

CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ

DANIELLE APARECIDA TIBURCIO

GABRIELLI DE ANDRADE

GIOVANY TAVEIRA DE FIGUEIREDO

JULIA DOS SANTOS PADOVANI

**AS VACINAS QDENG[®] E DENG[®]VAXIA[®] UTILIZADAS NA PREVENÇÃO DA
DENGUE NO BRASIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Ribeirão Preto

2024

DANIELLE APARECIDA TIBURCIO

GABRIELLI DE ANDRADE

GIOVANY TAVEIRA DE FIGUEIREDO

JULIA DOS SANTOS PADOVANI

**AS VACINAS QDENG[®] E DENG[®]VAXIA[®] UTILIZADAS NA PREVENÇÃO DA
DENGUE NO BRASIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de
Biomedicina do Centro Universitário Barão
de Mauá para obtenção do título de
bacharel.

Orientador: Prof^a. Dra. Adriana de Oliveira
Afonso.

Ribeirão Preto

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

V14

As vacinas Qdenga® e Dengvaxia® utilizadas na prevenção da dengue no Brasil: uma revisão bibliográfica/ Danielle Aparecida Tiburcio; Gabrielli de Andrade; Giovany Taveira de Figueiredo; Julia dos Santos Padovani - Ribeirão Preto, 2024.

43p.il

Trabalho de conclusão do curso de Biomedicina do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Dra. Adriana de Oliveira Afonso

1. Dengue 2. Vacinas contra dengue 3. Sistema imunitário I. Tiburcio, Danielle Aparecida II. Andrade, Gabrielli de III. Figueiredo, Giovany Taveira de IV. Padovani, Julia dos Santos V. Afonso, Adriana de Oliveira VI. Título

CDU 614.47

DANIELLE APARECIDA TIBURCIO

GABRIELLI DE ANDRADE

GIOVANY TAVEIRA DE FIGUEIREDO

JULIA DOS SANTOS PADOVANI

**AS VACINAS QDENGAR[®] E DENGVAIXA[®] UTILIZADAS NA PREVENÇÃO DA
DENGUE NO BRASIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de
Biomedicina do Centro Universitário Barão
de Mauá para obtenção do título de
bacharel.

Data de aprovação: 07 / 11 / 24

BANCA EXAMINADORA

Adriana de Oliveira Afonso

Profa. Dra. Adriana de Oliveira Afonso
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Karina F. Zoccal

Prof. Dra. Karina Furlani Zoccal
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto



Profa. Ma. Maria Júlia de Oliveira Santos Gualberto
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Ribeirão Preto
2024

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaríamos de agradecer a Deus pela dádiva da vida, por nos permitir vivenciar e adquirir a experiência trazida por uma faculdade e por nos guiar por todo este percurso.

Agradecemos aos nossos pais pelo apoio, o carinho, as orações e tantas outras ações que nos auxiliaram e incentivaram-nos a concluir esta jornada.

Agradecemos também a nossas professoras orientadoras Adriana de Oliveira Afonso e Mônica Magalhães Costa Zini, por acreditarem em nosso potencial para a realização deste trabalho, pela paciência conosco e por nos guiarem nesta reta final.

Por fim, agradecemos a todos os professores e aos demais colegas de classe por nos acompanharem durante todo este processo.

RESUMO

A dengue é uma doença mundial de notificação compulsória, causada pelo vírus DENV (sorotipos 1 a 4) e transmitida pelo mosquito *Aedes Aegypti*, provocando epidemias sazonais no Brasil desde meados da década de 1980. Anualmente, o Brasil é um dos países que mais notifica casos da doença no mundo. Por esse motivo, surgiu a necessidade de se investir em um calendário vacinal para combater essa alta taxa de casos e prevenir eventuais óbitos e casos graves provocados pelo vírus. Este estudo aborda, por meio de levantamento bibliográfico, os aspectos relacionados ao agente etiológico e ao vetor de transmissão, a epidemiologia da doença, a sintomatologia, os tipos de diagnóstico e, tem como objetivo principal, apresentar o perfil de duas vacinas que estão disponíveis atualmente no calendário vacinal do Brasil: Dengvaxia® (Sanofi) e Qdenga® (Takeda), destacando os tipos, a composição, a eficácia, entre outros aspectos relevantes. Concluiu-se que ambas as vacinas apresentam elevada eficácia na prevenção contra a doença e casos mais graves, porém a Dengvaxia® tem eficácia mais limitada, pois atua melhor em indivíduos com infecção prévia. Além disso, levando em consideração a baixa procura e a falta de conhecimento da população pelo serviço de vacinação contra a dengue, entende-se que o trabalho é de suma importância para esta conscientização. Por fim, o estudo sugere que, para o sucesso no combate à doença, haja ampliação nas pesquisas e nas tecnologias voltadas ao desenvolvimento de vacinas, somando a isso o adequado monitoramento epidemiológico e o combate ao vetor.

Palavras-chave: dengue; vacinas contra a dengue; sistema imunitário.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Partícula do flavivírus	14
Figura 2 – Ciclo de transmissão	15
Figura 3 – Esquema de desenvolvimento dos quatro sorotipos quiméricos	27
Figura 4 – Esquema dos desafios na vacinação contra a dengue no Brasil	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quadro comparativo das duas vacinas disponíveis no calendário vacinal do Brasil

29

LISTA DE SIGLAS

CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS
CYD TDV	Vírus vacinal da vacina tetravalente da dengue
DC	Dengue Clássica
DCC	Dengue com Complicações
DENV	Vírus da dengue
DENV 1 – 4	Vírus da dengue sorotipos 1 – 4
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio imunoenzimático
E	Envelope
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
FC	Fixação do complemento
IH	Inibição de hemaglutinação
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRM	Pré-membrana
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reverse transcriptase - polymerase chain reaction
SAGE	Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
TN	Teste de neutralização
YFV	Yellow fever vírus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 DESENVOLVIMENTO.....	13
3.1 Agente etiológico	13
3.1.1 Vetor e o modo de transmissão	14
3.1.1.1 Janela imunológica	15
3.2 A infecção	16
3.2.1 Aspectos clínicos	17
3.3 Diagnóstico	20
3.3.1 Diagnóstico diferencial	20
3.3.2 Confirmação diagnóstica.....	20
3.4 Tratamento sintomático	22
3.5 Medidas preventivas	22
3.6 Vacinas contra a dengue disponíveis no brasil.....	24
3.6.1 Vacina QDENGAR[®]	24
3.6.1.1 Tipo e composição	24
3.6.1.2 Indicação	25
3.6.1.3 Esquema de Vacinação	25
3.6.1.4 Contraindicação	25
3.6.2 Vacina DENGIVAXIA[®]	26
3.6.2.1 Tipo e composição	27

3.6.2.2 Indicação	28
3.6.2.3 Esquema de vacinação	28
3.6.2.4 Contraindicação	28
3.7 A vacinação contra dengue no brasil	31
3.8 Estratégias de vacinação e número de vacinados	33
4 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos que simboliza um grande problema em todo o mundo para os sistemas de saúde públicos, sendo mais prevalente nas zonas tropicais e subtropicais do mundo (Bhatt *et al.*, 2013; Zeng *et al.*, 2021). Apresenta um crescimento expansivo, associado a vários fatores, como o surgimento de mosquitos resistentes aos inseticidas comuns, variações climáticas, desmatamento, urbanização persistentes e fora de controle, entre outros (Cólon-González *et al.*, 2013; Deming *et al.*, 2016; Kraemer *et al.*, 2019). A dengue é causada pelo vírus da dengue (DENV), da família *Flaviviridae*, classificado no gênero *Flavivirus*, sendo este um vírus RNA de fita simples, de sentido positivo e representado por meio de quatro sorotipos (DENV 1-4) antigenicamente distintos e que é propagado por mosquitos do gênero *Aedes*. Os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* são os principais vetores de disseminação da dengue (Bhatt *et al.*, 2013).

No Brasil, os sorotipos 1 e 4 foram os causadores da primeira epidemia documentada de forma clínica e laboratorial, entre os anos 1981 e 1982, na cidade de Boa Vista (RR). Alguns anos depois, em 1986, foram notificados casos no estado do Rio de Janeiro e em algumas cidades da região Nordeste. Desde então, a dengue passou a ser uma doença de notificação contínua, causando eventuais epidemias, comumente associadas ao surgimento de novos sorotipos em determinadas regiões e/ou modificação do sorotipo predominante, juntamente com o aumento na transmissão do mosquito vetor (BRASIL, 2024). No ano de 2016, foi relatado um aumento significativo de surtos da doença em nível global. O continente americano registrou mais de 2,38 milhões de casos, sendo o Brasil contribuinte com quase 1,5 milhão. Já, 2023 foi o ano que houve maior notificação de casos em toda a América, com um total de 4.565.911, fato que se estendeu ao primeiro trimestre de 2024, em que foram registrados 673.267 casos de dengue. Esses dados representam aumento de 157% comparando com a mesma época em 2023 e de 225% em relação à média dos últimos 5 anos (OPAS/OMS, 2024).

Esta doença apresenta um crescimento acelerado, infecta cerca de 400 milhões de pessoas por ano e pode se expressar como uma doença febril branda até casos febris mais graves, podendo resultar em hemorragias, choques e morte. O desenvolvimento de vacinas para auxiliar no controle da doença está em progresso, porém, a circulação disseminada dos diferentes sorotipos acaba interferindo diretamente neste desenvolvimento. Atualmente, há várias vacinas contra DENV

sendo estudadas e em diferentes fases de ensaios clínicos ou investigação pré-clínica, baseadas em diferentes mecanismos de ação, incluindo vírus inativados, vírus atenuados, DNA e proteínas recombinantes, entre outros (Tripathi; Shrivastasa, 2018).

Atualmente, o Brasil dispõe de duas vacinas contra a dengue: a Dengvaxia® (Sanofi) e a QDenga® (Takeda). Ambas são atenuadas e foram criadas para prevenir a infecção causada pelos sorotipos de 1 a 4. A tecnologia do DNA recombinante é o princípio de desenvolvimento das duas vacinas, mas o que as difere é o tipo de vírus atenuado utilizado como base genética em cada uma. No caso da Dengvaxia®, é empregado o vírus vacinal da febre amarela, enquanto na QDenga® é o próprio DENV-2 atenuado. Nos estudos em fase de ensaio clínico, as duas vacinas demonstraram eficácia variável, a depender do sorotipo viral, da idade do vacinado e situação sorológica do indivíduo no ato da primeira dose (Sociedade Brasileira de Imunização, 2024).

O sistema público de saúde do Brasil é o primeiro do mundo a oferecer a vacina da dengue. Porém, a indústria farmacêutica ainda apresenta capacidade limitada de produzir as doses, prevendo cerca de apenas 3,2 milhões de vacinados ao longo de 2024. Sendo assim, o Ministério da Saúde tem como objetivo unir os esforços do laboratório japonês Takeda, produtor da vacina QDenga® e o Instituto Butantan, que atualmente tem desenvolvido a vacina para a dengue Butantan-DV, a fim de acelerar a produção das doses e, desse modo, ampliar mais rapidamente o acesso de toda a população. Ambas as instituições demonstraram o interesse de trabalhar em conjunto (Brasil, 2024).

O objetivo deste trabalho é, por meio de levantamento bibliográfico, obter dados atuais sobre as vacinas desenvolvidas em vários de seus aspectos: tipo de vacina, população a que se destina, possíveis reações e esquema vacinal. Também serão levantados aspectos sobre os vírus, o vetor artrópode, a doença, o tratamento sintomático e meios de prevenção.

O estudo é relevante e se justifica pelo fato de não haver muita literatura sobre as vacinas da dengue que serão disponíveis no Brasil, além de auxiliar os estudos científicos sobre os aspectos relacionados ao calendário vacinal que será implementado a partir de 2024 em prol do combate a esta doença de grande importância para o cenário epidemiológico do país.

2 OBJETIVO

Este capítulo aborda os objetivos gerais e específicos do trabalho.

2.1 Objetivo geral:

Analisar a metodologia do desenvolvimento, tipos e outros aspectos das vacinas recém-desenvolvidas para dengue utilizadas na prevenção no Brasil, por meio de levantamento bibliográfico.

2.2 Objetivos específicos:

- Apresentar o agente etiológico da dengue.
- Apresentar o modo de transmissão, o vetor, porta de entrada do vírus no organismo, estabelecimento da infecção, decursos da infecção, sinais e sintomas, diagnóstico, tratamento sintomático e medidas preventivas.
- Apresentar as vacinas para dengue QDenga® e Dengvaxia® quanto ao tipo, composição, indicação/contraindicação, esquema de vacinação, reações e modulação da resposta imune.
- Por meio do material produzido, enfatizar a importância da vacinação no controle da doença, promover a conscientização da população por meio de um folder produzido com essas informações.

3 DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma pesquisa por levantamento bibliográfico, de caráter descritivo e abordagem qualitativa que visará aprofundar o conhecimento sobre o tema proposto, para que seja possível discutir e abordar as vacinas recentemente desenvolvidas, a Dengvaxia® e QDenga®, que estão sendo disponibilizadas no Brasil.

Para abordar o tema serão utilizadas publicações científicas como artigos de periódicos, livros, artigos de jornais, registros históricos, relatórios governamentais, teses e dissertações. As bases dos dados utilizados serão: Portal dos periódicos da Capes, Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), sites e publicações sobre vacinas da SBIm (Sociedade Brasileira de Imunizações) bem como da Fiocruz (Fundação Osvaldo Cruz). Para a busca serão utilizadas as palavras-chave: dengue, vacinas contra dengue, sistema imunitário em português, inglês e espanhol.

A pesquisa bibliográfica cobrirá o período entre 1987 e 2024, para que seja possível acompanhar a evolução das vacinas, bem como as dificuldades encontradas no seu desenvolvimento. Segundo dados do Ministério da saúde, a vacina da dengue passou a ser incorporada no Sistema Único de Saúde em 21 de dezembro de 2023 e foi incorporada no Calendário nacional de Vacinação em fevereiro de 2024. Em vista desses dados tão recentes, surgiu a necessidade de se abordar esse tema tão atual, buscando um entendimento a respeito do desenvolvimento dessas novas vacinas para a população.

3.1 Agente etiológico

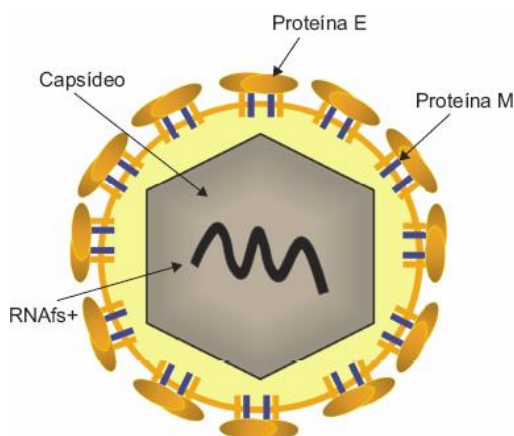
O agente etiológico da dengue foi um dos primeiros organismos a ser reconhecido como vírus, em 1907, sendo descrito como um agente filtrável e submicroscópico. No entanto, apenas após 36 anos dessa primeira descoberta que o conhecimento e a tecnologia necessários foram adquiridos para desenvolver pesquisas laboratoriais com esse agente (Teixeira, 1999; Barreto, 1999; Guerra, 1999).

O vírus foi isolado na década de quarenta, em 1943 por Kimura e 1944 por Hotta, denominando a cepa como Mochizuki. Em seguida, em 1945, Sabin e Schlesinger isolaram a cepa Havaí. Sabin ao identificar outro vírus em Nova Guiné,

notou que era o sorotipo do mesmo vírus, porém com características antigênicas diferentes. A primeira cepa ficou conhecida como sorotipo 1 e da Nova Guiné como sorotipo 2. Em 1956, foram isoladas as cepas 3 e 4 durante a epidemia de dengue hemorrágica que ocorria no sudeste da Ásia (Teixeira, 1999; Barreto, 1999; Guerra, 1999). Identificado como sendo um vírus RNA, de filamento único e envelopado, pertencente à família *Flaviviridae* do gênero *Flavivirus*, e possui quatro sorotipos, sendo eles: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4 (Dias *et al.*, 2010).

A ilustração abaixo representa a partícula viral, que possui um nucleocapsídeo formado pela proteína C e seu genoma de RNA de fita simples de polaridade positiva. Mede de 40 a 60nm e em sua camada bilipídica tem um envelope viral que contém a glicoproteína E – o principal determinante antigênico que interfere na fusão e adsorção do vírus na célula – e a proteína M, que resulta da clivagem proteolítica do precursor formada durante a maturação do vírion.

Figura 1 – Partícula do flavivírus



Fonte: (Santos *et al.* 2021, p. 561).

3.1.1 Vetor e o modo de transmissão

Bacroft publicou as primeiras evidências do ciclo de transmissão da dengue em 1906, levantando a hipótese do mosquito *Aedes aegypti* ser o vetor responsável desta infecção, que posteriormente foi confirmado por Agramont e outros pesquisadores (Teixeira, 1999; Barreto, 1999; Guerra, 1999).

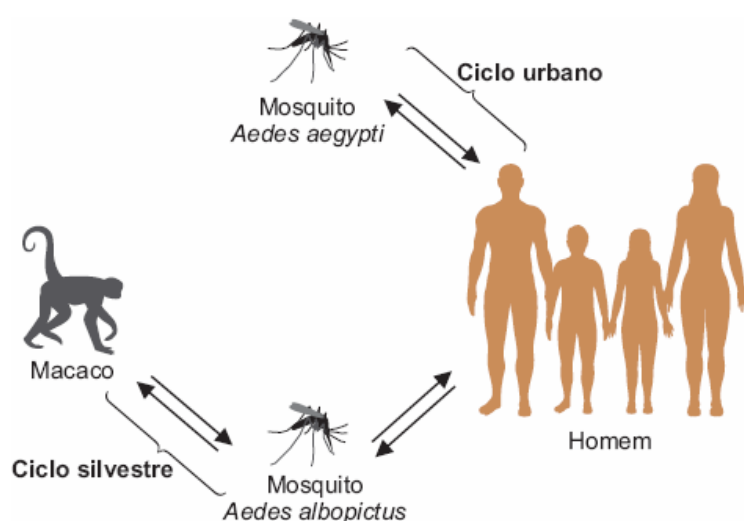
O *Aedes* é o único transmissor desse vírus nas Américas, originário da África subsahariana, onde foi domesticado e adaptado ao ambiente urbano (Teixeira, 1999; Barreto, 1999; Guerra, 1999). Possui hábitos diurnos, preferencialmente pelo início da manhã ou final da tarde, e alimenta-se de sangue humano. Os ovos podem

sobreviver até cerca de um ano fora da água em busca de condições ambientais favoráveis para seu desenvolvimento (Dias *et al.*, 2010).

O vírus é adquirido pelo mosquito, primordialmente, ao se alimentar do sangue humano infectado na fase de viremia, cuja aquela onde o indivíduo está entre um dia antes do sintoma de febre até o sexto dia da doença. Se localiza nas glândulas salivares do mosquito e permanecerá durante toda sua vida. Uma vez infectada a fêmea transmite o vírus para outros seres humanos sadios através da sua saliva durante a picada. Além disso, pode fazer a transmissão transovariana do vírus para sua prole, fazendo com que aumente a expansão de infecção (Dias *et al.*, 2010).

Na seguinte ilustração, pode-se observar como ocorre a circulação do vírus da dengue em sua transmissão.

Figura 2 – Ciclo de transmissão



Fonte: (Santos et al. 2021, p. 563.)

3.1.1.1 Janela imunológica

Após ser injetado no hospedeiro humano, o vírus entra nas células, se replica e produz os vírions, dando início a fase de viremia. Posteriormente, será distribuído por todo o organismo cujas evidências mostram que os principais sítios de replicação são os pulmões, fígado e órgãos linfoides.

A replicação viral produz citocinas, através do estímulo dos monócitos e dos linfócitos, que têm efeito pró-inflamatório e responsáveis pelo aparecimento dos sintomas como a febre, ou estímulo da produção de anticorpos que formam imunocomplexos ao se ligarem com os antígenos virais.

Após o quinto e sexto dia de infecção, os anticorpos IgM antidengue começam a ser produzidos e levam o declínio da fase de viremia devido a neutralização do vírus. Pode-se detectar os anticorpos presentes no soro em até cerca de seis meses. Após sete a dez dias de evolução da doença é possível notar a presença de anticorpos IgG, que aumentam no período de convalescência e diminui em seguida, permanecendo em baixos níveis e certifica uma imunidade sorotipo específica. Numa segunda infecção, a produção de anticorpos IgG é precoce e atinge altos níveis devido aos linfócitos de memória (Dias *et al.*, 2010).

3.2 A infecção

Assim que o vetor realiza a inoculação do vírus no hospedeiro humano, este se replica nas células e passa a produzir progenitores virais, iniciando a fase de viremia, posteriormente se distribuindo por todo o organismo. Ainda não há esclarecimento total acerca do tropismo desse vírus no organismo humano, porém as evidências apontam que seus principais sítios de replicação são as células de linhagens monocíticas-macrocitárias de órgãos linfoides, fígado e pulmões (Bhamarapravati, 1997).

O processo de replicação viral faz com que as células fagocitárias (monócitos) e, conseqüentemente, os linfócitos passem a produzir diversos tipos de citocinas, momento que marca o início dos sintomas, como exemplo as citocinas de efeito pró-inflamatório que causam a febre. Além disso, ocorre também o estímulo de produção de anticorpos e a formação de imunocomplexos ligados aos antígenos virais (Fonseca B., Fonseca S. 2002).

Entre o quinto e o sexto dia, anticorpos IgM antidengue começam a ser produzidos (Guzmán, 2002) e marcam o início do declínio da infecção, sendo capazes de neutralizar a ação viral. Seus níveis são detectáveis no soro por, em média, dois meses (Tsai, *et al.* 2005). Já os anticorpos IgG antidengue, passam a ser produzidos de 7 a 10 dias após o início da infecção, com alta progressão no período de convalescência e, posteriormente, seus níveis caem novamente, permanecendo baixos pelo resto da vida de modo a conferir imunidade sorotipo específica. Os linfócitos de memória são responsáveis por produzir IgG mais precocemente na infecção secundária, por esse motivo, essa classe de anticorpo atinge valores mais elevados que na infecção primária (Guzmán, 2002).

3.2.1 Aspectos Clínicos

O Ministério da Saúde descreve a dengue como uma infecção que causa uma doença cujo espectro inclui desde manifestações inaparentes até quadros de choque e hemorragia, podendo levar a óbito. O que irá determinar a forma como a doença irá evoluir são os fatores relacionados tanto ao patógeno quanto ao hospedeiro. Nesse viés, é preconizada a existência de quatro principais formas clínicas: Dengue Clássica (DC), a Dengue com Complicações (DCC) e a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), em casos mais graves, pode até evoluir para a Síndrome do Choque da Dengue (SCD) (Brasil, 2002).

A Dengue Clássica normalmente é autolimitada e dura de cinco a sete dias, apesar de haver a possibilidade de algumas debilidades físicas persistirem após algumas semanas do declínio da infecção (Brasil, 2002). Os sintomas mais característicos nessa forma são: febre alta de início repentino acompanhada de dores de cabeça intensas, prostração, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos e prurido cutâneo (Gubler, 1998; Brasil, 2005).

Outra situação comum na DC é a ocorrência de erupções cutâneas (rash), especialmente, quando é uma infecção primária, surgindo por volta de cinco a sete dias após o início dos sintomas (Waterman; Gubler, 1989). Assim como as manifestações hemorrágicas, que acontecem com muita frequência, mas raramente trazem risco para o paciente, podendo aparecer como epistaxe, petéquias e metrorragias. Os achados laboratoriais podem incluir a plaquetopenia não muito intensa, a leucopenia e a elevação de transaminases de forma moderada (duas a cinco vezes acima da normalidade), mas em casos específicos pode haver aumento mais acentuado (de cinco a quinze vezes acima da normalidade) (Brasil, 2005).

A Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) é a forma mais grave da doença, sendo popularmente conhecida como dengue hemorrágica. É um quadro que, se não for diagnosticado em tempo hábil para o tratamento médico adequado, pode levar o paciente a desenvolver a Síndrome do Choque da Dengue (SCD), situação de choque circulatório associada às grandes taxas de mortalidade. O sintoma mais característico e mais perigoso da FHD é o extravasamento de plasma, tendo em vista que este só ocorre nessa situação e é o que pode encaminhar o paciente para o quadro de choque, entretanto a OMS preconiza que o indivíduo acometido com a dengue precisa apresentar os quatro critérios abaixo para ser diagnosticado com FHD:

- Trombocitopenia - contagem de plaquetas abaixo de 100.000 mm³;

- Febre ou história de febre recente em menos de sete dias;
- Manifestações hemorrágicas evidenciadas em algumas das seguintes avaliações: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas, entre outros;
- Extravasamento de plasma, sendo este demonstrado por: hipoproteinemia, ascite, derrame pleural ou aumento de, no mínimo, 20% do hematócrito (em relação à normalidade) com diminuição de, no mínimo, 20% após o emprego do tratamento adequado (Brasil, 2005).

Os fatores que levam ao quadro de FHD estão diretamente relacionados com o aumento da viremia, o que torna mais propícia a atividade viral em ativar o sistema complemento e a cascata de citocinas, causando intenso desequilíbrio endotelial. Por esse motivo, a permeabilidade dos vasos sanguíneos aumenta, ocorre acentuada destruição plaquetária e o descoordenado consumo dos fatores da coagulação, facilitando a ocorrência do extravasamento de plasma (Lei *et al.*, 2001, Kurane, Takasaki, 2001).

O início do desenvolvimento da FHD é muito semelhante com o da Dengue Clássica, mas entre o terceiro e o sétimo dia – coincidentemente ao desaparecimento da febre inicial – passam a surgir os primeiros sintomas de alterações hemodinâmicas e das manifestações hemorrágicas, indicando a presença do extravasamento de plasma (Kalayanaroj, 1997). Normalmente, essa fase pode ser prevista por sinais e sintomas de alarme precedentes, como:

- dor abdominal intensa e contínua;
- vômitos persistentes;
- hipotensão postural;
- hipotensão arterial;
- pressão diferencial < 20 mmHg (PA convergente);
- hepatomegalia dolorosa;
- hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena);
- extremidades frias, cianose;
- pulso rápido e fino;
- agitação e/ou letargia;
- diminuição da diurese;
- diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia;

- aumento repentino do hematócrito;
- desconforto respiratório

(Rigau-Perez, Laufer, 2006).

A Organização Mundial da Saúde classifica a FHD em quatro graus:

Grau I: Febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva.

Grau II: Além das manifestações do grau I, ocorrem hemorragias espontâneas leves (sangramentos de pele, epistaxe, gengivorragia e outros)

Grau III: Colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria, e inquietação.

Grau IV ou Síndrome do Choque da Dengue: Choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível
(Brasil, 2005).

A Dengue com Complicações (DCC) pode ser diagnosticada tanto no período febril quanto mais tardiamente, no período de convalescência, sendo essa classificada como todo caso de dengue que não se enquadra nos critérios estipulados pela OMS para o diagnóstico de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e nem de Dengue Clássica (DC), pois pode implicar em disfunções neurológicas e/ou cardiorrespiratórias, insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a $50.000/\text{mm}^3$, hemorragias digestivas, derrames cavitários, leucometria global igual ou inferior a $1.000/\text{mm}^3$ e até mesmo morte não relacionada com a ação direta do vírus (Brasil, 2005).

Algumas complicações menos usuais que podem ocorrer no caso de DCC são:

- Síndromes como: Guillain-Barré, Reye e mielite transversa;
- falência hepática (muito comum após reversão de choque);
- miocardiopatias;
- distúrbios neurológicos (convulsões, delírios, irritabilidade, sonolência, entre outros)

(Nimmannitya, Thisyakorn, Hemsrichart, 1987, Solomon, *et al.*, 2000).

3.3 Diagnóstico

Diagnóstico diferencial e confirmação diagnóstica da dengue.

3.3.1 Diagnóstico diferencial

Considerando que a dengue possui um amplo espectro clínico, o diagnóstico diferencial para a Dengue Clássica deve ser feito para as doenças como: gripe, rubéola, sarampo e outras infecções virais, bacterianas e exantemáticas. Já na Febre Hemorrágica da Dengue, difere-se dos quadros de: leptospirose, febre amarela, malária, hepatite infecciosa, influenza, bem como outras febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou carrapatos (Brasil, 2002).

3.3.2 Confirmação diagnóstica

A confirmação clínica da DC, de acordo com a vigilância epidemiológica, se dá quando o acometido apresentou febre com duração máxima de sete dias, acompanhada de dois ou mais dos sintomas: cefaleia, dor retro orbitária, artralgia, mialgia, prostração, erupção cutânea; e que seja residente ou, nos últimos 15 dias tenha frequentado zona de circulação do vírus da dengue. No caso da FHC, há suspeita de diagnóstico diante da manifestação primária dos sintomas de DC em adição aos quatro critérios estabelecidos pela OMS citados anteriormente (Brasil, 2005).

O teste clínico mais comum para avaliar a existência de manifestações hemorrágicas associadas à FHD é a chamada prova do laço. Esta prova é realizada quando se obtém, através do aparelho de esfigmomanômetro, o ponto médio entre a pressão diastólica e sistólica do paciente, mantendo essa pressão por 5 minutos. Após esse tempo, deve-se observar se surgiram petéquias na região onde estava o aparelho ou ao redor de um quadrado desenhado pelo profissional. Se a contagem das petéquias dentro deste espaço for acima de 20, a prova é considerada altamente positiva (Brasil, 2002).

Laboratorialmente, o diagnóstico específico é realizado através de testes sorológicos e de biologia molecular, sendo o primeiro tipo mais utilizado na rotina hospitalar e o segundo para fins de estudos epidemiológicos (Rigau-Perez, 1994).

Os testes sorológicos têm como objetivo evidenciar a presença de anticorpos contra o vírus da dengue na amostra de soro do paciente e, apesar de serem técnicas

muito importantes para o controle epidemiológico, têm como desvantagem a necessidade de se esperar tempo ideal para a detecção, que é a partir do sexto dia do início dos sintomas, fator que para finalidade clínica pode ser um inconveniente. As principais técnicas sorológicas são: ensaio imunoenzimático (ELISA), inibição de hemaglutinação (IH), fixação do complemento (FC) e teste de neutralização (TN) (Brasil, 2005). O MAC-ELISA é o teste mais empregado atualmente no diagnóstico da dengue, tendo como maior vantagem não necessitar de uma grande amostra de soro (Rigau-Perez, 1994).

Como exemplo de testes de detecção viral mais comuns, é possível citar o isolamento do vírus por imuno-histoquímica ou pelo exame de PCR (reação em cadeia da polimerase). O primeiro, consegue identificar a presença e o sorotipo do vírus em tecidos como fígado, baço, pulmões e linfonodos (Guzmán, Kouri, 2002) porém, esse exame precisa de um tempo adequado de, no máximo, 6 dias após a infecção para ser realizado, pois pode sofrer interferência direta da ação das IgM, além da necessidade de um manuseio muito cauteloso para não causar nenhum tipo de dano à amostra. Por esses motivos, é uma técnica mais comumente empregada em situações pós-morte, devido também à dificuldade de se realizar biópsia em pacientes acometidos pela doença (Gubler, 1998). Já a técnica de RT-PCR (*reverse transcriptase - polymerase chain reaction*) é a mais eficiente no que diz respeito ao tempo hábil de tratamento, considerando que esta já consegue detectar a presença do RNA viral nos materiais biológicos do paciente entre o primeiro e segundo dia do início da infecção. É um método altamente sensível, que não sofre grandes interferências da ação das imunoglobulinas e nem do manuseio da técnica (Sudiro, 1997).

Dentro do âmbito do diagnóstico laboratorial, é importante mencionar que exames inespecíficos também possuem grande relevância no diagnóstico e no acompanhamento da evolução da doença. Na Dengue Clássica, as alterações mais comuns aparecem no hemograma, predominando a leucopenia, embora também possa ocorrer leucocitose. Além disso, trombocitopenia e linfocitose com presença de linfócitos atípicos também são achados usuais (Brasil, 2002).

Na Febre Hemorrágica da Dengue, o hemograma costuma apresentar linfocitose com presença de linfócitos atípicos, hemoconcentração (hematócrito aumenta no mínimo 20% do valor basal) e trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de 100.00/mm³). Nesse quadro, os fatores da coagulação também sofrem

alterações, como aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina. Diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e α -antiplasmina (Brasil, 2002). Na série bioquímica, a albumina reduz no sangue e aumenta na urina, tão como o aumento das taxas de transaminases séricas (ALT - alanina aminotransferase e AST - aspartato aminotransferase) (Brasil, 2002).

3.4 Tratamento sintomático

Atualmente, ainda não há medicações antivirais empregadas no tratamento sintomático da dengue. O tratamento realizado é o de suporte, hidratação e o tratamento dos sintomas apresentados pelos pacientes. Nestes tratamentos são contraindicados o uso de anti-inflamatórios e do ácido acetil salicílico (Aspirina), devido ao fato de que estes alteram a agregação plaquetária e aumentam o risco de hemorragia nos pacientes que realizarem seu uso (Ministério da Saúde, 2024; Sarker; Dhama; Gupta, 2024).

A fluidoterapia é um dos principais tratamentos para a dengue. A reidratação oral é suficiente para tratar a dengue febril. No entanto, na dengue grave, devem ser administrados fluidos intravenosos para prevenir o choque (Tassniyon *et al.*, 1997). As últimas diretrizes da Organização Mundial da Saúde fornecem detalhes específicos sobre o tratamento da dengue de gravidade variável (WHO, 2009).

A automedicação pode causar reações graves, como sangramento ou até morte. O ideal é procurar ajuda de um médico assim que surgirem os primeiros sintomas, inclusive febre (Brasil, 2024).

3.5 Medidas preventivas

Para prevenir a dengue, eliminar os focos do mosquito continua sendo o método mais eficiente, pois as larvas que transmitem a doença se desenvolvem em águas paradas. Portanto, a sociedade precisa trabalhar para eliminar os criadouros através de medidas simples, que podem ser facilmente introduzidas no dia a dia, como cobrir caixas d'água e outros reservatórios de água, desinfetar recipientes de água para animais de estimação, guardar pneus em locais cobertos, cobrir ralos e pias, entre outras (Brasil, 2024).

O Ministério da Saúde recomenda que as pessoas inspecionem suas casas ao menos uma vez na semana em busca de possíveis fontes de larvas. Além disso, é preciso acolher os trabalhadores da saúde e os que combatem as endemias. Por fim, recomenda-se o uso de repelentes de insetos e a instalação de telas nas portas e janelas como medidas adicionais de controle, principalmente nas áreas com maior número de casos (Brasil, 2024).

3.6 Vacinas contra a dengue disponíveis no Brasil

Os obstáculos para construção de uma vacina que seja eficaz contra os quatro sorotipos e que seja segura tem sido elevado. Tendo em vista que, atualmente, existem quatro sorotipos de DENV circulando e todos os quais podem causar infecção em humanos. Outro ponto é que a resposta imunológica causada por um sorotipo não protege de uma possível segunda infecção com outro sorotipo, e sim uma proteção de curto prazo (Whitehead, 2017).

A preocupação maior tem sido acerca do desenvolvimento de uma vacina que induza imunidade a todos os sorotipos, e não coloque em risco a infecção por um dos sorotipos que leve a uma doença mais grave. O objetivo principal da produção de uma vacina é induzir simultaneamente a imunidade a cada um dos quatro sorotipos de DENV. Por esse motivo a vacina ideal é aquela que consegue induzir proteção ao DENV 1, 2, 3 e 4 (Whitehead, 2017).

3.6.1 Vacina Qdenga® (TAK-003)

Nesta subseção abordaremos as características da vacina Qdenga®.

3.6.1.1 Tipo e composição

A vacina QDenga® (ou TAK-003) é uma vacina quadrivalente contendo as quatro formas atenuadas de sorotipos da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4).

Sua composição inclui cepas do sorotipo 2 da dengue (DENV-2) como componente principal, bem como genes de pré-membrana e envelope dos demais sorotipos (DENV-1, DENV-3 e DENV-4) (Patel *et al.*, 2023).

Além de proporcionar proteção aos indivíduos imunizados, a vacina também proporciona proteção indireta a toda a comunidade, retarda a propagação da doença, reduz o risco de infecção naqueles que ainda não foram vacinados e ajuda a reduzir a carga sobre sistema de saúde público (Dubé *et al.*, 2013).

Com relação à eficácia, após 12 meses de acompanhamento, foi constatado que a prevenção para casos sintomáticos da doença teve taxa de 80,2%, enquanto para casos de dengue grave e hospitalização, a prevenção foi de 90,4%. Porém, com 54 meses de acompanhamento, as taxas de prevenção para casos sintomáticos e de hospitalização caíram, respectivamente, para 53,5% e 79,3%, sendo que, em

pacientes soronegativos a eficácia foi menor comparado aos soropositivos (Tricou *et al.*, 2024).

3.6.1.2 Indicação

A Vacina QDenga® está indicada para a prevenção de dengue causada por qualquer sorotipo do vírus da dengue em indivíduos de 4 a 60 anos de idade e deve ser administrada em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses) (Anvisa, 2023).

3.6.1.3 Esquema de vacinação

A vacina Qdenga® se apresenta na forma de pó liofilizado estéril injetável. Para administração, a vacina liofilizada em frascos de dose única é reconstituída por meio de solução diluente de cloreto de sódio (embalado junto ao medicamento na embalagem final), a fim de fornecer uma dose de 0,5 mL de vacina para administração por via subcutânea. O diluente está disponível em frascos para injetáveis de dose única ou seringas pré-preenchidas. O armazenamento e a distribuição do produto deve ser entre 2°C e 8°C. A vacina Qdenga® apresentou uma eficácia geral de 80,2% em uma avaliação clínica contra a dengue causada por qualquer sorotipo (ou seja, todas as combinações de sorotipos) dentro de 12 meses após a vacinação, independentemente do status sorológico inicial da dengue (soropositividade e soronegatividade). Para checar a segurança, eficácia e imunogenicidade vacina Qdenga®, foram conduzidos um total de 18 estudos clínicos, sendo destes 7 estudos de fase 3, 6 estudos de fase 2 e 5 estudos de fase 1, envolvendo aproximadamente 27.000 pacientes de áreas endêmicas e não endêmicas de dengue, abrangendo a faixa etária de 1,5 a 60 anos (Anvisa, 2023).

3.6.1.4 Contraindicação

A vacina QDenga® é contraindicada para indivíduos alérgicos ao princípio ativo ou a qualquer outro componente da vacina, pessoas que tiveram uma reação alérgica após receber a primeira dose da QDenga® (os sintomas de uma reação alérgica podem incluir erupção na pele com coceira, falta de ar e inchaço da face e da língua), indivíduos imunocomprometidos também são contraindicados por terem o sistema imunológico comprometido, podendo ser devido a um defeito genético ou a uma infecção por HIV. Pessoas que estiverem tomando medicamentos que afetam o

sistema imunológico (como corticosteróides em altas doses ou quimioterapia) também não devem receber a vacina. O seu médico não prescreverá QDENG[®] até 4 semanas após a interrupção do tratamento com este medicamento. Gestantes e mulheres que estiverem amamentando não devem ser vacinadas (Anvisa, 2024).

3.6.2 Vacina Dengvaxia[®] (CYD TDV)

Atualmente, são descritos quatro sorotipos de DENV, geneticamente distintos, (DENV 1, 2, 3 e 4) que são possíveis de causar a dengue em território nacional. A resposta imune desencadeada pela infecção do vírus confere proteção homotípica duradoura, ou seja, protege contra uma reinfecção pelo mesmo sorotipo e persiste durante a vida. A infecção pelo vírus também confere uma proteção heterotípica de curto prazo, o indivíduo pode ter uma reinfecção por outro sorotipo mais rapidamente e os anticorpos gerados após a primeira infecção só responderão por alguns meses, podendo ocasionar uma nova infecção e o quadro clínico ser pior levando a dengue grave (Medeiros, 2024).

A vacina CYD-TDV (Vírus vacinal da vacina tetravalente da dengue - Dengvaxia[®]) contra a dengue foi a primeira a receber aprovação no Brasil e foi lançada em 2015 para população de 9 a 44 anos (Diaz-Quijano *et al.*, 2024).

Assim como em outras vacinas, antes de serem avaliadas clinicamente deve-se avaliar a segurança e imunogenicidade em estudos pré-clínicos, que podem ser realizados tanto *in vitro* quanto em primatas não humanos, com intuito de obter resultados quanto a estabilidade fenotípica e genotípica das cepas que foram incluídas na Dengvaxia[®] (GUY, *et al.*, 2011).

De acordo com Guy *et al.* (2011), alguns desafios no desenvolvimento clínico devem ser levados em consideração, como a necessidade de indução de uma resposta imunológica controlada para os quatro sorotipos, necessidade de repetição da dose ao longo de um ano, necessidade em comprovar eficácia clínica e riscos relacionados a indivíduos que foram infectadas através do próprio vetor e desenvolveu a dengue grave e necessidade de seguir diretrizes dos órgãos regulatórios. Tudo isso, tendo em vista a exigência em seguir com estudos paralelos em diferentes regiões do mundo e avaliar a coadministração com outras vacinas no mercado.

Os estudos clínicos apresentaram, após 25 meses da administração da terceira dose da Dengvaxia[®], cerca de 65% de eficácia na prevenção contra casos

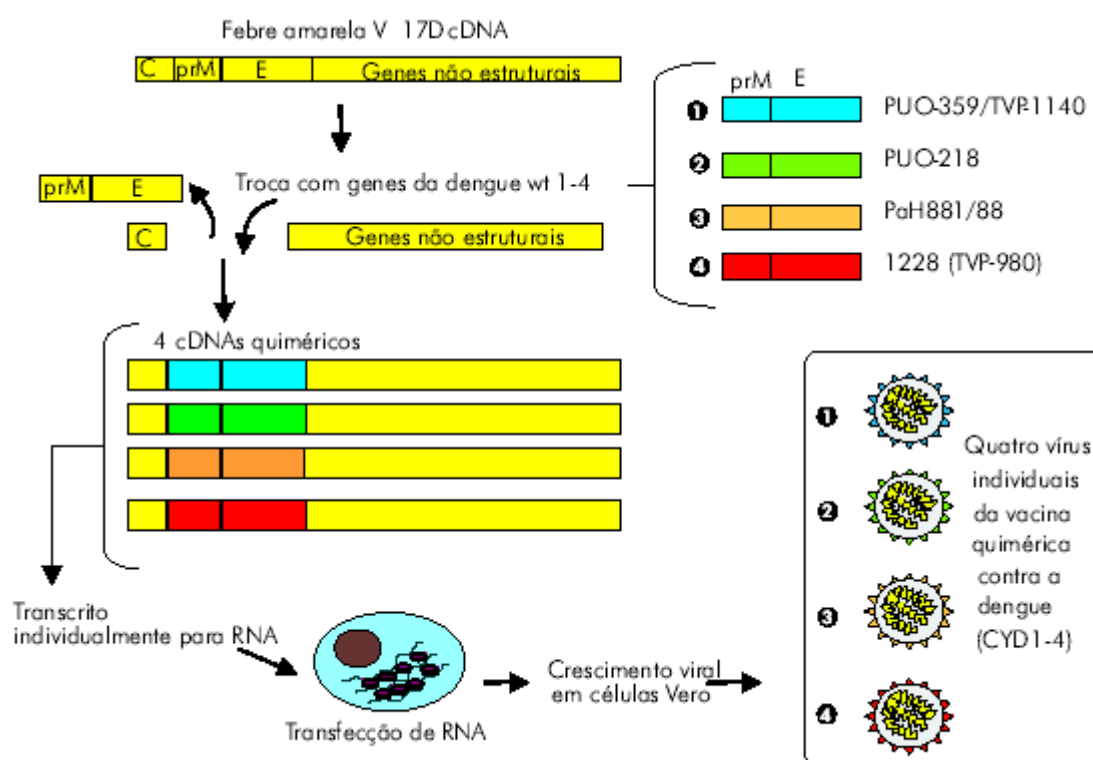
sintomáticos da doença; 93% em casos de dengue hemorrágica e 80% em casos de hospitalização (Tully, Griffiths, 2021).

3.6.2.1 Tipo e composição

A vacina Dengvaxia® foi construída com base em uma cepa vacinal do vírus da febre amarela, yellow fever vírus (YFV), onde os genes de pré-membrana (prM) e envelope (E) do YFV foram substituídos pelos mesmos genes dos quatro sorotipos de DENV para formação de uma vacina tetravalente contra a dengue (Torres, 2022 apud Guirakhoo *et al.*, 2000), composta por vírus atenuados (Dengvaxia®, 2022).

Na seguinte imagem podemos observar como foi a construção da vacina com os quatro sorotipos de DENV.

Figura 3 – Esquema de desenvolvimento dos quatro sorotipos quiméricos



Fonte: Guy, *et al.*, 2011.

A vacina é apresentada em forma de pó liofilizado e requer um diluente para suspensão. Cada dose da vacina contém vírus quimérico da febre amarela e os sorotipos 1, 2, 3 e 4 obtidos por meio de tecnologia de DNA recombinante (Dengvaxia®, 2020).

3.6.2.2 Indicação

Atualmente, no Brasil, a Dengvaxia® está recomendada para indivíduos a partir de 6 anos até os 45 anos, e o esquema completo ocorre em três doses. Durante um dos ensaios de fase 3, foi observado que crianças soronegativas que receberam a vacina apresentaram um maior risco de desenvolver a forma grave da doença, devido a resposta imunológica exacerbada. Diante esse caso, a vacinação está aprovada para indivíduos com infecção prévia mediante confirmação laboratorial e que residem em áreas endêmicas de dengue (Medeiros, 2024)

3.6.2.3 Esquema de vacinação

A vacina é fornecida em pó solúvel, liofilizado e reconstituído no momento da aplicação da injeção com uma solução estéril de cloreto de sódio a 0,4%, esses são apresentados em um frasco único. Após a diluição, é administrado 0,5ml por agulha no espaço subcutâneo. O esquema de vacinação ocorre com três doses em um intervalo de 0,6 e 12 meses. (Thomas, 2019)

Ao todo foram distribuídas 2,9 milhões de vacinas por todo o mundo, e aproximadamente 2,3 milhões de doses foram administradas em campanhas no Brasil e Filipinas. No Brasil ocorreu da seguinte forma: 300.000 pessoas tomaram a primeira dose, 225.000 tomaram até a segunda e apenas 146.00 chegaram a tomar a terceira dose. (Thomas, 2019)

3.6.2.4 Contraindicação

De acordo com o bulário disponibilizado pela Sanofi Medley Farmacêutica (2022), a vacina é contraindicada para indivíduos com histórico de reação alérgica a qualquer componente da Dengvaxia® ou que apresentaram reação após a primeira administração, ou até mesmo de vacinas que possuem os mesmos componentes. Não deve ser administrada em indivíduos que não foram previamente infectados por qualquer vírus da dengue, em indivíduos que possuem deficiências imunológicas, indivíduos com HIV sintomática e assintomática quando há comprometimento da função imunológica e em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Durante um dos estudos clínicos de acompanhamento a longo prazo, foi observado um grande risco de pessoas soronegativas para dengue possuírem grande risco, se vacinados, de desenvolverem quadros clinicamente graves da doença e

hospitalização, devido ao fato, os indivíduos que nunca apresentaram infecção de dengue não devem receber a vacina (Dengvaxia®, 2022)

Quadro 1. Quadro comparativo das duas vacinas disponíveis no calendário vacinal do Brasil.

Diferenças entre as vacinas da dengue disponíveis no Brasil	DENG VAXIA®	QDENG A®
Características principais	• Antígeno atenuado • Tetraavalência • Volume: 0,5mL	• Antígeno atenuado • Tetraavalência • Volume: 0,5mL
Sorotipos	DENV 1, 2, 3 e 4	DENV 1, 2, 3 e 4
Via de administração	Subcutânea	Subcutânea
Indicações	Indivíduos a partir de 6 até 45 anos de idade (com infecção prévia confirmada e residentes em áreas endêmicas)	Indivíduos a partir de 4 até 60 anos de idade (com ou sem infecção prévia)
Contraindicações	• Soronegativos • Imunodeprimidos • Alérgicos a algum dos componentes da vacina • Gestantes • Lactantes • Indivíduos que apresentaram episódios febris nas 48 horas antecedentes à vacina	• Imunodeprimidos • Alérgicos a algum dos componentes da vacina • Gestantes • Lactantes • Indivíduos sob administração de medicamentos imunossupressores e/ou quimioterápicos
Esquema vacinal	Três doses com intervalo de 6 meses entre cada	Duas doses com intervalo de 3 meses entre cada
Eficácia	• Prevenção da doença: 65% • Prevenção da dengue grave e hemorrágica: 93% • Prevenção de hospitalização: >80%	• Prevenção da doença: 80,2% • Prevenção da dengue grave e da hospitalização: >90%

3.7 A Vacinação contra a dengue no Brasil

A imunização é uma ferramenta poderosa na prevenção de doenças infecciosas. O advento de uma vacina contra a dengue parece destinado a mudar o jogo na luta contra a doença. No entanto, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a dengue enfrenta desafios únicos (Domingos *et al.*, 2024; Moreira *et al.*, 2024)

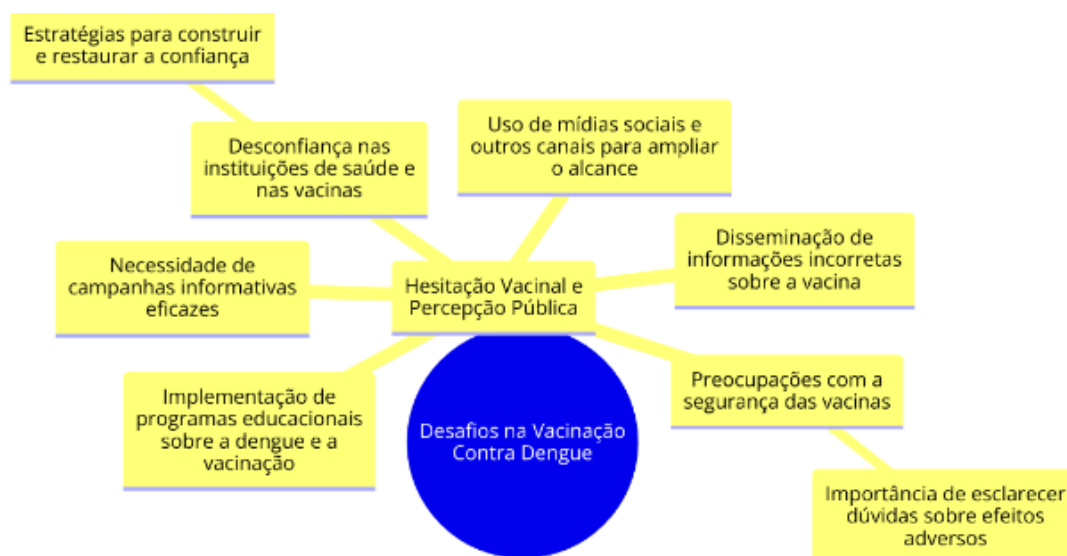
O lançamento da vacina contra a dengue no Brasil gerou expectativas mistas e um debate acalorado sobre sua eficácia, segurança e adequação. A opinião pública sobre as vacinas é influenciada por uma variedade de fatores, tais como a confiança na ciência e nas autoridades de saúde, as percepções dos riscos de doenças e as crenças na eficácia das vacinas. A proliferação de informações, muitas vezes conflituosas e disseminadas através de diferentes canais, desempenha um papel crucial na formação desta percepção (Domingues *et al.*, 2019; Moreira *et al.*, 2024).

A dengue é um dos grandes desafios da saúde pública no Brasil, impondo custos significativos ao sistema de saúde e à economia nacional. As vacinas parecem ser uma ferramenta promissora no combate à doença, reduzindo a incidência de casos e a carga sobre os serviços de saúde. Porém, o uso da vacina pelo povo brasileiro também é acompanhado de dúvidas e debates sobre sua segurança, eficácia e os procedimentos utilizados durante sua criação e desenvolvimento. Estas discussões refletiram a complexidade do processo de aceitação de novas vacinas e a necessidade de aprofundar os aspectos científicos e regulatórios que apoiam a sua utilização (Moreira *et al.*, 2024).

O impacto da vacinação também é visto nas percepções das pessoas. Uma onda de negação em relação às vacinas, a difusão de informações falsas e a deslegitimação do conhecimento científico criaram uma situação preocupante em que um número significativo de pessoas manifesta desconfiança nas vacinas e nas instituições científicas de saúde (Moreira *et al.*, 2024).

Na figura a seguir, observa-se através de um esquema os desafios que são enfrentados na vacinação no país.

Figura 4 – Esquema dos desafios na vacinação contra a dengue no Brasil



Fonte: (Domingues *et al.*, 2019; Ferreira *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2024).

Entre os anos de 2013 e 2022, o Brasil registrou 10,1 milhões de casos de dengue e 5.970 mortes. Em 2023, foram notificados 1.659.816 casos, 816,90 casos por 100 mil habitantes, com 1.094 óbitos e uma taxa de mortalidade de 4,6%. No acompanhamento de 2023/2024 foram registrados 305.190 casos, com uma incidência de 150,30 casos a cada 100 mil habitantes, ultrapassando o limite endêmico. Comparativamente ao mesmo período em 2022/2023, o número de casos aumentou significativamente em 38,3% (São Paulo, 2024).

Entre 2019 e 2023, a taxa de diagnóstico de dengue no país foi maior entre crianças de 5 a 9 anos de idade, na população geral e na região Leste. No Norte, a faixa etária dos 10 a 14 anos teve a maior taxa, enquanto no Sul, Sudeste e Centro-oeste a maior ocorrência esteve entre as idades de 55 a 59 anos. Segundo a recomendação do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE), a faixa etária de 5 a 9 anos apresentou a maior taxa no Brasil e no Nordeste, no entanto em outras regiões a de 10 a 14 anos liderou. No geral, a maioria das internações hospitalares ocorreu entre as idades de 10 a 14 anos (São Paulo, 2024).

As vacinas Dengvaxia® e QDenga® lançadas no mercado brasileiro oferecem proteção contra a dengue, com calendários de vacinação adaptados para atender crianças e idosos. A eficácia global das vacinas contra os principais sorotipos, como o

DENV-2, tem sido um aspecto importante das estratégias de vacinação, dada a epidemiologia da doença no país. A capacidade da vacina de reduzir significativamente as hospitalizações e os casos graves de dengue reforçam o valor da vacinação como medida preventiva (Oliveira *et al.*, 2024).

À medida que aumenta a consciência dos riscos da dengue e dos benefícios da vacinação, a aceitação da vacina também aumenta. A educação e a divulgação de informação sobre a eficácia e segurança da vacina tetravalente podem contribuir para mudanças positivas nas percepções do público e encorajar mais pessoas a participar em campanhas de vacinação (Domingues *et al.*, 2019).

Na inclusão de uma nova vacina no Sistema Único de Saúde (SUS) é considerado não só o impacto na morbimortalidade da doença, mas também se é rentável, ou seja, se proporciona benefícios para a saúde e reduz os custos associados à doença (tratamento do paciente, hospitalização, dias perdidos de trabalho/estudo e/ou outros membros da família, sua sobrevivência) e as suas implicações orçamentais. Partindo deste princípio, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) iniciou a avaliação para a inclusão da vacina contra dengue (atenuada) no art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, de outubro de 2023. A vacina atendeu a todos os critérios sanitários, epidemiológicos e econômicos e, portanto, foi aprovada por este comitê para inclusão no Sistema Único de Saúde (SUS) em 21 de dezembro de 2023 (São Paulo, 2024).

3.8 Estratégias de vacinação e número de vacinados

Devido a extensão territorial do Brasil, a heterogeneidade de transmissão em cada região e a quantidade limitada de doses disponíveis da vacina, inicialmente foram selecionados os municípios de grande porte e com alta transmissão nos últimos dez anos. Levando em consideração a faixa etária recomendada pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de seis a 16 anos, foi segmentado para receber as doses: de seis a 16 anos de idade, de 10 a 14 anos e 9 a 14 anos de idade, dentro da quantidade disponível para 2024 (São Paulo, 2024).

Nesse momento, a vacina atenuada está indicada para crianças e adolescentes de 10 a 14 anos, independente se já houve infecção. A vacinação consiste em duas doses, separadas por um período de três meses (São Paulo, 2024).

Em fevereiro de 2024 foram disponibilizadas 4.792.411 vacinas contra a dengue pelo governo federal aos estados, no entanto, até 15 de setembro apenas 2.448.647 das doses foram aplicadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), cerca de 48,88%. Portanto, 2.448.647 de doses ainda não foram registradas como aplicadas. Os números foram apresentados por Eder Gatti, diretor do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (Laboissière; Paula, 2024).

Segundo o levantamento, pouco mais de sete meses de imunização no país, 1.819.923 crianças e adolescentes entre 10 e 14 anos de idade receberam as duas doses da vacina, no entanto 521.497 tomaram apenas a primeira dose (Laboissière; Paula, 2024).

4 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como designo verificar os avanços recentes no desenvolvimento de vacinas contra o vírus da dengue, dando enfoque, principalmente, a dados de composição, segurança, indicação, contraindicação e esquema vacinal. A análise dos dados demonstrou que as vacinas Qdenga® e Dengvaxia®, disponíveis em alguns países, possuem eficácia relevante quanto a prevenção da doença e da dengue grave ou hemorrágica, ambas com seus dados de eficiência. No entanto, a necessidade de essas vacinas serem distribuídas em larga escala para todos os países, visto que atualmente, apenas países com número de casos elevados é que possuem doses da vacina.

Os objetivos estabelecidos nesse trabalho foram demonstrar as vacinas que estão mais atuais e em fase de ensaio clínico avançado, os resultados para essas duas vacinas que utilizam tecnologias atuais de vírus atenuados foram promissores sugerindo uma proteção eficaz e segura para população. Entretanto, uma das vacinas mencionadas neste trabalho a Dengvaxia®, ainda não está distribuída para todos os indivíduos, apenas para os que apresentarem teste sorológicos de antecedência positiva para dengue. Diante disso, essa candidata, ainda precisa de verificação quanto as suas indicações e eficiência, para que seja uma vacina que atenda toda a população de áreas endêmicas e não apenas os que já tiveram contato com o vírus.

Infere-se que, embora existam candidatas fortes à vacinação contra a dengue e os estudos de cada uma delas tenham trazido avanços consideráveis, ainda existem desafios a serem avaliados como a capacidade em responder a todos os sorotipos do vírus a longo prazo e a adequação de um esquema vacinal que garanta a cobertura adequada da população e a vigilância contínua dos efeitos adversos.

Espera-se que este estudo tenha contribuído para compreender até onde os avanços a respeito das vacinas contra a dengue tenham chegado e demonstrar a posição atual do esquema vacinal no mundo todo. Desta forma, após análises dos dados obtidos e a revisão de literatura foi possível constatar que estamos alcançando novos caminhos para prevenção de uma doença que atinge diversas regiões do mundo.

Portanto, futuras pesquisas devem enfatizar a otimização de novas vacinas, bem como adequação do esquema vacinal para garantir acessibilidade em todo o

mundo, de modo a aprofundar os achados. Além disso, a aplicação de novas tecnologias e as constantes descobertas podem oferecer novos caminhos para investigação de futuras candidatas a vacina. O sucesso no controle dessa doença engloba um esquema vacinal amplo, o monitoramento epidemiológico e o controle do vetor.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Qdenga (Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 atenuada)**: novo registro. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/qdenga-vacina-dengue-1-2-3-e-4-atenuada-novo-registro>. Acesso em: 30 set. 2024.

ANVISA. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vacinas registradas**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/dengue/vacinas-registradas>. Acesso em: 30 set. 2024.

BHAMARAPRAVATI, N. Pathology of dengue infections. *In*: GUBLER, D. J.; KUNO, G. (Eds.). **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. Cambridge: CAB International, 1997. [s./] p. 115-132. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Dengue%20and%20dengue%20hemorrhagic%20fever.&author=N%20Bhamarapravati&publication_year=1997&. Acesso em: 17 out. 2024.

BHATT, S. *et al.* The Global Distribution and Burden of Dengue. **Nature** [s./], v. 496, n. 7446, p. 505 – 507, Apr. 2013. DOI: 10.1038/nature12060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563266/>. Acesso em: 11 maio 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>. Acesso em: 13 maio 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Dengue**: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_aspecto_epidemiologicos_diagnostico_tratamento.pdf. Acesso em: 17 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Governo Federal trabalha para ampliar produção de vacina contra a dengue**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/secom/pt-br/fatos/brasil-contrafake/noticias/2023/3/governo-federal-trabalha-para-ampliar-producao-de-vacina-contraa-dengue>. Acesso em: 13 maio 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relembre as orientações do Ministério da Saúde no combate à dengue**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/relembre-as-orientacoes-do-ministerio-da-saude-no-combate-a-dengue>. Acesso em: 30 set. 2024.

COLÓN-GONZÁLES, F.J. *et al.* The effects of weather and climate change on dengue. **PLoS Negl Trop Dis** [s./], v. 07, n.11, e2503, Nov. 2013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002503. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24244765/>. Acesso em: 11 maio 2024.

DEMING, R. *et al.* Spatial variation of insecticide resistance in the dengue vector *Aedes aegypti* presents unique vector control challenges. **Parasit Vectors** [s.l.] v. 4, n. 9, p. 67, Feb. 2016. DOI: 10.1186/s13071-016-1346-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846468/>. Acesso em: 11 maio 2024.

DENGIVAXIA®: pó liofilizado. Responsável técnico Ricardo Jonsson. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260337>. Acesso em 7 out. 2024.

DENGIVAXIA®: pó liofilizado. Responsável técnico Silvia Regina Brollo. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, 2020. Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/1360733/dengvaxia.htm>. Acesso em: 7 out. 2024.

DIAS, L. B. A. *et al.* Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. In: Simpósio: **Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/171>. Acesso em: 16 set. 2024.

DIAZ-QUIJANO, F.A. *et al.* Eficácia da vacinação em massa contra a dengue com CYD-TDV (Dengvaxia®) no estado do Paraná, Brasil: integrando delineamentos caso-coorte e caso-controle. **The lancet regional health – Americas**, [s.l.], v. 35, jul. 2024. DOI: 10.1016/j.lana.2024.100777. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X24001042>. Acesso em: 01 out. 2024.

DOMINGOS, R. A. L., *et al.* Desafios para o desenvolvimento de vacinas contra a dengue na atualidade: Uma problemática em saúde pública. **Brazilian Journal of Case Reports**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 1-1, 2024.

DOMINGUES, C. M. A. S. *et al.* Vacina Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 28, p. e20190223, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/XRqmb64fFWpBpCCnHCrQjcf>. Acesso em: 01 out. 2024.

DUBÉ, E. *et al.* Vaccine hesitancy: an overview. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 1763–1773, 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.24657>. Acesso em: 14 set. 2024.

Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Ministério da Saúde. **Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da dengue na gestação e no puerpério**. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia Obstetrícia/ Ministério da Saúde; 2024. 51 p.

FONSECA, B. A. L.; FONSECA, S. N. S. Dengue virus infections. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 67-71, 2002. Disponível em: https://journals.lww.com/co-pediatrics/abstract/2002/02000/dengue_virus_infections.12.aspx. Acesso em: 17 out. 2024.

GUBLER, D. J. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. Clinical Microbiology Reviews, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9665979/>. Acesso em: 17 out. 2024.

GUY, B. *et al.* **Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue**. Rev Pan-Amaz Saúde, Ananindeua, v. 2, pág. 51-64, jun. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232011000200008>. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232011000200008&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 07 out. 2024.

GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Dengue: an update. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, p. 33-42, 2002. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(01\)00171-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(01)00171-2/abstract). Acesso em: 17 out. 2024.

KALAYANAROOJ, S. *et al.* **Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness**. Journal of Infectious Diseases, v. 176, p. 313-321, 1997. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/176/2/313/787870?redirectedFrom=PDF>. Acesso em: 17 out. 2024.

KRAEMER, M.U.G. *et al.* Past and future spread of the arbovirus vectors Aedes aegypti and Aedes albopictus. **Nat Microbiol** [s.l.] v.04, n. 05, p.854-863, May, 2019. DOI: 10.1038/s41564-019-0376-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833735/>. Acesso em: 11 maio 2024.

KURANE, I.; TAKASAKI, T. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever: challenges of controlling an enemy still at large. **Reviews in Medical Virology**, v. 11, p. 301-311, 2001. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.324>. Acesso em: 17 out. 2024.

LABOISSIÈRE, P. Dengue: menos da metade das doses distribuídas constam como aplicadas. **Agencia Brasil**, Recife, 19 set. 2024. DOI: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2024-09/dengue-menos-da-metade-das-doses-distribuidas-constam-como-aplicadas#main-content>. Acesso em: 03 out. 2024.

LEI, H. Y. *et al.* Immunopathogenesis of dengue virus infection. **Journal of Biomedical Science**, [s.l.] v. 8, p. 377-388, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549879/>. Acesso em: 17 out. 2024.

MEDEIROS, E. A. Desafios no controle da epidemia da dengue no Brasil. **Acta Paul Enferm**, [s.l.] v. 37, eEDT012, jul. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.37689/actaape/2024EDT012>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/krgPGsqxLr8VSzkBhm9Qw9g/?lang=pt>. Acesso em: 01 out. 2024.

MOREIRA, A. V. M. C. *et al.* **Vacinas contra a dengue no contexto brasileiro**. DOI: 10.34119/bjhrv7n3-288. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/70362/49573>. Acesso em: 01 out. 2024.

NANAWARE, N. *et al.* **Dengue Virus Infection: a Tale of Viral Exploitations and Host Responses**. *Viruses* [s.l.] v. 13, n. 10, p. 1967, Sept. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13101967>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696397/>. Acesso em: 11 maio 2024.

NIMMANITIYA, S.; THISYAKORN, U.; HEMSRICHHART, V. Dengue hemorrhagic fever with unusual manifestations. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 18, p. 398-406, 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3433170/>. Acesso em: 17 out. 2024.

OLIVEIRA, C. C. S. *et al.* Vacina da dengue x sorotipo circulante: uma discussão da cobertura vacinal de acordo com a epidemiologia das regiões do Brasil. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, [s.l.] v. 7, n. 14, p. e14951-e14951, 2024. DOI: <https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.951>. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/951>. Acesso em: 17 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Dengue. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue#gestion>. Acesso em: 13 maio 2024.

PATEL, S. 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**, [s.l.] v. 19, n. 2, p. 2254964, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37846724/>. Acesso em: 14 set. 2024.

RIGAU-PEREZ, J. G.; GUBLER, D. J.; VORNDAM, A. V.; CLARK, G. G. Dengue surveillance - United States, 1986-1992. **U.S Centers for disease control and prevention**, [s.l.] v. 43, n. 2, p. 7-19, 1994. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033518.htm#:~:text=During%201986%2D%201992%2C%20CDC%20processed,were%20diagnosed%20serologically%20or%20virologically>. Acesso em: 17 out. 2024.

RIGAU-PEREZ, J. G.; LAUFER, M. K. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.] v. 42, n. 9, p. 1241-1246, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16586382/>. Acesso em: 17 out. 2024.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. *et al.* **Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. E-book. ISBN 9788527738354. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738354/>. Acesso em: 28 set. 2024.

SÃO PAULO. Secretaria da Saúde. **Estratégia de Vacinação contra a Dengue no Brasil**. 2024. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/2024/vacina_dengue110424_doctecnico.pdf. Acesso em: 04 nov. 2024.

SARKER, A.; DHAMA, N.; GUPTA, R. D. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement. **Front Immunol.** 2023, v.14, p.1200195. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1200195](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200195). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37334355/>. Acesso em: 11 out. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO (SBIm). **Vacinas dengue**. 20 mar. 2024. Disponível em: [https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-dengue#:~:text=Dengvaxia%C2%AE%3A%20crian%C3%A7as%20a%20partir,v%C3%ADrus%20da%20dengue%20\(soropositivos\)](https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-dengue#:~:text=Dengvaxia%C2%AE%3A%20crian%C3%A7as%20a%20partir,v%C3%ADrus%20da%20dengue%20(soropositivos).). Acesso em: 13 maio 2024.

SOLOMON, T. *et al.* Neurological manifestations of dengue infection. **The Lancet**, [s./] v. 355, p. 1053-1059, 2000. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)02036-5/abstract#:~:text=Ten%20patients%20had%20dengue%20viruses,Nine%20patients%20had%20encephalitis](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)02036-5/abstract#:~:text=Ten%20patients%20had%20dengue%20viruses,Nine%20patients%20had%20encephalitis). Acesso em: 17 out. 2024.

SUDIRO, T. M. *et al.* Rapid diagnosis of dengue viremia by reverse transcriptase-polymerase chain reaction using 3'-noncoding region universal primers. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s./] v. 56, p. 424-429, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9158052/>. Acesso em: 17 out. 2024.

TASSNIYOM, S. *et al.* Failure of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: A randomized, controlled trial. **J. Pediatr.** 1997, 131, 525–528. DOI: [10.1016/s0022-3476\(97\)70055-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70055-6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9386652/>. Acesso em: 11 out. 2024.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. **Epidemiologia e medidas de prevenção do Dengue**. Inf. Epidemiol. Sus, Brasília, [s./] v. 8, n. 4, p. 5-33, dez. 1999. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731999000400002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 16 set. 2024.

THOMAS, S. J.; YOON, I. K. Uma revisão do Dengvaxia®: do desenvolvimento à implantação. **Vacinas humanas e imunoterapia**, [s./] v. 15, n. 10, p. 2295-2314, 07 out. 2019. DOI: [10.1080/21645515.2019.1658503](https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2019.1658503#abstract>. Acesso em: 07 out. 2024.

TORRES-FLORES, J. M.; REYES-SANDOVAL, A.; SALAZAR, M. I. Vacinas contra a dengue: uma atualização. **BioDrugs** [s./] v. 36, p. 325–336, 24 maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00531-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-022-00531-z#citeas>. Acesso em: 07 out. 2024.

TRICOU, V.; YU, D.; *et al.* Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Global Health**, [s./] v. 12, n. 2, p. 257-270, fev. 2024. DOI: [10.1016/S2214-109X\(23\)00522-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00522-3). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(23\)00522-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(23)00522-3/fulltext). Acesso em: 16 out. 2024.

TRIPATHI, N. K.; SHRIVASTAVA, A. Recent developments in recombinant protein-based dengue vaccines. **Front Immunol** [s./] v. 2, n. 9, p. 1919, Aug. 2018. DOI:

10.3389/fimmu.2018.01919. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190720/>. Acesso em: 11 maio 2024.

TULLY, D.; GRIFFITHS, C. L. Dengvaxia: a primeira vacina do mundo para prevenção da dengue secundária. **Avanços terapêuticos em vacinas e imunoterapia**, v. 9, 17 maio 2021. DOI: 10.1177/25151355211015839. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/25151355211015839>. Acesso em: 07 out. 2024.

WATERMAN, S. H.; GUBLER, D. J. Dengue fever. **Clinical Dermatology**, [s.l.] v. 7, p. 117-122, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2647259/>. Acesso em: 17 out. 2024.

WHITEHEAD, S. Desenvolvimento da TV003/TV005, uma vacina viva atenuada contra a dengue, altamente imunogênica e de dose única; o que torna esta vacina diferente da vacina Sanofi-Pasteur CYD™?. **Expert review of vaccines**, [s.l.] v. 15, n. 4, p. 509-517, abr. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956407/>. Acesso em: 03 out. 2024.

WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control—New Edition; **World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)**: Geneva, Switzerland, 2009.

ZENG, Z. *et al.* Global, Regional, and National Dengue Burden from 1990 to 2017: a Systematic Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017. **E Clin Med** [s.l.] v. 6, n. 32, p. 100712, Jan. 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100712. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33681736/>. Acesso em: 11 maio 2024.