengue, a francesa Dengvaxia (CYD-TDV, Sanofi Pasteur), enfatizam a urgência de imunizantes adicionais eficazes (LIN et al., 2020). Em contrapartida, a complexidade das respostas imunes contra o vírus, as limitações de modelos humanos ou animais para testes e as estratégias de ensaio subótimas para a detecção da imunidade após infecção ou vacinação são alguns entraves a serem superados (HOU; YE; CHEN, 2022).

Posto isso, apesar dos avanços científicos e tecnológicos em Virologia, Imunologia e dos imunizantes promissores em teste, produzir uma vacina tetravalente contra o DENV, de baixo custo e alta segurança, capaz de induzir imunidade equilibrada e protetora para os quatro sorotipos, configura hoje o maior embate relacionado a tal questão em saúde pública (THOMAS et al., 2020).

Tendo em vista a relevância e o impacto da doença no contexto da saúde mundial, esta pesquisa objetiva sintetizar os artigos que abordam os principais desafios para a criação de vacinas contra o vírus da dengue e compreender tal problemática na atualidade.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, produzida a partir das etapas: 1^a) elaboração da pergunta de pesquisa; 2^a) determinação das bases de dados e dos critérios de inclusão e exclusão de estudos;

3^a) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4^a) avaliação dos estudos incluídos na revisão; 5^a) interpretação dos resultados e 6^a) apresentação do trabalho/síntese do conhecimento.

A pergunta de pesquisa foi formulada conforme à estratégia Problema, Interesse e Contexto (PICo), definindo-se, então: P – Dengue; I – Criação de vacinas; Co – Saúde Pública. Desse modo, obteve-se: Quais os desafios enfrentados na atualidade para o desenvolvimento de vacinas contra o vírus da dengue no contexto de saúde pública?

A pesquisa ocorreu em agosto de 2022, mediante acesso virtual às bases de dados disponibilizadas no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES): Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio da consulta à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), acessada a partir do portal PubMed e Scopus (Elsevier).

Empregou-se como critérios de inclusão: artigos na íntegra, publicados em inglês, português e espanhol, nos últimos 05 anos, que descreviam os principais desafios encontrados na concepção de imunizantes contra o vírus causador da dengue. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados ou estudos não alinhados à pergunta de pesquisa.

Ademais, para a busca utilizou-se os descritores: “Dengue”; “Vacinas contra Dengue”; “Flavivirus”; “Desenvolvimento de Vacinas”; “Saúde Pública”, presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus equivalentes no idioma inglês no Medical Subject Headings (MeSH). A coleta da amostra foi sistematizada a partir do formulário de busca avançada, considerando-se as particularidades de cada base de dados. Os descritores foram combinados entre si com o conector booleano AND, resultando na equação de busca da Pubmed, adaptada para as demais bases: (((“Dengue”[Mesh]) AND “Dengue Vaccines”[Mesh]) AND “Flavivirus”[Mesh]) AND “Vaccine Development”[Mesh]) AND “Public Health”[Mesh].

Foram identificadas 31 publicações, das quais 05 foram selecionadas para compor a revisão após leitura de títulos, de resumos e dos artigos na íntegra. A análise crítica e a síntese qualitativa dos estudos elencados foram realizadas na forma descritiva, consoante à pergunta de pesquisa previamente formulada e aos objetivos desse trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados cinco artigos, quatro identificados na Scopus, um na MEDLINE/Pubmed e nenhum na LILACS. A partir da análise detalhada dos estudos foi possível o reconhecimento das principais barreiras para o desenvolvimento de novos imunizantes contra a dengue.

Nesse cenário, enfatiza-se que a produção de vacinas contra o DENV traduz um dos desafios mais complexos na saúde pública. Ainda que o controle vetorial seja imprescindível em programas abrangentes de prevenção, há limitações substanciais relacionadas à história natural e à ecologia de transmissão das infecções por *Flavivírus*, além da implementação de políticas públicas sustentadas e infraestrutura. Logo, a vacinação constitui estratégia mais assertiva e eficaz para combater a disseminação atual (COLLINS; METZ, 2017).

É válido salientar que há cinco tipos de imunizantes em estudo, dentre eles vacinas de vírus vivo atenuado, vacinas de vírus inativado, vacinas de subunidades recombinantes, vacinas de vetores virais e vacinas de DNA, sendo as de vírus vivo atenuado as mais avançadas, uma vez que foram amplamente avaliadas em seres humanos (HOU; YE; CHEN, 2022).

No entanto, a vacina ideal contra a dengue deve conferir proteção equilibrada contra os quatro sorotipos de DENV (IZMIRLY et al., 2020). Para mais, os genótipos do vírus de um sorotipo específico podem estar mais intimamente relacionados em antigenicidade a genótipos de sorotipos não homólogos, modulando a resistência a respostas de anticorpos neutralizantes (MARTINEZ; METZ; BARIC, 2021).

Nesse contexto, a infecção por um sorotipo geralmente induz forte imunidade homotípica, enquanto a imunidade heterotípica da reação cruzada é transitória, uma vez que esses últimos anticorpos podem se ligar, porém não neutralizam DENVs heterotípicos devido à baixa afinidade, à menor titulação ou ambas condições. Ao invés disso, esses complexos anticorpo-vírus podem aumentar a infecção por meio da entrada do vírus nas células fagocíticas, a partir de receptores Fc-gama, em um fenômeno conhecido como Aprimoramento Dependente de Anticorpos (do inglês ADE), permitindo que o vírus escape do endossomo e chegue a uma via semelhante àquela da infecção primária, elevando a carga viral e o risco de dengue grave (HOU; YE; CHEN, 2022; IZMIRLY et al., 2020).

Além disso, a formulação tetravalente amplia a competição antigênica, desviando a resposta imune para o antígeno imunodominante, resultando em eficácia protetora tendenciosa, o que já foi evidenciado nos testes da única vacina licenciada no mundo, a CYD-TDV (HOU; YE; CHEN, 2022).

Segundo Martinez, Metz, Baric (2021), a Dengvaxia possui maior eficácia contra DENV-4 (83%), seguida por DENV-3 (74%) e DENV-1 (58%), tendo um desempenho aquém contra DENV-2 (47%).

Ademais, em virtude do tropismo do vírus por primatas humanos e não humanos, há limitados modelos animais de pequeno porte para testes laboratoriais. Outros entraves podem ser descritos: criação de teste confiável para determinar imunogenicidade de vacinas candidatas, consideração de que os mecanismos imunológicos são mutáveis ao longo do tempo após infecção natural ou vacinação e necessidade de vigilância pós vacinação (HOU; YE; CHEN, 2022).

É válido salientar que a semelhança estrutural entre o DENV e outros membros da família *Flaviviridae*, como o vírus Zika (ZIKV), o vírus da febre amarela (YFV), o vírus da encefalite japonesa (JEV) e o vírus do Nilo Ocidental (WNV), pode suscitar reações cruzadas, que contribuem tanto para a proteção quanto para o aumento patogênico de uma segunda infecção com um dos agentes, dependendo da quantidade e da especificidade dos anticorpos gerados (IZMIRLY et al., 2020).

Outro aspecto essencial a ser considerado na produção de imunizantes é a soroconversão, a qual está diretamente relacionada ao *status* sorológico inicial do indivíduo. Assim, indivíduos soronegativos, especialmente crianças com menos de 5 anos de idade, mostraram um aumento na incidência de febre hemorrágica da dengue (FHD), especialmente após a infecção pelo sorotipo DENV-2 (MASLOW, 2019).

Tendo isso em vista, Maslow (2019) apontou dois estudos de Fase 2, randomizados e cegos, realizados entre 2009 e 2014 em Cingapura e no Vietnã para a vacina CYD-TDV. Observou-se que aproximadamente 72–95% dos indivíduos soropositivos alcançaram títulos de vacina ≥ 10 no primeiro ano após a vacinação, apenas cerca de 25% das pessoas virgens de soro alcançaram títulos ≥ 10 contra o sorotipo 1 e cerca de 50% contra os sorotipos 2 e 3. Enquanto os títulos foram geralmente mantidos em indivíduos soropositivos, os níveis de anticorpos diminuíram dois anos após a vacinação para apenas cerca de 10% contra o sorotipo 1 e 30% contra o sorotipo 2 entre aqueles virgens de DENV, ou seja, indivíduos que nunca tiveram contato com o vírus não responderam adequadamente à vacina em comparação com indivíduos imunes, sendo necessário maior investigação a nível do microambiente pré-vacinação (MASLOW, 2019; IZMIRLY et al., 2020).

Por fim, três fatores primordiais impulsionam o desenvolvimento de vacinas e terapias para doenças infecciosas emergentes: necessidade, disponibilidade e custo (MASLOW, 2019). Portanto,

é fundamental alinhar essas condições aos diferentes desenhos de vacinas contra a dengue no processo de produção e implementação de novos imunizantes.

4 CONCLUSÃO

À luz do exposto, apesar de bem estabelecidas as bases da Imunologia e da Virologia, há entraves importantes para o desenvolvimento de vacinas mais completas, eficazes e seguras contra a dengue. Nesse sentido, o *status* sorológico dos indivíduos, a circulação de outros *Flavivírus* e o estudo das reações cruzadas, bem como a garantia de imunogenicidade e eficácia protetora para cada sorotipo e a monitorização das vacinas são as chaves para a resolução da problemática. Por fim, a tecnologia é uma das principais aliadas ao avanço científico, sendo substanciais o investimento direcionado a novas pesquisas e o apoio aos imunizantes em teste, a fim de que uma vacina contra a dengue mais próxima do ideal esteja ao alcance em um futuro não tão distante.

REFERÊNCIAS

COLLINS, M. H.; METZ, S. W. Progress and Works in Progress: Update on Flavivirus Vaccine Development. **Clinical Therapeutics**, [S.I.], v. 39, n. 8, p. 1519-1536, 2017.

HOU, J.; YE, W.; CHEN, J. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. **Frontiers in Immunology**, [S.I.], v. 13, p. 1-13, 2022.

IZMIRLY, Abdullah M. *et al.* Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity. **Frontiers in Immunology**, [S.I.], v. 11, p. 1-15, 2020.

LIN, Leyi *et al.* Safety and Immunogenicity of an AS03B-Adjuvanted Inactivated Tetravalent Dengue Virus Vaccine Administered on Varying Schedules to Healthy U.S. Adults: A Phase 1/2 Randomized Study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.I.], v. 103, n. 1, p. 132-141, 2020.

MARTINEZ, D. R.; METZ, S. W.; BARIC, R. S. Dengue Vaccines: The Promise and Pitfalls of Antibody-Mediated Protection. **Cell Host and Microbe**, Chapel Hill, v. 29, n. 1, p. 13-22, 2021.

MASLOW, J. N. Challenges and solutions in the development of vaccines against emerging and neglected infectious diseases. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [S.I.], v. 15, n. 10, p. 2230-2234, 2019.

THOMAS, Ashlie *et al.* Dimerization of Dengue Virus E Subunits Impacts Antibody Function and Domain Focus. **Journal of virology**, Chapel Hill, v. 94, n. 18, p. 1-11, 2020.