

## **Vacinas da Dengue: A importância da prevenção**

### **Dengue Vaccines: The importance of prevention**

Agnes Francisca Caminhas de Almeida<sup>1</sup>; Alexia Ferreira Machado<sup>1</sup>; Henrique

Wogel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, Volta Redonda, RJ

#### **RESUMO**

O artigo aborda a importância do combate à dengue através de vacinas, destacando três principais: Dengvaxia, Qdenga (TAK-003) e Butantan-DV. A Dengvaxia, da Sanofi Pasteur, foi a primeira licenciada, mas enfrentou desafios devido a efeitos colaterais e contraindicações. A Qdenga, da Takeda Pharmaceutical Company, mostrou eficácia promissora em indivíduos previamente expostos ao vírus, com um perfil de segurança aceitável, embora questões sobre sua eficácia em longo prazo e em diferentes faixas etárias persistam. A Butantan-DV, do Instituto Butantan, demonstrou alta eficácia em estudos preliminares com uma dose única, mas ainda aguarda autorização para uso em larga escala. O artigo ressalta a importância da pesquisa contínua para enfrentar a dengue e destaca a colaboração entre instituições científicas, governamentais e farmacêuticas.

**Palavras-chave:** Dengue, Dengvaxia, Qdenga, Butantan-DV, prevenção.

#### **ABSTRACT**

The article addresses the importance of combating dengue through vaccines, highlighting three main ones: Dengvaxia, Qdenga (TAK-003), and Butantan-DV. Dengvaxia, from Sanofi Pasteur, was the first licensed, but faced challenges due to side effects and contraindications. Qdenga, from Takeda Pharmaceutical Company, showed promising efficacy in individuals previously exposed to the virus, with an acceptable safety profile, although questions about its long-term effectiveness and in different age groups persist. Butantan-DV, from Instituto Butantan, demonstrated high efficacy in preliminary studies with a single dose but still awaits authorization for widespread use. The article emphasizes the importance of ongoing research to tackle dengue and highlights collaboration among scientific, governmental, and pharmaceutical institutions.

**Keywords:** Dengue, Dengvaxia, Qdenga, Butantan-DV, prevention.

## 1 INTRODUÇÃO

O parasitismo, que envolve uma variedade de organismos unicelulares e multicelulares, incluindo os vírus da dengue, destaca-se como uma importante questão de saúde pública. Dessa forma, a dengue, causada por quatro sorotipos do vírus dengue, é uma das doenças virais transmitidas por vetores artrópodes mais importantes em todo o mundo, com altos custos econômicos e de saúde (Abrão et al., 2015).

Seu vetor, *Aedes aegypti* (Linnaeus; 1762), com a sua extrema adaptação ao meio urbano associado à precária infraestrutura urbana nas grandes cidades do terceiro mundo, inviabilizam, tecnicamente, o controle da dengue, fazendo com que uma vacina seja a alternativa mais segura para a contenção da doença.

A vacina Dengvaxia, da Sanofi Pasteur, era a única vacina licenciada contra a dengue no Brasil até 2023, registrada em vários países endêmicos. No entanto, em março de 2023, a Qdenga, da Takeda Pharmaceutical Company, também recebeu registro na ANVISA, demonstrando eficácia de 80,2% contra a doença em indivíduos de 4 a 60 anos (Thomas, S. J.; Yoon I. K., 2019; Fernandes et al., 2023; Brasil, 2023). Atualmente, existe uma outra vacina contra a dengue que está em fase 3 de testes, a candidata do Instituto Butantan, chamada de Butantan-DV, porém os testes estão sendo feitos somente no Brasil, onde a intenção é que seja autorizada na segunda metade de 2024 (Thomas, S. J.; Yoon I. K., 2019).

As vacinas são criadas para reduzir a incidência de parasitoses podendo ser eficazes ou causar maior risco de desenvolver a doença. Dessa forma torna-se relevante compreender sua repercussão sistêmica e seus possíveis riscos ao organismo humano, o que torna fundamental a conscientização dos pesquisadores sobre a importância de fornecer informações completas e transparentes acerca dos benefícios e riscos associados às vacinas. Portanto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento da vacina contra a dengue, destacando sua relevância como estratégia de prevenção e a importância da disseminação do conhecimento científico pertinente.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

No limiar do século XXI, as vacinas emergem como ferramentas cruciais na proteção contra doenças graves, mas persistem incertezas sobre sua capacidade de interromper a infecção e a transmissão viral entre indivíduos. Medidas de combate e controle de vetores continuam fundamentais para conter a disseminação do vírus e garantir a segurança da população (Valero, 2017).

A dengue é uma das arboviroses mais preocupantes no Brasil, com o mosquito *Aedes aegypti* disseminado pelo país, facilitando a propagação dos diferentes sorotipos do vírus. Além do *Aedes aegypti*, o *Aedes albopictus* também pode transmitir a doença, sendo mais comum em áreas florestais (Zara et al., 2016). A situação epidemiológica da dengue é agravada por epidemias recorrentes, influenciadas pela organização social, geográfica dos centros urbanos, estilo de vida da população e condições ambientais favoráveis aos vetores (Barreto; Teixeira, 2009).

Apesar dos esforços no controle do vetor, o crescimento da incidência de dengue está ligado à ineficácia e baixa adesão às medidas de controle. Estratégias do Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) frequentemente mostram-se insuficientes, resultando no aumento de casos de dengue, chikungunya e zika (Zara et al., 2016).

A revisão destaca a importância contínua da pesquisa e intervenções para enfrentar os desafios associados à dengue, desde o desenvolvimento de vacinas até a implementação de estratégias eficazes de controle de vetores. Segundo Schatzmayr (2003), existem ensaios clínicos para a criação de vacinas de diversas origens e tais ensaios levam à descoberta de imunizantes de variadas formas.

### 2.1 Dengvaxia

Nenhuma das vacinas candidatas tetravalentes contra a dengue atingiu uma proteção satisfatória, apesar de apresentarem perfis aceitáveis de imunogenicidade e reatogenicidade em dose única. A vacina Dengvaxia, desenvolvida pela Sanofi Pasteur, é a única licenciada, demonstrando eficácia de quase 60% após três doses, sendo implementada em programas de saúde pública em apenas dois países: Brasil

e Filipinas (Thomas, S. J.; Yoon I. K., 2019). A vacina é constituída por quimeras dos quatro sorotipos de vírus da dengue, combinados com genes não estruturais da cepa vacinal de febre amarela, obtidos por meio da tecnologia de DNA recombinante (Abrão et al., 2015). Seu modo de ação exato ainda é desconhecido, mas acredita-se que estimule a resposta imunomediada por meio de anticorpos neutralizantes (Tully et al., 2021).

Os efeitos colaterais comuns após a vacinação incluem febre, cefaleia, mal-estar, mialgia e astenia. A Dengvaxia é contraindicada em gestantes, lactantes, portadores de HIV e pessoas com alergia a seus componentes. Seu uso em crianças não imunocompetentes e sem histórico de dengue é desaconselhado devido ao aumento do risco de dengue grave. Recomenda-se sua aplicação em áreas endêmicas, em três doses, mas não como medida de controle de epidemias. A vigilância a longo prazo é necessária devido ao aumento do risco de dengue hemorrágica em indivíduos previamente soronegativos vacinados (Paz-bailey et al., 2021; Martinez et al., 2021). A OMS determinou que a Dengvaxia só deve ser administrada em pessoas com infecção anterior confirmada por testes laboratoriais ou em regiões com alta soroprevalência (Thomas, S. J.; Yoon I. K., 2019). Apesar de sua implementação em alguns países, sua segurança prática ainda é fundamental além dos testes laboratoriais (Valero, 2017).

A criação da vacina enfrenta desafios devido a equívocos na compreensão da patogênese da dengue, limitações na avaliação da proteção oferecida pela Dengvaxia, falta de um modelo animal adequado para testes e altas taxas de efeitos colaterais e contraindicações (Martinez et al., 2021). No entanto, superar a barreira dos riscos relacionados à resposta imune é crucial para sua ampla difusão, uma vez que as vacinas de vírus vivo atenuado ainda são consideradas ideais devido às melhores respostas imunes que proporcionam.

## **2.2 Qdenga**

O tak-003 (Qdenga) é baseado na coluna dorsal do DENV2 (dengue vírus tipo 2) com quimeras DENV-DENV (DENV-2/-2, DENV-2, DENV-2/-3 E DENV-2/-4). Da mesma forma, Butantan-DV é uma vacina de vírus vivo atenuado por mutagênese

direcionada com uma quimera DENV-DENV (DENV-1, DENV-4/-2, DENV-3 E DENV-4). (Thomas, S. J.; Yoon I. K., 2019).

A eficácia cumulativa da vacina taak-003 após 3 anos foi de 62,0% (IC 95%: 56,6-66,7) contra dengue confirmado virologicamente (VCD) e 83,6% (IC 95%: 76,8-88,4) contra VCD hospitalizado. A eficácia foi de 54,3% (IC 95%: 41,9-64,1) contra VCD e 77,1% (IC 95%: 58,6-87,3) contra VCD hospitalizado em soronegativos basais, e 65,0% (IC 95%: 58,9-70,1) contra VCD e 86,0% (IC 95%: 78,4-91,0) contra VCD hospitalizado em soropositivos basais (Rivera L. et al., 2022).

No entanto, a eficácia contra o VCD durante o terceiro ano caiu para 44,7% (IC 95%: 32,5-54,7), enquanto a eficácia contra o VCD hospitalizado foi mantida em 70,8% (IC 95%: 49,6-83,0). As taxas de eventos adversos graves foram de 2,9% no grupo taak-003 e 3,5% no grupo placebo durante o acompanhamento contínuo de longo prazo, mas nenhum foi relacionado. Não foram identificados riscos de segurança importantes (Rivera L. et al., 2022).

De acordo com Wedekind (2023)

“A TAK-003 (Qdenga) da Takeda é a primeira vacina de viagem para a prevenção da dengue. A vacina também pode ser usada independentemente da exposição prévia ao vírus e pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra hepatite A e uma vacina contra febre amarela”

A vacina demonstrou induzir respostas imunes contra os quatro sorotipos do vírus da Dengue, com maior eficácia contra o DENV 2. No entanto, seu mecanismo de ação e eficácia a longo prazo em indivíduos expostos repetidamente ao vírus ainda são desconhecidos (Angelin et al., 2023).

A vacina Qdenga (TAK-003) foi bem tolerada, apresentando efeitos colaterais leves e moderados de curta duração. Não houve diferenças significativas em eventos adversos graves entre os grupos vacinados e o placebo, nem entre os participantes soronegativos e soropositivos (Wedekind, 2023).

Os efeitos colaterais locais esperados foram dor, eritema e inchaço leves, sendo mais comuns após a segunda dose. Sintomas sistêmicos como cefaleia e mal-estar também foram mais frequentes após a segunda dose, com a maioria deles sendo leves ou moderados. Eventos adversos prolongados foram raros e resolvidos em até 20 dias (Patel S. et al., 2023).

Cerca de 19,0% dos pacientes relataram efeitos colaterais adversos não esperados, mas a maioria foi leve e não impediu a administração da segunda dose. Os sintomas incluíram hiperemia ocular, diarreia, prurido, dor local, desconforto abdominal, erupção cutânea e dor faríngea, todos resolvidos sem complicações posteriores (Patel S. et al., 2023).

A vacina é contraindicada em gestantes, lactantes, pessoas com hipersensibilidade aos seus componentes, e em casos de febre causada por doença aguda. Também não é recomendada para portadores de imunodeficiência, pacientes em tratamento com imunossuppressores ou quimioterapia, e aqueles com infecção ativa ou inativa por HIV. Mulheres que planejam engravidar devem adiar a vacinação por pelo menos 1 mês. A aplicação em gestantes é desaconselhada devido ao risco potencial de toxicidade fetal (Agência europeia de medicamentos, 2023).

A vacina Qdenga está disponível em países como Alemanha, Argentina, Tailândia, Brasil e Suécia, sendo oferecida em clínicas privadas de vacinação por cerca de 200 euros devido à falta de recomendação das autoridades de saúde. Estudos demonstraram alta proteção na faixa etária de 4 a 16 anos, com níveis similares de anticorpos observados em grupos de 17 a 60 anos, porém a eficácia em outras faixas etárias não foi investigada (Angelin, M. et al. 2023).

As principais dificuldades no desenvolvimento da vacina incluíram a minimização de efeitos colaterais e a obtenção de proteção contra todos os sorotipos da dengue. A duração da resposta imune após a segunda dose, que atualmente é limitada a 6 meses, representa um desafio significativo a ser superado (Patel, S. et al. 2023).

### 2.3 Butantan DV

Durante 3 anos, o estudo da Butantan DV incluiu 16.235 participantes, com 79,6% de eficácia geral da vacina, destacando 73,6% entre não expostos à dengue e 89,2% entre expostos. Eficácias específicas foram registradas em diferentes faixas etárias: 80,1% para 2 a 6 anos, 77,8% para 7 a 17 anos e 90,0% para 18 a 59 anos. O esquema de dose única foi mantido na fase 3 (Kallás E. G. et al., 2024).

A viremia detectável da vacina Butantan-DV foi encontrada em 66,7% dos receptores, principalmente no dia 9 pós-vacinação, independentemente do status anterior de exposição ao vírus da dengue. O DENV-1 foi o sorotipo mais prevalente, com eficácia de 89,5%, enquanto contra DENV-2 a eficácia foi de 69,6%, e não foram detectados anticorpos para os sorotipos DENV-3 e DENV-4 (Silveira et al., 2022).

Essa vacina é reconhecida por estimular uma resposta robusta de anticorpos e células de longa duração, explicando a necessidade de menos doses. Onze dias após a aplicação, houve um aumento significativo na população de plasma blasts, gerando 21 anticorpos monoclonais (MAbs) altamente mutados, indicando uma resposta imune avançada. A maioria desses MAbs (90,5%) foi capaz de neutralizar pelo menos um sorotipo do vírus da dengue, com destaque para a preferência na neutralização do sorotipo 3, sugerindo uma resposta imune eficaz e possível reativação de respostas imunes pré-existentes (Magnani et al., 2017).

O imunogênico desenvolvido pelo Instituto Butantan, conhecido como Butantan-DV, demonstrou boa tolerância, sem ocorrência de reações adversas graves. Durante a fase A do estudo, observou-se que a erupção cutânea foi o evento adverso mais prevalente, ocorrendo em 84,5% (16 de 19) dos participantes do grupo que recebeu a vacina (Kallás E. G. et al 2020). Adicionalmente, eventos adversos sistêmicos relacionados à vacina foram mais frequentes com a Butantan-DV em comparação com o placebo, afetando 58,3% dos participantes em comparação com 45,6% (Kallás E. G. et al., 2024).

Esta vacina ainda está em fase de testes, com pretensão de autorização para liberação de seu uso para a segunda metade de 2024, portanto ainda não se tem a

sua cobertura definida bem como todos seus efeitos adversos e suas contraindicações.

### **3 METODOLOGIA**

Para obter os resultados do estudo, foi conduzida uma revisão bibliográfica integrativa utilizando as plataformas virtuais SciELO, PubMed e Google Scholar. Os descritores utilizados foram os seguintes: "dengue" (dengue), "vacina da dengue" (dengue vaccine), "vacinas para arbovírus" (vaccines for arboviruses), "vacina da dengue no Brasil" (dengue vaccine in Brazil) e "vacina da dengue no mundo" (dengue vaccine in the world). Após a busca, foram identificados 30 artigos nessas plataformas. Destes, 21 foram selecionados inicialmente e, após uma segunda análise, 15 artigos foram escolhidos como os mais importantes para a análise bibliográfica.

Os critérios de exclusão adotados foram a data de publicação do trabalho fora do período escolhido (2008-2024) e o foco em populações não pertencentes à população-alvo do estudo, ou seja, moradores de áreas endêmicas de dengue. Como critérios de inclusão, foram considerados estudos que abordassem o uso da vacina para o combate à dengue na população-alvo, dando prioridade aos aspectos fisiológicos e éticos da vacina, bem como seus impactos colaterais nos seres humanos. Além disso, foram incluídos estudos que elucidassem a criação das vacinas existentes, seus mecanismos de ação, efeitos colaterais e contraindicações.

### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para aprimorar a compreensão dos estudos sobre as vacinas contra a Dengue, apresentamos no Quadro 1 os resultados da análise criteriosa dos artigos selecionados. Esta tabela proporciona algumas informações sobre cada pesquisa, abrangendo o título do estudo, os autores e uma sucinta descrição dos achados. A

seguir, delineamos as contribuições de cada trabalho para o campo das vacinas contra a Dengue, destacando suas implicações científicas e práticas.

**Quadro 1-Resultados da análise dos artigos**

| <b>TÍTULO DA PESQUISA</b>   | <b>AUTORES/ANO</b>                     | <b>DESCRIÇÃO DA PESQUISA</b>   |
|---|--|--|
| Dengue vaccines: what we know, what has been done, but what does the future hold?   | Abrão, E. P. et al. (2015)             | Esta obra narra acerca das vacinas da dengue em estudo até 2015 traçando algumas previsões para o futuro.  |
| Qdenga® - A promising dengue fever vaccine; can it be recommended to non-immune travelers?  | Angelin, M. et al. (2023)              | O artigo se trata de uma apresentação da nova vacina contra dengue, a Qdenga, e expõe a disponibilidade para o público, além dos prós e contras do seu uso.  |
| Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa   | Barreto, M. L.; Teixeira, M. G. (2008) | Elucida a situação epidemiológica do Brasil, apresentando condicionantes para a forma hemorrágica, formas de transmissão e proliferação do vetor e do vírus da dengue.   |
| Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue  | Guy, B. et al. (2011)                  | O objetivo desse artigo é expor uma revisão sobre o desenvolvimento de uma vacina candidata tetravalente contra a dengue composta por 4 cepas recombinantes vivas atenuadas de vírus da dengue.  |
| Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults  | Kallás E. G. et al. (2024)             | Este trabalho científico discorre acerca da Vacina Butantan-Dengue (Butantan-DV), que é uma vacina experimental, de dose única, viva, atenuada e tetravalente contra a dengue, e apresenta os dados sobre sua eficácia no geral.   |
| Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial | Kallás E. G. et al. (2020)             | O objetivo dos autores do trabalho científico indicado foi avaliar a segurança e imunogenicidade do Butantan-DV, vacina liofilizada tetravalente viva atenuada contra dengue<br><br>Butantan-DV, que é análoga à mistura TV003 do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH). |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Vacinas contra dengue: a promessa e as armadilhas da proteção mediada por anticorpos | Martinez, D. R.; Metz, S. W.; Baric, R. S. (2021) | Este artigo discorre sobre as vacinas contra dengue liberadas para seres humanos, suas respostas celulares no organismo, as possíveis novas vacinas contra dengue e o papel da mutação genética do vírus na criação das vacinas.                 |
| Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)        | Rivera, L. et al. (2021)                          | O texto discorre acerca da eficácia da vacina contra dengue denominada Takeda (Tak-003) elucidando como foram seus testes e quais foram os resultados mais recentes.   |
| Novas perspectivas em vacinas virais   | Schatzmayr, H. G. (2003)                          | Artigo discorre acerca dos avanços na ciência, usando como base pesquisas moleculares sobre o genoma e proteínas.  |
| A review of Dengvaxia®: development to deployment                                    | Thomas, S. J.; Yoon I. K. (2019)                  | O artigo tem como objetivo relatar a cobertura da Dengvaxia, sua imunogenicidade, a resposta celular que estimula e diversos outros fatores importantes.   |
| Perspectivas de la vacunación contra el dengue en países endémicos                   | VALERO, Nereida. (2017)                           | O artigo trata das perspectivas da vacinação contra a dengue nos países endêmicos, demonstrando a preocupação e dedicação da OMS com essa doença, além de trazer dados epidemiológicos acerca da morbimortalidade e incidência desta arbovirose. |
| Qdenga® - Schutz vor Dengue-Fieber   | WEDEKIND, S. (2023)                               | O artigo aborda resultados científicos acerca da primeira vacina de viagem para prevenir a dengue, a Qdenga.   |

Fonte: Autores

A pesquisa sobre vacinas contra a dengue tem avançado significativamente, conforme evidenciado por uma série de estudos e artigos acadêmicos. Os artigos abordam diversos aspectos, desde o estado atual das vacinas até sua eficácia, segurança e perspectivas futuras. Destacam-se estudos como o de ABRÃO et al. (2015), que delinea o cenário das vacinas até 2015 e oferece previsões para o futuro, e o de BARRETO e TEIXEIRA (2008), que discute a situação epidemiológica da dengue no Brasil. Além disso, documentos técnicos como o da European

Medicines Agency (EMA, 2018) detalham as características das vacinas aprovadas, como a Dengvaxia.

A eficácia e disponibilidade de novas vacinas são abordadas em estudos como o de ANGELIN et al. (2023), que apresenta a Qdenga®, e o de BRASIL (2023), que divulga a aprovação desta vacina no país. Revisões integrativas da literatura, como a de FERNANDES et al. (2023), consolidam o conhecimento existente sobre vacinas contra a dengue. Além disso, estudos clínicos, como o de PATEL et al. (2023), avaliam a imunogenicidade e segurança das vacinas candidatas em ensaios clínicos.

As recomendações para o uso das vacinas, bem como as perspectivas futuras, são discutidas em artigos como os de PAZ-BAILEY et al. (2021), Thomas, S. J.; Yoon I. K. (2019), e VALERO (2017). Estudos mais recentes, como o de SILVEIRA et al. (2022), continuam a explorar novas vacinas candidatas, destacando a importância contínua da pesquisa nesta área.

De acordo com o Ministério da Saúde, no dia 20 de janeiro de 2024, chegou ao Brasil o primeiro lote com cerca de 750 mil doses da Qdenga (TAK-003), vacina contra a dengue fornecida pela farmacêutica Takeda. No dia 08 de fevereiro de 2024, o Ministério da Saúde iniciou a distribuição das vacinas para os municípios que seguiam os critérios definidos pela Pasta, em conjunto com o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), sendo eles: Distrito Federal, Goiás, Bahia, Acre, Paraíba, Rio Grande do Norte, Mato Grosso do Sul, Amazonas, São Paulo e Maranhão (Brasil, 2024).

Com base no índice de hospitalização por dengue dentro da faixa etária de 10 a 14 anos, em uníssono ao objetivo que mais municípios recebam as doses no momento inicial, foi acordado entre os conselhos representantes dos secretários de saúde estaduais e municipais, seguindo a recomendação da Câmara Técnica de Assessoramento em Imunização (CTAI) e da Organização Mundial de Saúde (OMS), que o público-alvo da vacinação, seriam crianças de 10 a 14 anos. (Brasil, 2024)

A estratégia para otimização do imunizante, entretanto, não obteve sucesso. Em abril de 2024, foi publicada uma nota pelo Ministério da Saúde, informando que, devido à baixa adesão inicial, um alto número de doses com vencimento em 30 de abril, sofreriam uma ampliação das aplicações para a faixa etária de 6 a 16 anos. (Gov. 2024)

O ministério já adquiriu todo o estoque disponível de vacinas contra a dengue para 2024 e 2025. Até o final deste ano, o Brasil receberá 5,2 milhões de doses, além da doação de 1,3 milhão de doses; isso permitirá a vacinação de 3,2 milhões de pessoas com as duas doses que completam o esquema vacinal. As vacinas são um importante recurso para reduzir o avanço da dengue no Brasil. Contudo, diante da pouca oferta de doses por parte da fornecedora, o foco segue na extinção dos criadouros do mosquito. (Gov., 2024)

Em suma, os estudos e artigos acadêmicos citados fornecem uma visão abrangente dos avanços, desafios e perspectivas futuras no campo das vacinas contra a dengue, destacando a importância contínua da pesquisa e desenvolvimento nesta área para enfrentar efetivamente essa doença global.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As vacinas contra a dengue representam um marco importante na batalha contra essa enfermidade viral, ainda uma preocupação de saúde pública em muitas partes do mundo. Este artigo analisou três vacinas distintas - Dengvaxia, Qdenga e Butantan-DV - destacando suas características, eficácia, segurança e perspectivas futuras. A Dengvaxia, pioneira e licenciada pela Sanofi Pasteur, mostrou eficácia moderada, mas enfrentou desafios significativos devido a efeitos colaterais e contraindicações específicas, restringindo sua implementação a programas sub-nacionais de saúde pública em alguns países endêmicos.

Por outro lado, a Qdenga, da Takeda Pharmaceutical Company, apresentou resultados promissores, especialmente em indivíduos previamente expostos ao vírus, com um perfil de segurança aceitável. No entanto, questões sobre sua eficácia

a longo prazo e em diferentes faixas etárias ainda persistem. A Butantan-DV, desenvolvida pelo Instituto Butantan, mostrou-se altamente eficaz em estudos preliminares, estimulando uma resposta imune robusta com uma única dose, mas sua cobertura e efeitos adversos aguardam definição em testes em larga escala.

Apesar da necessidade de dar continuidade aos estudos para que as vacinas sejam ainda mais eficazes e seguras, já vencemos o desafio do desenvolvimento de uma vacina contra a dengue eficaz e segura o suficiente para sua implementação, agora o novo desafio a ser vencido é a implementação eficaz da vacina.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRÃO, E. P. et al. **Vacinas contra a dengue: o que sabemos, o que tem sido feito, mas o que nos reserva o futuro?** Revista de Saúde Pública. 2015, v. 49, n. 00, pp. 1-6. Epub 18 Set 2015. ISSN 1518-8787.

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. **Resumo das características do medicamento Qdenga.** 2020

ANGELIN, M. et al. **Qdenga® - A promising dengue fever vaccine; can it be recommended to non-immune travelers?** Travel Medicine and Infectious Disease. 1 jun. 2023, v. 54, p. 102598-102598.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. **Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa.** Estudos Avançados. 2008, v. 22, n. 64, pp. 53-72. Epub 16 Nov 2009. ISSN 1806-9592.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Anvisa aprova nova vacina para a dengue: a vacina Qdenga, da empresa Takeda, está indicada para uso entre 4 e 60 anos de idade.** Brasília (DF), 2023.

**DENGVAXIA, INN-dengue tetravalent vaccine (live, attenuated): ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.** European Medicines Agency, Science medicines health, 2018.

FERNANDES, Heloisa Carvalho et al. **VACINAS CONTRA DENGUE APROVADAS NO BRASIL: Revisão integrativa da literatura.** In: Congresso Internacional em Saúde. 2023.

GUY, B. et al. **Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue.** Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, v. 2, n. 2, p. 51-64, jun. 2011.

KALLÁS et al. **Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults.** N Engl J Med. 2024 Feb 1;390(5):397-408. doi: 10.1056/NEJMoa2301790. PMID: 38294972.

KALLAS et al. **Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul; 20(7):839-850. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30023-2. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220283.

MAGNANI et al. **Potent Plasmablast-Derived Antibodies Elicited by the National Institutes of Health Dengue Vaccine.** *J Virol.* 2017 Oct 27; 91(22): e00867-17. doi: 10.1128/JVI.00867-17. PMID: 28878078; PMCID: PMC5660501.

MARTINEZ, D. R.; METZ, S. W.; BARIC, R. S. **Dengue Vaccines: The Promise and Pitfalls of Antibody-Mediated Protection.** *Cell Host Microbe.* 2021 Jan 13;29(1):13-22. doi: 10.1016/j.chom.2020.12.011. PMID: 33444553.

PATEL, S. et al. **An open-label, Phase 3 trial of TAK-003, a live attenuated dengue tetravalent vaccine, in healthy US adults: immunogenicity and safety when administered during the second half of a 24-month shelf-life.** *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 19, n. 2, 1 ago. 2023.

PAZ-BAILEY, G. et al. **Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021.** *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports vol. 70,6 1-16.* 17 Dec. 2021, doi:10.15585/mmwr.rr7006a1

RIVERA, L. et al. **Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003).** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 75(1), 107–117.2022

SCHATZMAYR, Hermann G. **Novas perspectivas em vacinas virais.** *História, Ciências, Saúde-Manguinhos.* 2003, v. 10, suppl 2, pp. 655-669. Epub 09 Mar 2004. ISSN 1678-4758.

SILVEIRA, C.G.T.; MAGNANI, D.M.; COSTA, P.R. et al. **Plasmablast Expansion Following the Tetravalent, Live-Attenuated Vaccine Butantan-DV in DENV-Inive and DENV-Exposed Individuals in a Brazilian Coorte.** *Imunol frontal.* 2022; 13:908398. Publicado em 2022 Jun. 28. doi:10.3389/fimmu.2022.908398

THOMAS, S. J.; YOON I. K. **A review of Dengvaxia®: development to deployment.** *Hum VaccinImmunother.* 2019;15(10):2295-2314. doi: 10.1080/21645515.2019.1658503. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31589551; PMCID: PMC6816420.

TULLY, D.; GRIFFITHS, C. L. **Dengvaxia: the world's first vaccine for prevention of secondary dengue.** *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2021 May 17; 9:25151355211015839. doi: 10.1177/25151355211015839. PMID: 34036241; PMCID: PMC8132086. PMID: 31589551; PMCID: PMC6816420

VALERO, N. **Perspectivas de la vacunación contra el dengue en países endémicos.** *Kasmera*, vol. 45, núm. 2, 2017, Julio-diciembre, pp. 77-78 Universidad del Zulia.

WEDEKIND, S. **Qdenga® - Schutz vor Dengue-Fieber. MMW - Fortschritte der Medizin**, v. 165, n. 16, p. 66–66, 1 set. 2023.

ZARA, Ana L. de S. A. et al. **Estratégias de controle do Aedes aegypti: uma revisão.** *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016, v. 25, n. 2 ISSN 2237-9622.