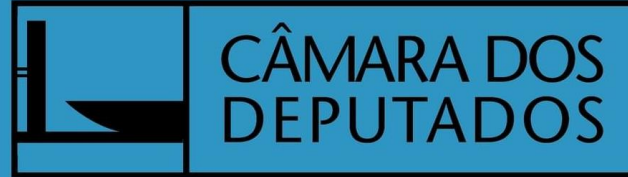


Comissão de  
Saúde



# **O CENÁRIO DE INCIDÊNCIA DA DENGUE NO BRASIL IMPACTOS E MEDIDAS DE COMBATE À DOENÇA**

**Renato de Ávila Kfourri**  
**Pediatra Infectologista**

**Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações**

**Presidente do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)**

**Membro do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações (PNI)**

# Declaração de Potenciais Conflito de Interesse

Dr. Renato de Ávila Kfourri CRM/SP: 59492

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

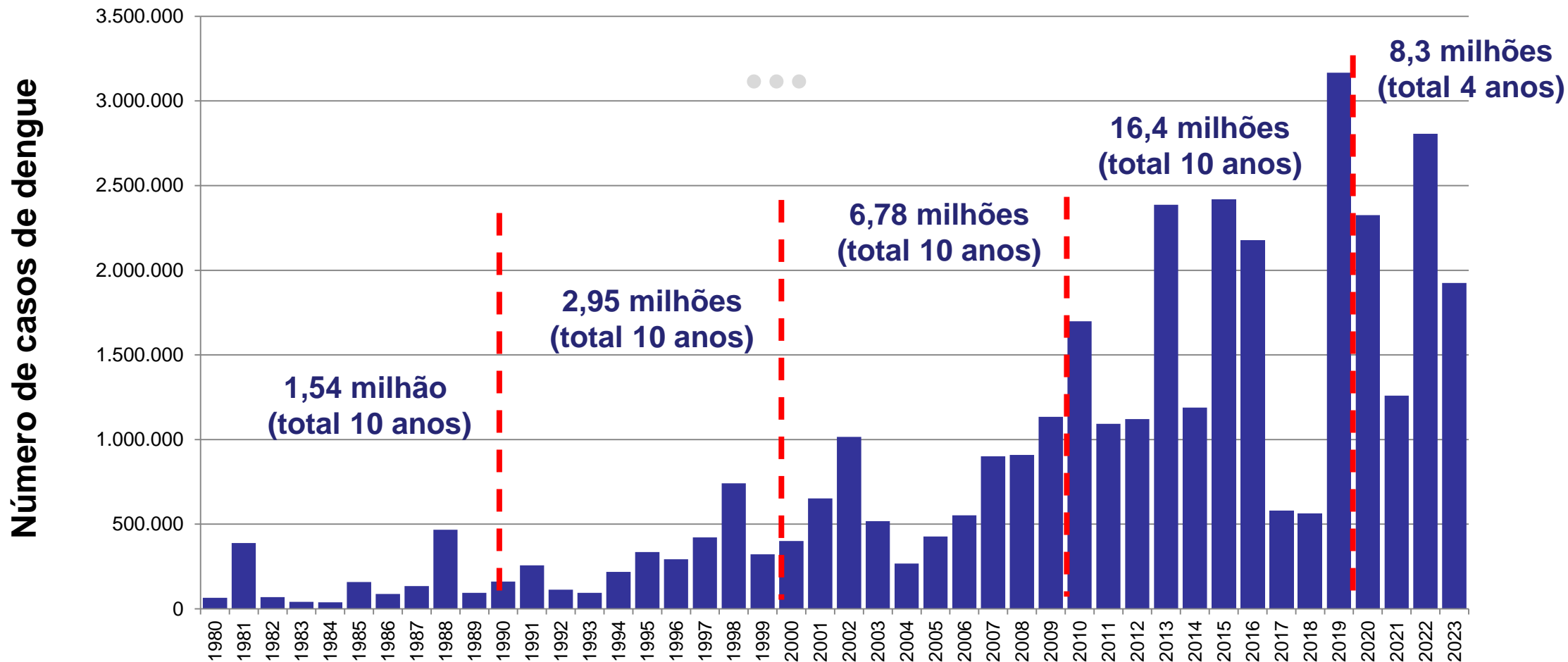
- Participação como palestrante convidado e consultor de vários laboratórios da área de vacinas
- Membro da Câmara Técnica Assessora do Programa Nacional de Imunizações
- Atuação no mercado privado de vacinas
- Não possuo ações de quaisquer companhias farmacêuticas
- Os pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão

# Dengue: pontos Importantes

- Problema de saúde pública em mais de 100 países
- Cerca de metade da população mundial em risco
- Alta carga econômica
- Alta frequência de doença grave e óbitos em alguns países da Ásia e com tendência crescente nas Américas

**Fonte: World Health Organization**

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



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

Gentilmente cedido por JL San Martin / OPAS / Washington e atualizado em 25/05/23

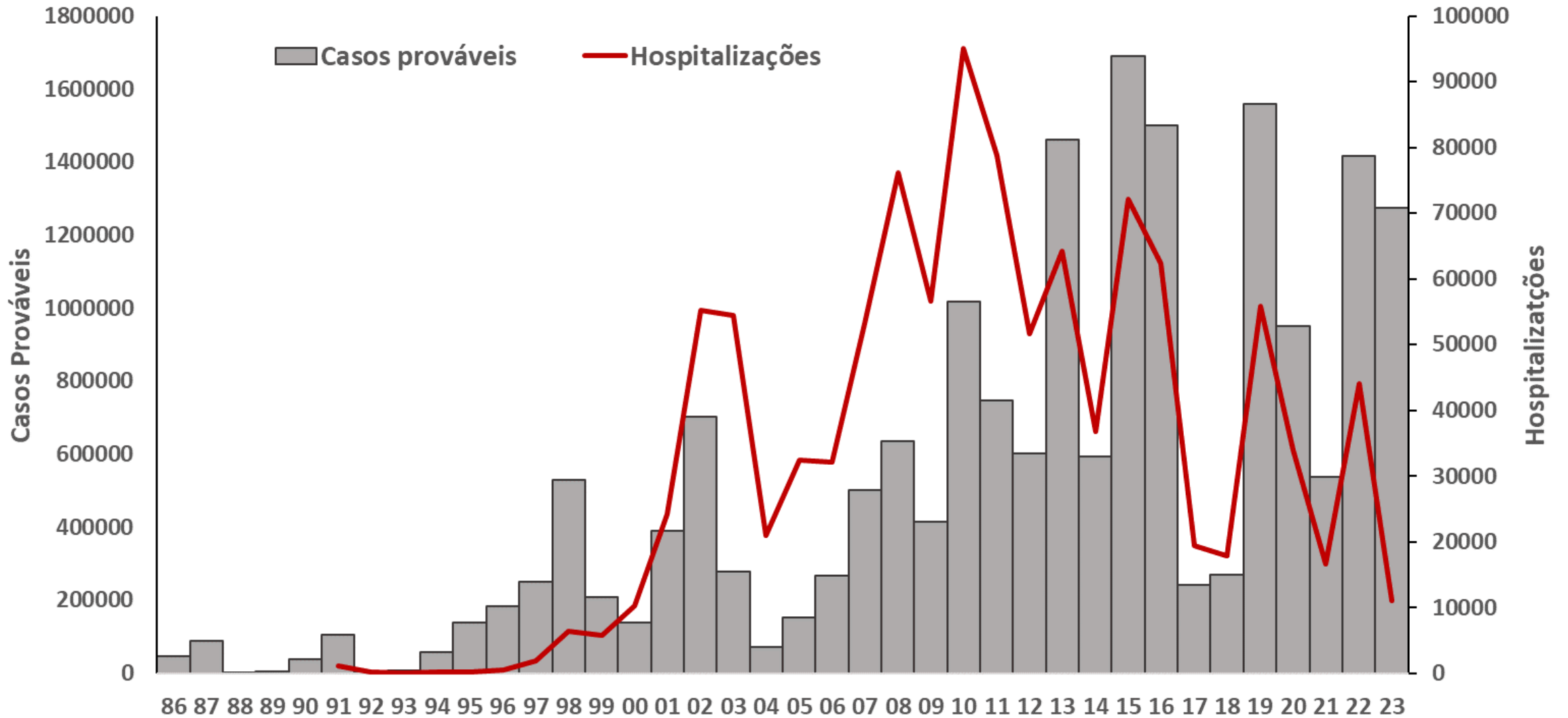
<https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-regional-en/261-dengue-reg-ano-en.html>

# Dengue no Brasil

# Dengue no Brasil – 2000 - 2022

- **2000-2022: 16.1 milhões casos prováveis**
- **1.044.751 internações (DC e FHD)**
- **9.512 óbitos**

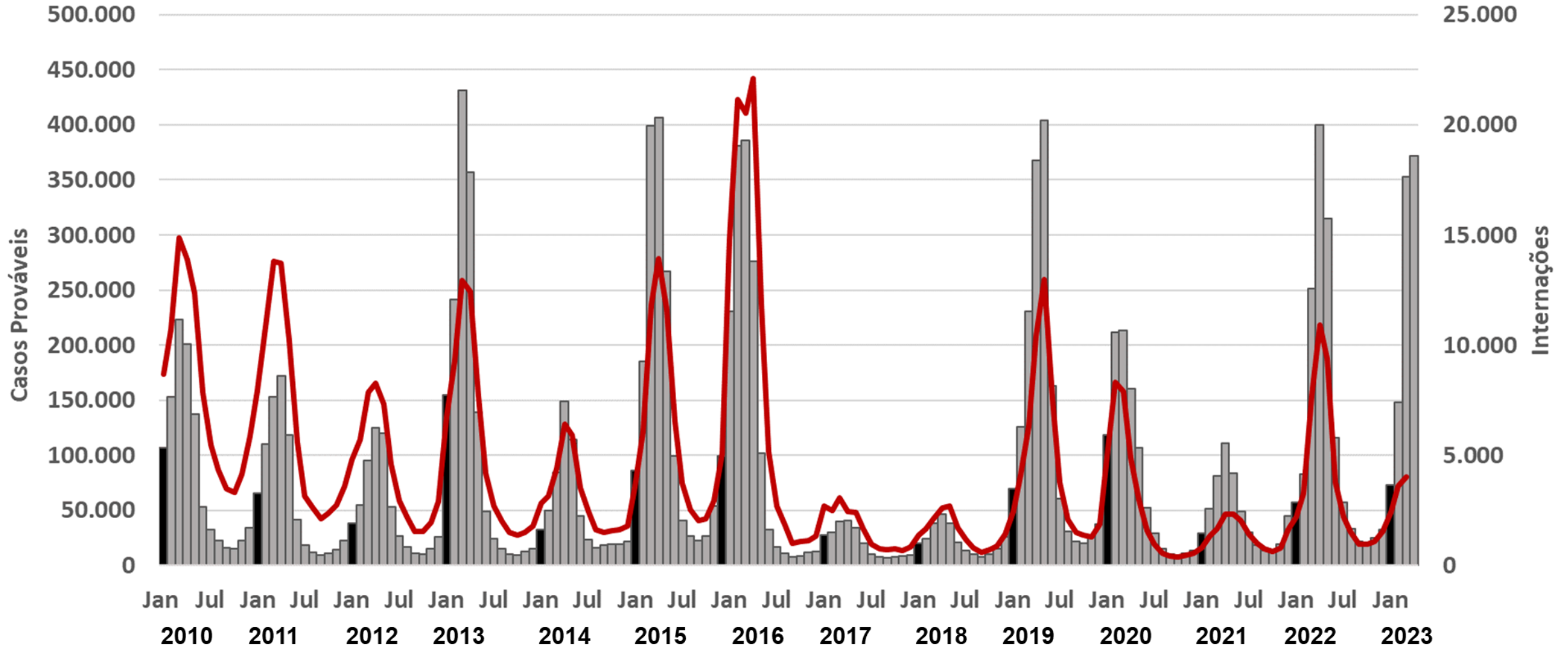
# Casos Prováveis e internações por dengue/FHD Brasil, 1986 - 2023



Fontes: Sinan/SVSA/MS e SIH/SAS/MS

\*Dados preliminares para 2023

# Casos prováveis e internações por dengue por mês, Brasil, 2010-2023\*



Fontes: Sinan/SVSA/MS e SIH/SAS/MS

\*Dados preliminares para 2023



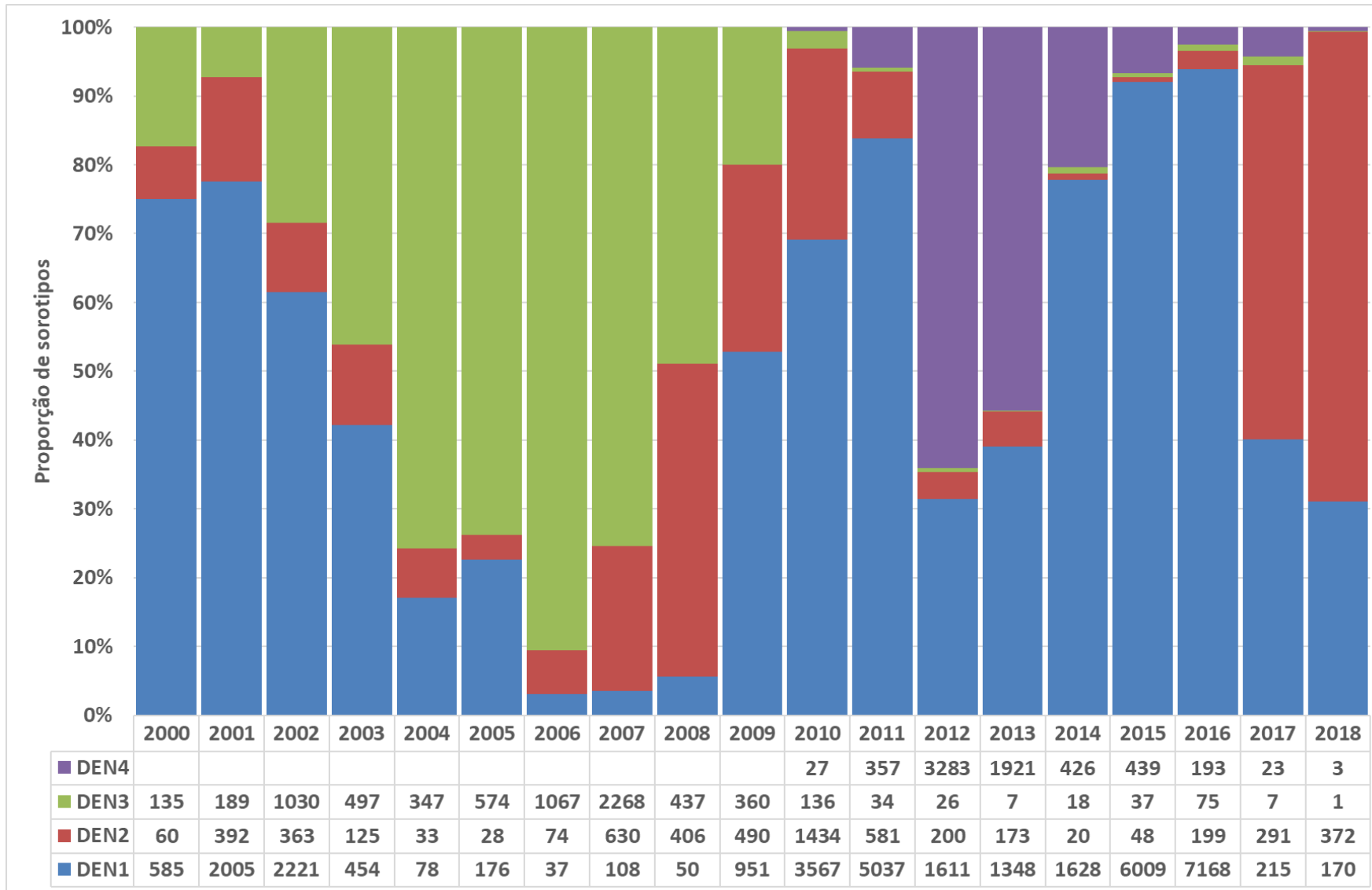
# Dengue no Brasil por Décadas

<b>Anos</b>	<b>Casos Prováveis (em milhões)</b>	<b>Internações</b>	<b>Óbitos</b>
<b>1990-1999</b>	<b>1,5</b>	<b>16.287</b>	
<b>2000-2009</b>	<b>3,6</b>	<b>415.504</b>	<b>1.763</b>
<b>2010-2019</b>	<b>9,6</b>	<b>554.037</b>	<b>5.833</b>
<b>2020-2022</b>	<b>2,9</b>	<b>94.723</b>	<b>1.916</b>

\* Dados Preliminares – Janeiro/2023, Fontes: Sinan/SVS/MS dados Janeiro/23 e SIH/SAS/MS dados de Novembro/22

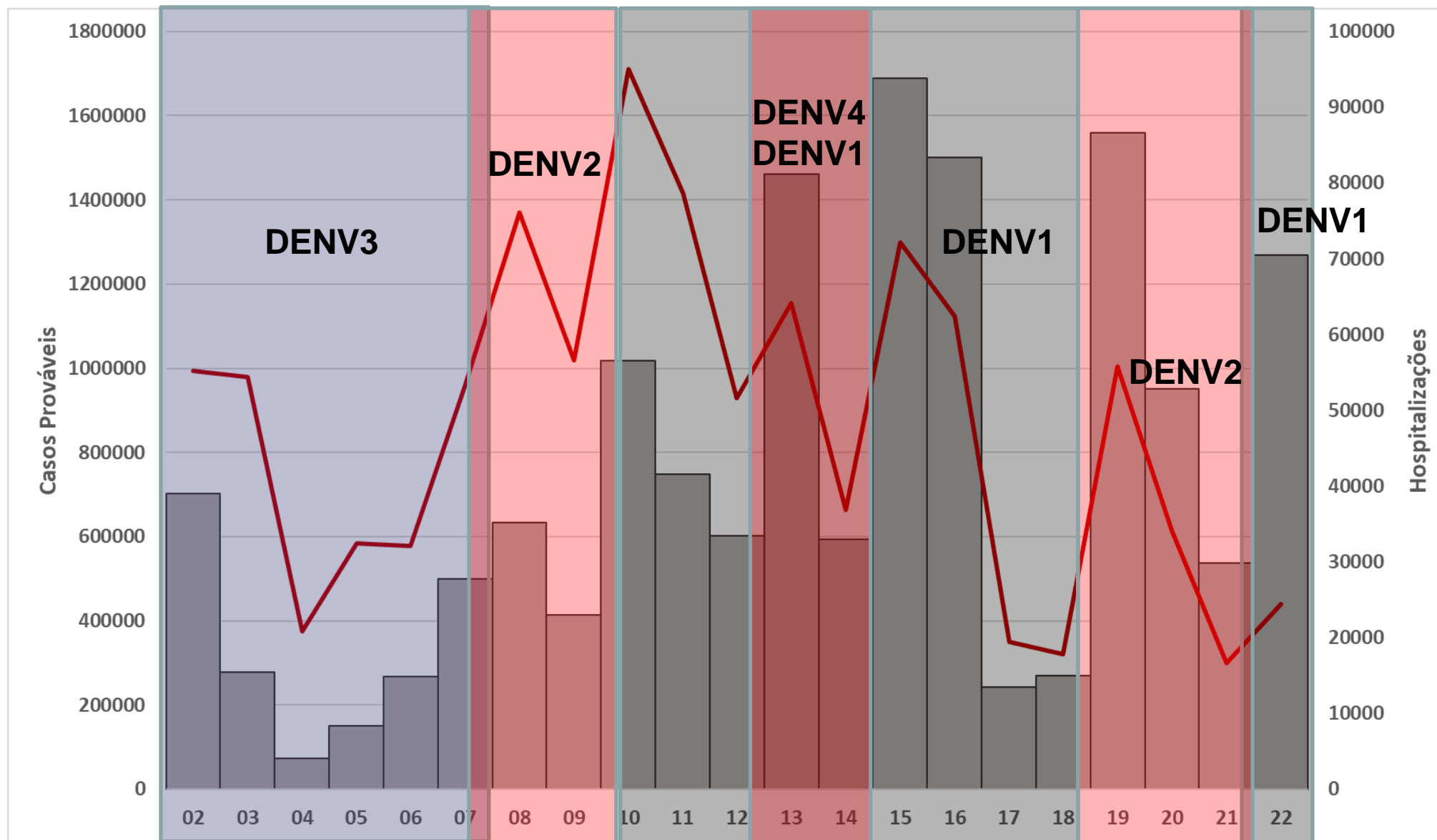
“Proibida a reprodução por qualquer meio, tais como: gravação, captura de tela ou foto. Proibido encaminhamento por qualquer meio sem autorização expressa da TakedaVV-MEDMAT-87490”

# Sorotipos de dengue circulantes no Brasil, 2000 – 2018\*



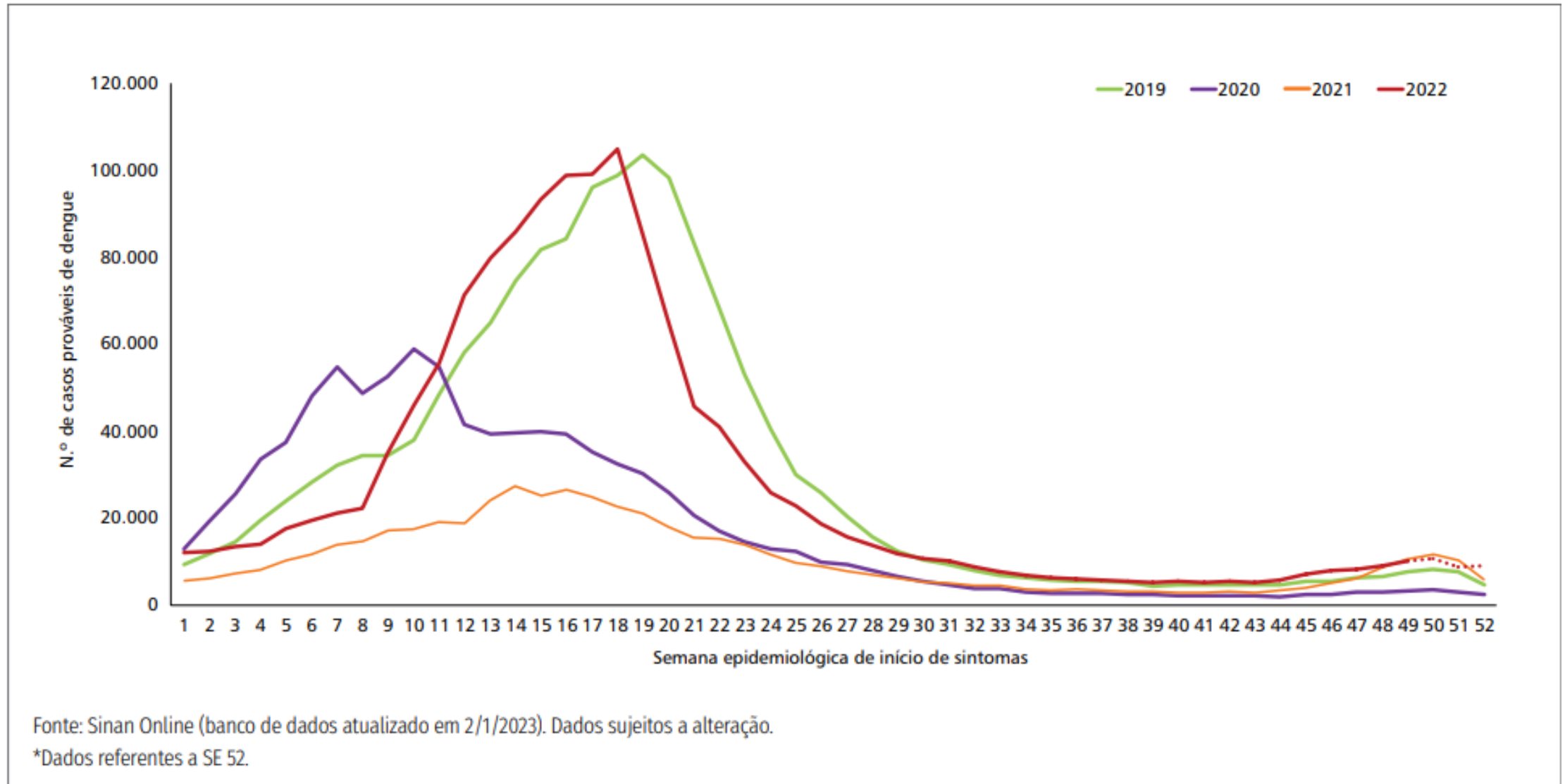
Fonte: SVS/MS. \*2018 – dados preliminares

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

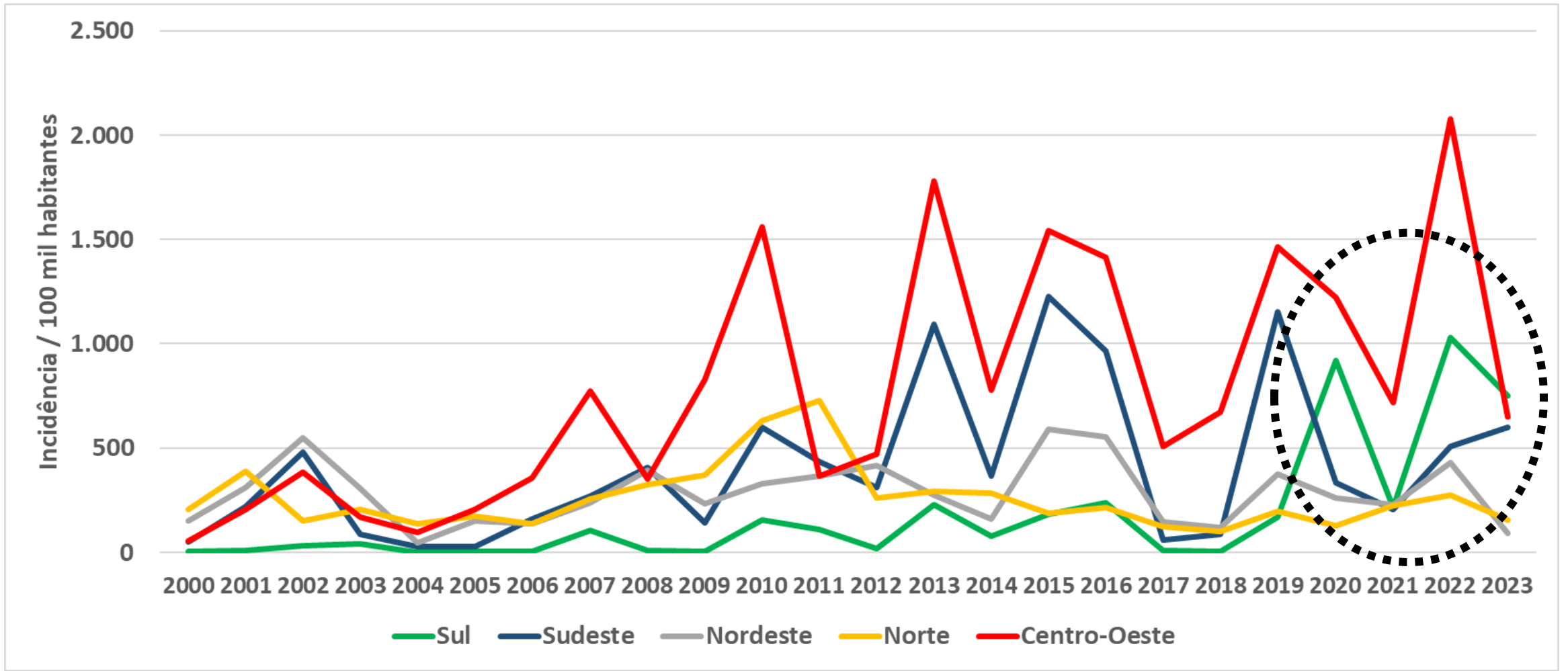


\* Dados Preliminares – Julho / 2022. Fontes: Sinan/SVS/MS e SIH/SAS/MS

# Figura 1 Curva epidêmica dos casos prováveis de dengue, por semanas epidemiológicas de início de sintomas, Brasil, 2019 a 2022\*



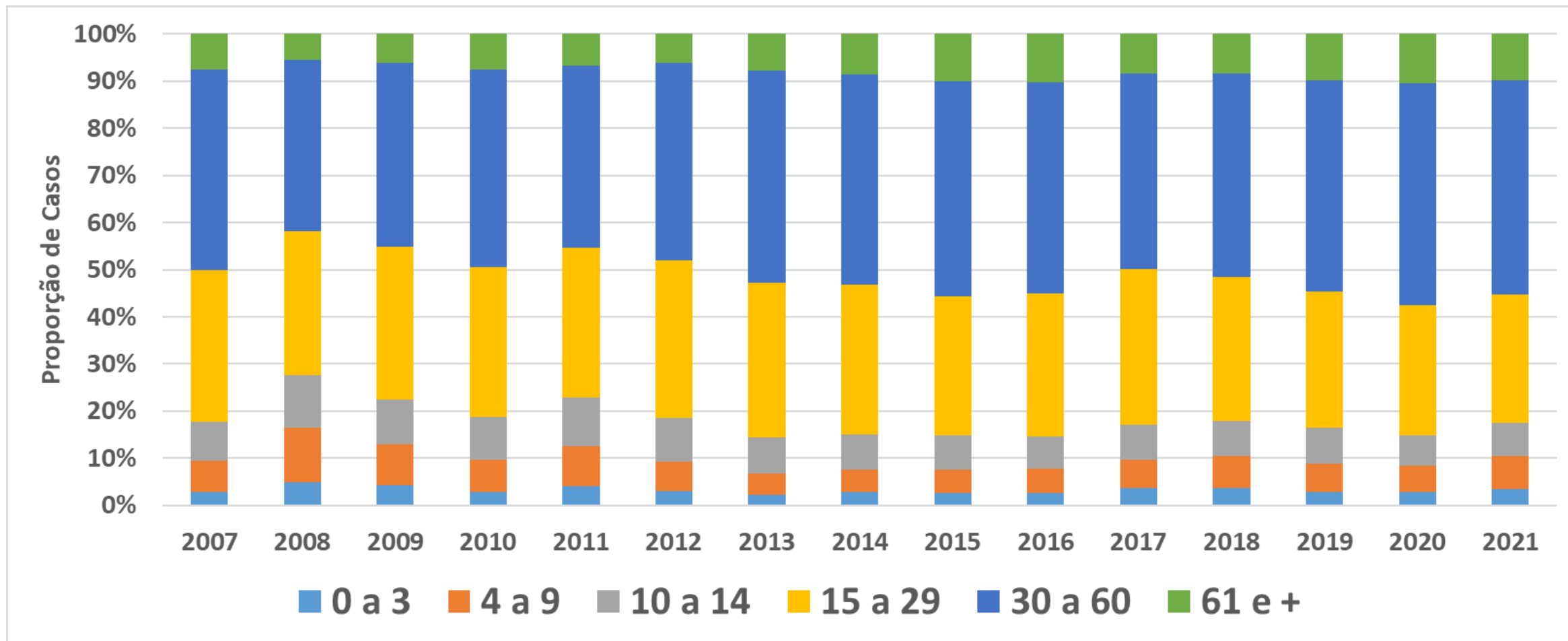
# Incidência de Dengue por Região, Brasil, 2000-2023\*



Fonte: Sinan/SVS/MS

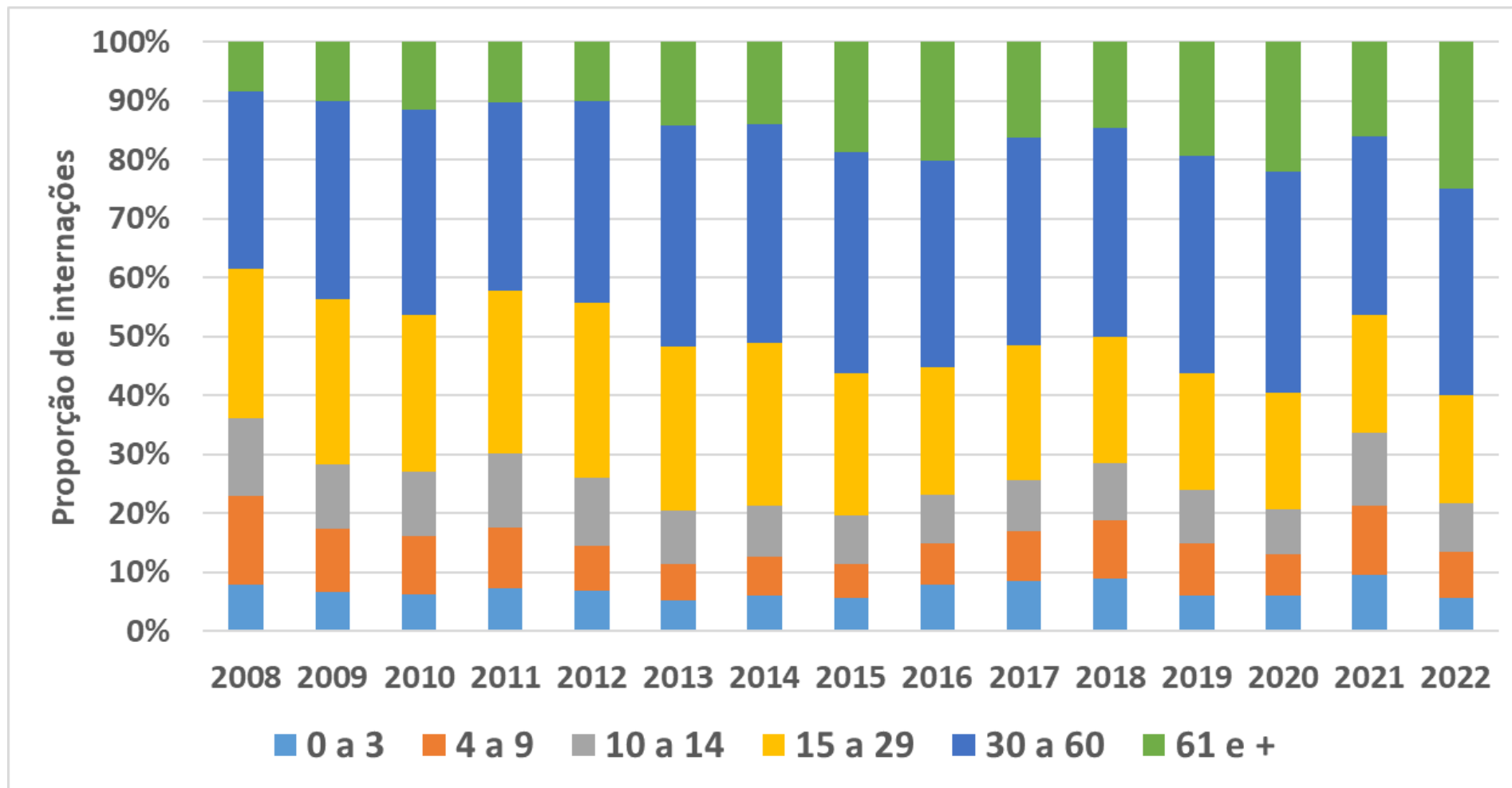
\*Dados Preliminares Maio/23

# Proporção de **Casos Prováveis** de dengue de acordo com grupo etário, Brasil, 2007 – 2022\*



\*Dados Preliminares para 2022. Fonte: Sinan/SVS/MS

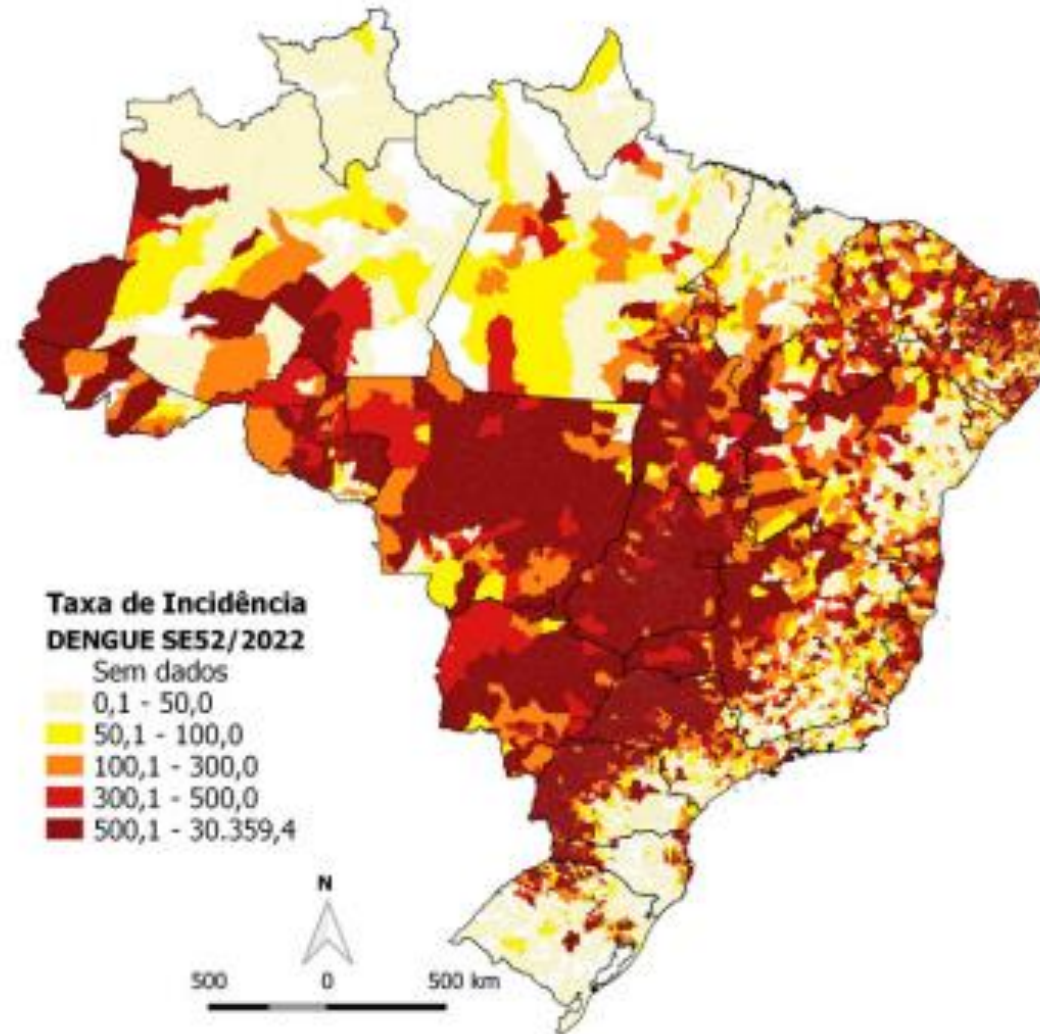
# Proporção de Casos Hospitalizados de dengue de acordo com grupo etário, Brasil, 2008 – 2022\*



\*Dados Preliminares para 2022. Atualizados em 14 de julho de 2022.

Fonte: SIH/SAS/MS

# Figura 7 Distribuição da taxa de incidência de dengue por município, Brasil, SE 1 a 52/2022



Fonte: Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Volume 54 | Nº 1 | Jan. 2023



# Dengue em 2022 no Brasil

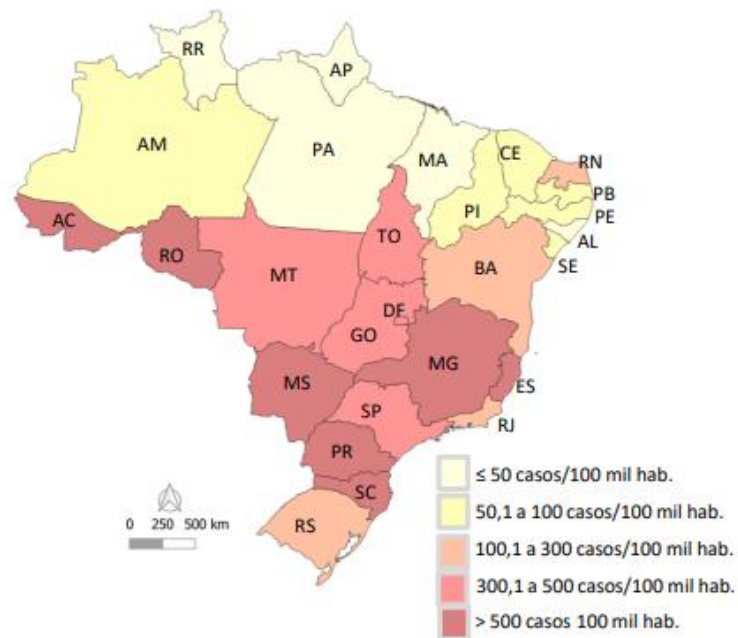
- Até a SE 52 de 2022 ocorreram 1.450.270 casos prováveis de dengue (taxa de incidência de 679,9 casos por 100 mil hab.)
- Comparado com o ano de 2021, aumento de 162,58% casos.
- Dengue com sinais de alarme: 16.339 (1%)
  - Dengue grave: 1.473 (0,10%)
  - Óbitos: 1.016
  - São Paulo (282), Goiás (162), Paraná (109), Santa Catarina (88) e Rio Grande do Sul (66).

# BRASIL UNIDO CONTRA A DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA.

## CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO - 2023

### DENGUE

- Maior incidência e maior número de óbitos
- Os casos de dengue estão concentrados:
  - o Região Sudeste (todos os estados)
  - o Região Sul (PR e SC)
  - o Região Centro-Oeste (todos os estados)
  - o Região Norte (AC, RO e TO)



422

Incidência  
Casos/100 mil hab.

899.555

Casos prováveis

333

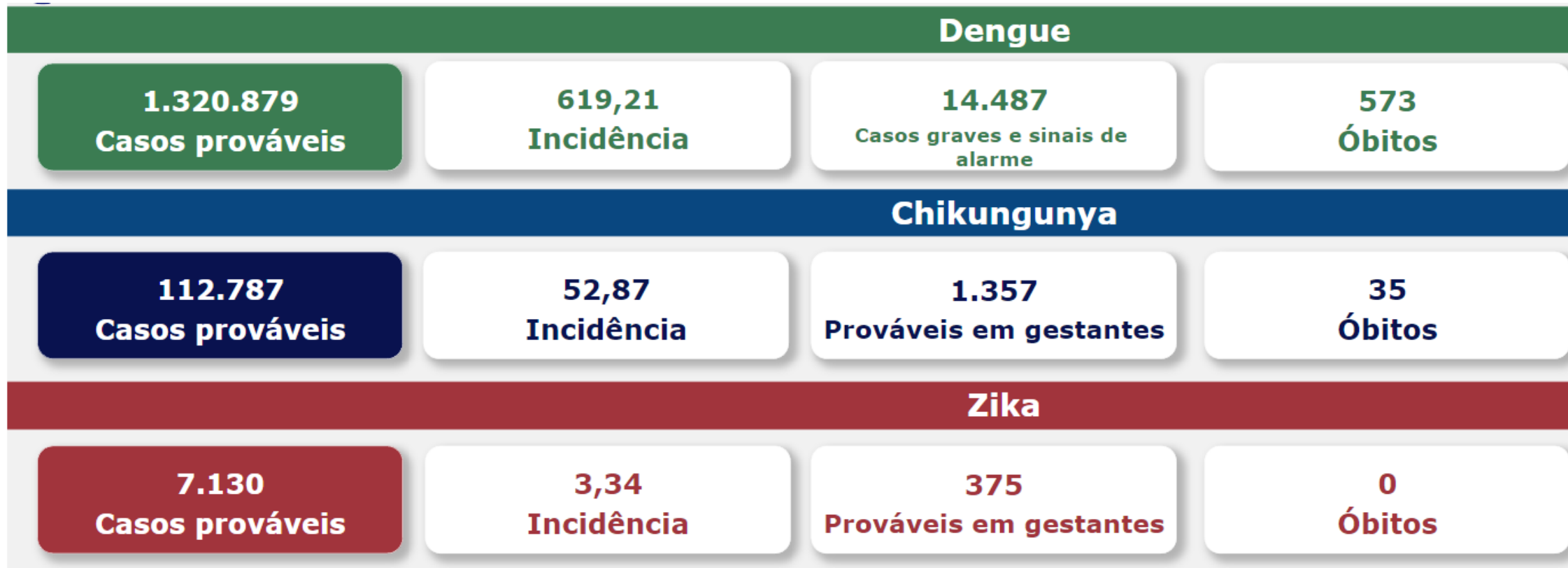
Óbitos

Saiba mais em  
**gov.br/saude**

Fonte de dados do Informe: Sinan On-line (banco de dados atualizado em 27/04/2023); Sinan NET atualizado em 12/04/2023.

Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/arquivos/campanha-de-arboviroses.pdf>





<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>

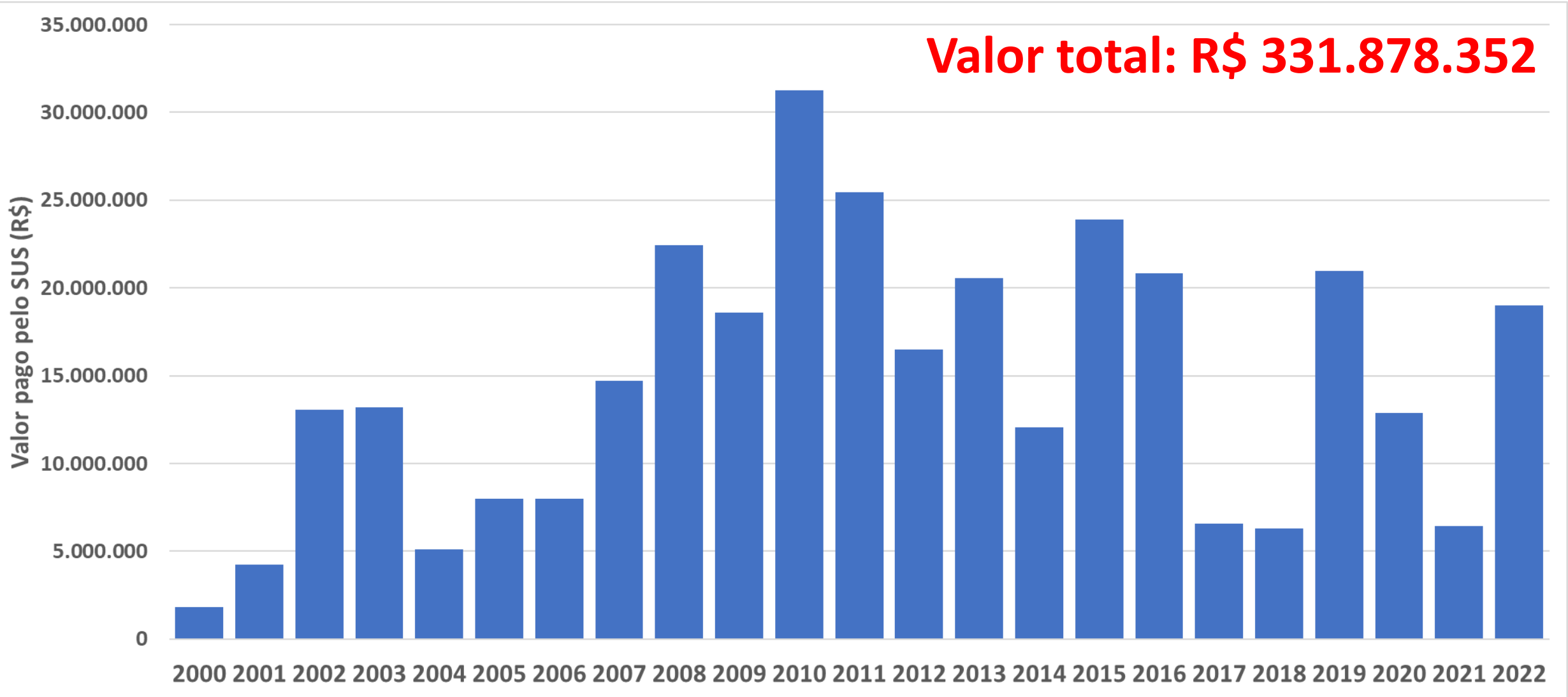
# Sorotipos virais da dengue confirmados em 2023, Brasil

Região / UF	DENV 1	DENV 2	DENV 3	DENV 4
<b>Norte</b>	<b>433</b>	<b>837</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
AC	74	151	1	0
AM	6	50	0	0
AP	2	0	0	0
PA	114	6	1	0
RO	222	601	0	0
RR	2	4	4	0
TO	13	25	0	1
<b>Nordeste</b>	<b>765</b>	<b>350</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
AL	5	3	0	0
BA	240	32	0	0
CE	305	6	0	0
MA	131	42	0	0
PB	14	13	0	0
PE	27	2	0	0
PI	2	0	0	0
RN	3	14	0	0
SE	38	238	0	1

Região / UF	DENV 1	DENV 2	DENV 3	DENV 4
<b>Sudeste</b>	<b>11082</b>	<b>1031</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ES	1967	53	0	0
MG	3796	107	0	0
RJ	3949	823	0	0
SP	1370	48	0	0
<b>Sul</b>	<b>4451</b>	<b>112</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
PR	69	4	0	0
RS	1046	53	0	0
SC	3405	59	1	2
<b>Centro-Oeste</b>	<b>7926</b>	<b>127</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
DF	41	5	0	0
GO	126	5	0	0
MS	7599	105	0	0
MT	160	12	0	0
<b>Brasil</b>	<b>24726</b>	<b>2461</b>	<b>7</b>	<b>4</b>

Fonte: SVSA/MS

# Valor pago por internações por dengue no SUS, 2000 – 2022\*



Fonte: SIH/SAS/MS

\*Dados preliminares – Maio 2023

# Considerações finais

- Predomínio de DENV2 em 2020, maior equilíbrio DENV1/2 em 2021 e DENV1 em 2022.
- Covid-19 pode ter impactado total de casos notificados, mas perfil dos casos não apresentou mudanças em 2020 / 2021 / 2022
- Mudança de sorotipo levaram a mudanças na epidemiologia no passado, mas as mudanças recentes ainda sem consequências clínicas / epidemiológicas
  - Vai continuar assim?

# Considerações finais

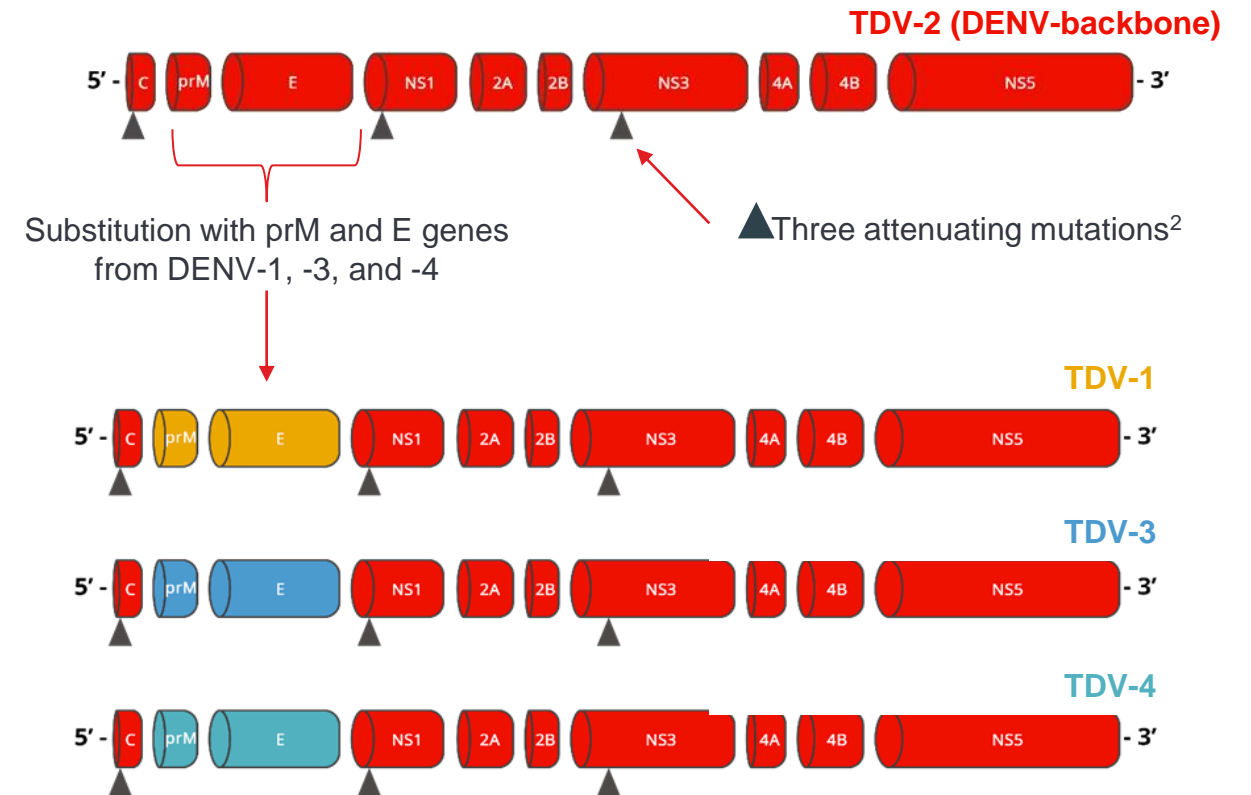
- **Cenário complexo (de circulação simultânea Dengue, Chik, Zika) exige uma compreensão de qual vírus causa doença febril.**
- **Necessidade de acompanhar tendências em tempo real – Evitar óbitos**
- **Prevenção, vigilância e comunicação são fundamentais!!!!**

# Estrutura da Vacina do Laboratório Takeda recém aprovada pela Anvisa

TAK-003 is a DENV-2 (PDK-53)-based recombinant vaccine<sup>1,2</sup>

The composition of TAK-003 is designed to elicit immune responses to structural and non-structural proteins of DENV<sup>1,3,4</sup>

## Genetic structure and design of TAK-003<sup>1,5,6</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].



# Vacina desenvolvida em 13 países endêmicos e não endêmicos para Dengue



**28,175**

Participantes\*



**1.5–60y**

age range



**13**

Countries\*



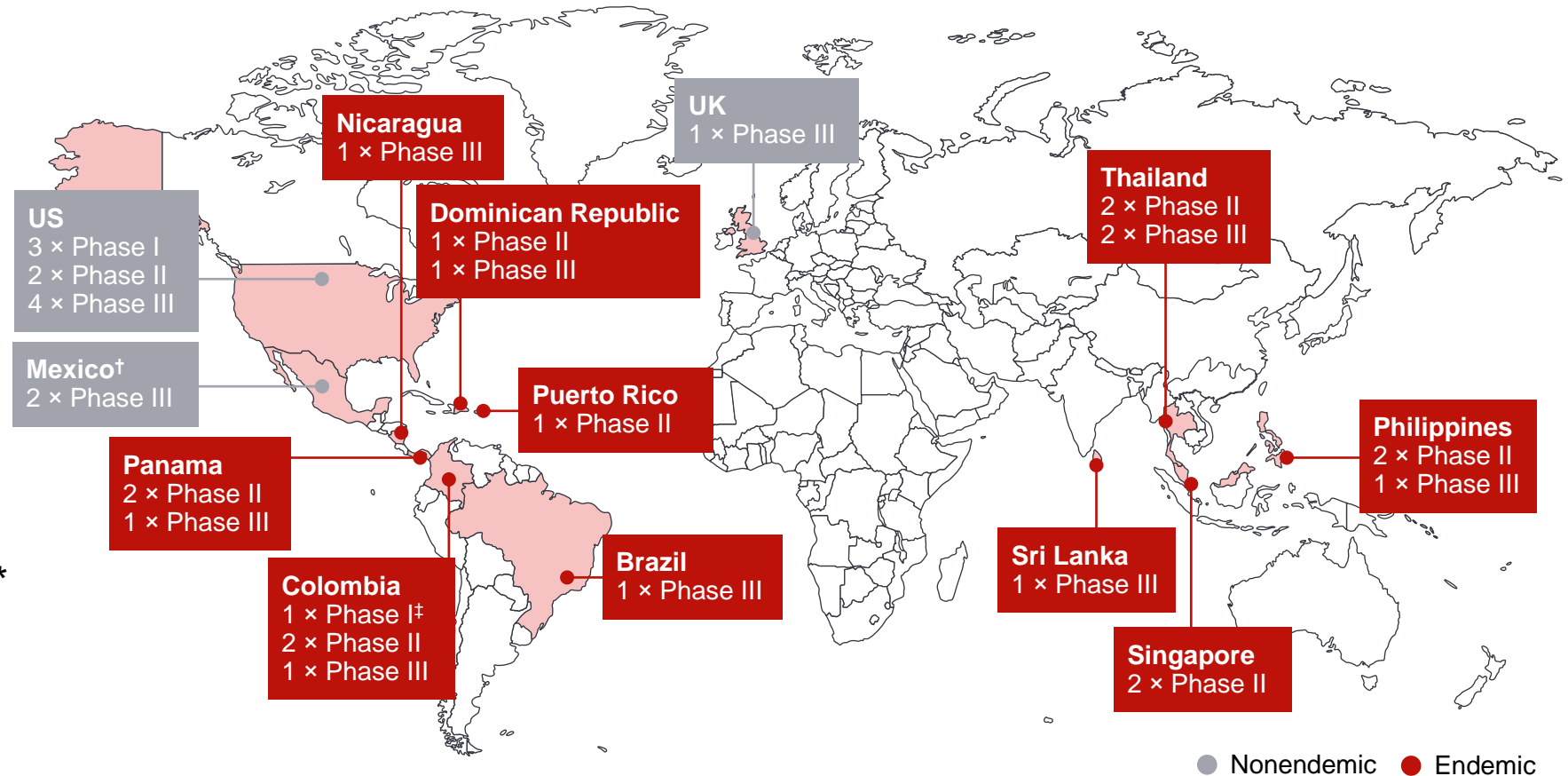
**88**

investigation sites\*



**19**

clinical trials\*

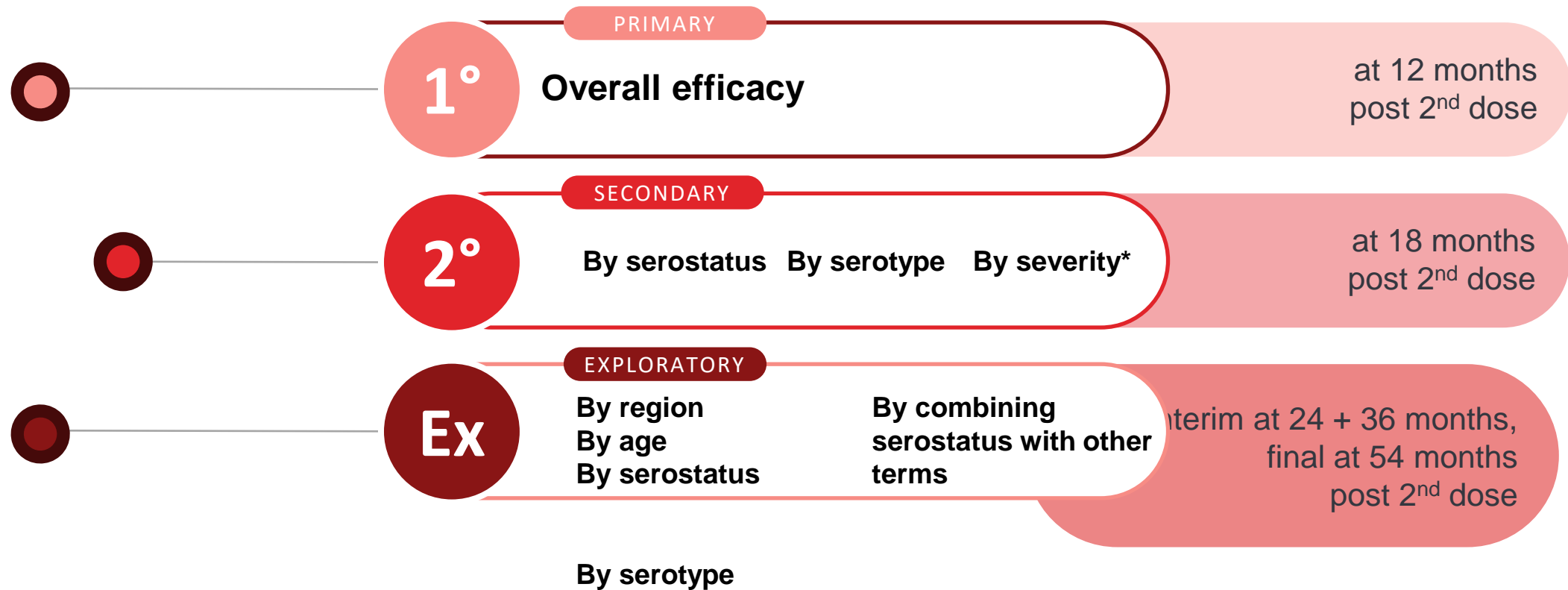


\*These figures refer to the whole development program. †DEN-315 was conducted in a non-endemic region of Mexico (endemic country). ‡DEN-102 (Phase I) was conducted in a non-endemic region of Colombia.

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).

# Data Analysis for Primary, Secondary, and Exploratory Endpoints after the 2-Dose Schedule

## Hierarchy of study efficacy endpoints for the TIDES trial<sup>1,2</sup>



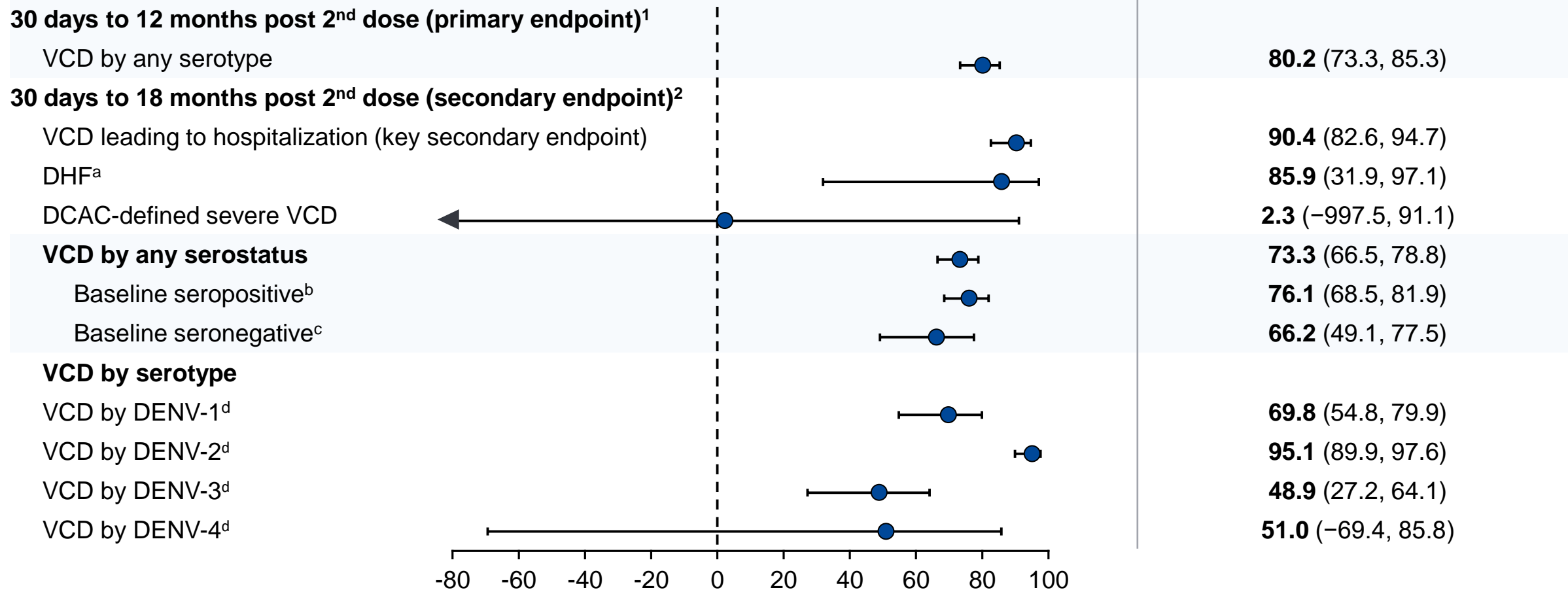
\*Hospitalization, DHF, and severe dengue

DENV, dengue virus; DHF, dengue hemorrhagic fever.

1. Biswal S, et al. *N Engl J Med* 2019;381:2009–2019; 2. Biswal S, et al. *Lancet* 2020;395:1423–1433.

# TIDES (DEN-301) met its primary and secondary endpoints (except endpoints with an insufficient number of cases)

## Endpoint – Overall Vaccine Efficacy



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.

# SAEs during Part 1 and 2 were similar in the placebo and TAK-003 groups

SAEs reported by  $\geq 0.2\%$  of participants in the TAK-003 or placebo group after any vaccine dose – Safety Set

Preferred Term	Placebo (N=6,687)	TAK-003 (N=13,380)	Total (N=20,071)
Dengue fever	61 (0.9)	22 (0.2)	83 (0.4)
Appendicitis	22 (0.3)	50 (0.4)	72 (0.4)
Viral infection	24 (0.4)	26 (0.2)	50 (0.2)
Gastroenteritis	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 hemorrhagic fever	25 (0.4)	5 (<0.1)	30 (0.1)

Six deaths were recorded in Parts 1 and 2 and all were considered unrelated to the administration of placebo or TAK-003.

Six (6) SAEs in 5 participants were considered related to the IMP by the Investigator:

#### Placebo

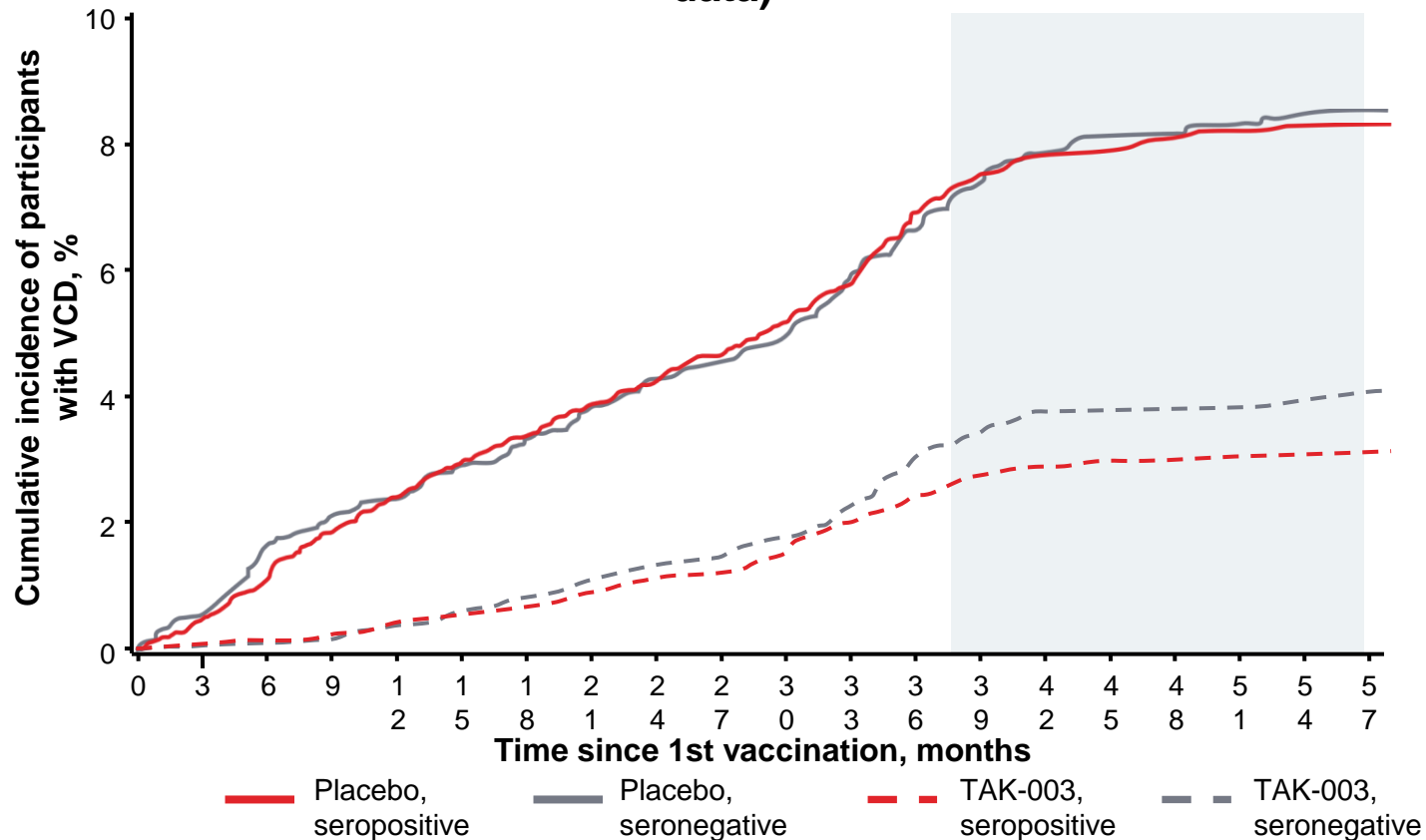
- 3 events of “Hypersensitivity” reported in 2 participants
- 1 event of “Dengue fever” reported in 1 participant
- 1 event of “Dengue hemorrhagic fever” reported in 1 participant

#### TDV

- 1 event of “Dengue fever” reported in 1 participant

# TAK-003 demonstrated a long-term protective effect against VCD regardless of baseline serostatus

Cumulative incidence of participants with VCD by baseline seropositivity status (approximately Month 54 after 2<sup>nd</sup> dose; Safety Set data)



When extrapolated to 100,000 vaccinated people, TAK-003 was projected to prevent

**5064** cases in baseline seropositives

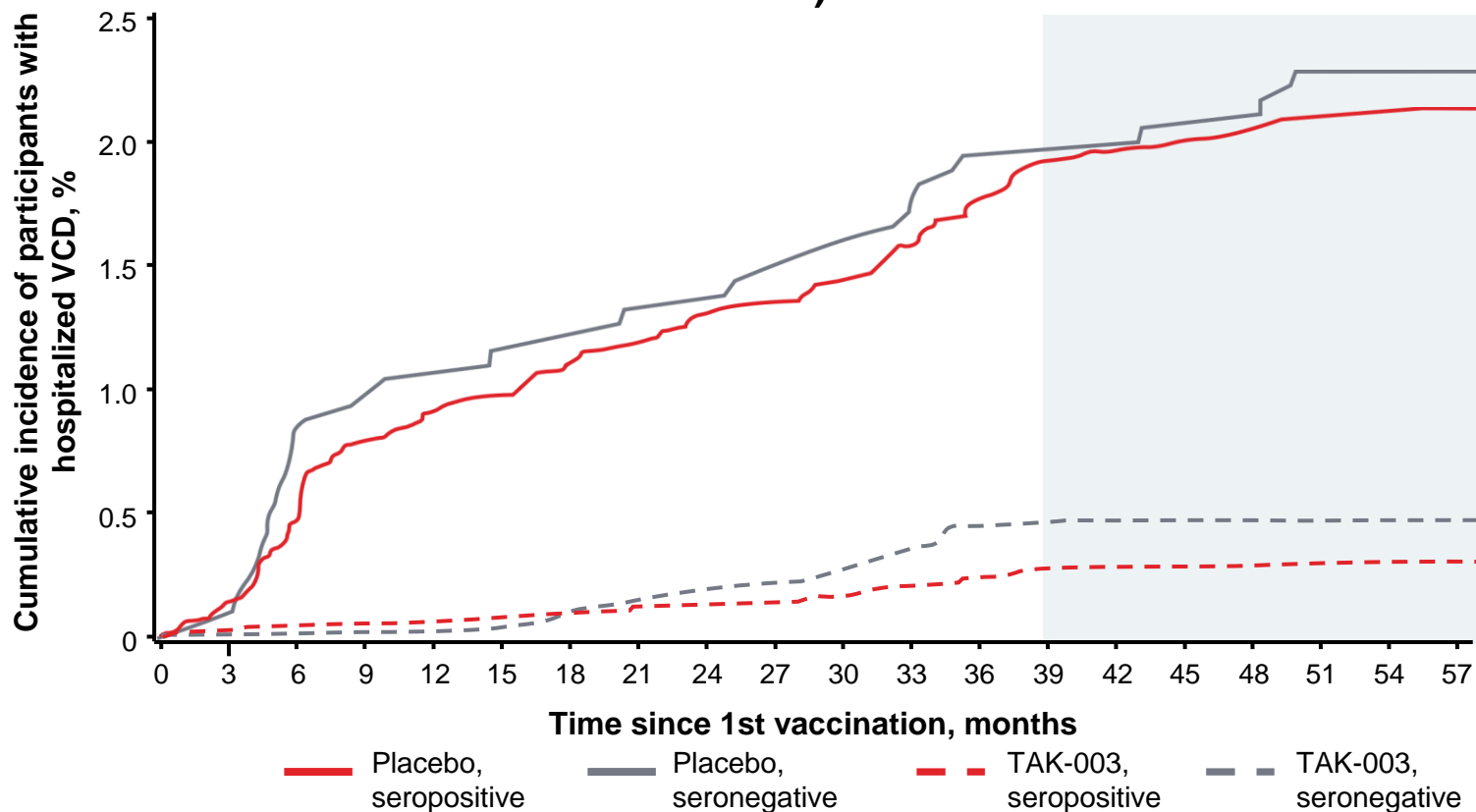
OR

**4393** cases in baseline seronegatives

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. Takeda. Data on File.

# TAK-003 demonstrated a long-term protective effect against hospitalized VCD regardless of baseline serostatus

Cumulative incidence of participants with hospitalized VCD by baseline seropositivity status (approximately Month 54 after 2<sup>nd</sup> dose; Safety Set data)



When extrapolated to 100,000 vaccinated people, TAK-003 was projected to prevent

**1780** cases in baseline seropositives

OR

**1780** cases in baseline seronegatives

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. Takeda. Data on File.

# Conclusões

- ✓ TAK-003 foi desenvolvida num robusto estudo seguindo protocolo recomendado pela OMS (segunda geração de vacinas Dengue)

## Demonstrou:

- ✓ EV contra doença (80.2%) após 12 meses da segunda dose<sup>1</sup>
- ✓ EV contra hospitalização (90.4%) após 18 meses pós segunda dose<sup>1</sup>
- ✓ Sustendada proteção até 4,5 meses contra hospitalização **(84.1%)** e **doença dengue (61.2%) independente de exposição prévia<sup>2</sup>**
- ✓ Sem evidência de riscos nesse período de acompanhamento (ADE)<sup>2</sup>
- ✓ **>20,000 participantes** receberam **~39,000 doses da vacina**
- ✓ Não foram identificados riscos importantes

VE against VCD by any serotype in the 30 days to 18-months post 2<sup>nd</sup> dose timeframe was an exploratory endpoint; Baseline seronegative: seronegative to all four DENV serotypes; seropositive at baseline: reciprocal neutralizing titer  $\geq 10$  for one or more DENV serotypes.

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.