



## A EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS VACINAS CONTRA A DENGUE SOB UM PANORAMA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Jéssica Regina de Aguiar Menezes<sup>1</sup>  
 Milena Soares Maciel<sup>2</sup>  
 Vitor Hugo Chahine Pereira<sup>3</sup>  
 Hudson Holanda de Andrade\*\*

**Resumo:** A dengue faz parte de um grupo de doenças denominadas arboviroses, que se caracterizam por serem causadas por vírus transmitidos por vetores artrópodes. No Brasil, o vetor da dengue é a fêmea do mosquito *Aedes aegypti*. O Brasil é o primeiro país do mundo a oferecer o imunizante. Em dezembro de 2023 a vacina contra dengue foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e a sua inclusão é uma importante ferramenta para que a dengue seja classificada como mais uma doença imunoprevenível. A pesquisa tem como objetivo buscar evidências na literatura, para reunir e sintetizar o conhecimento produzido sobre a importância do controle do vetor como principal método de erradicação da doença, e a inclusão da vacina como uma importante ferramenta no SUS para que a dengue seja classificada como mais uma doença imunoprevenível por meio de revisão de literatura. Quanto ao método, trata-se de uma revisão de literatura integrativa narrativa. A busca das referências foi realizada nas bases BVS, PubMed, SciELO, revistas e jornais de publicações científicas (Science, Cell Stem Cell e Nanocell News) e sites governamentais (Ministério da Saúde, Ministério da Educação, Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS e Sociedade Brasileira de Imunizações). Como resultados foram identificados artigos e protocolos que se adequaram aos critérios estabelecidos. Concluindo, os artigos permitem constatar evidências de pacientes acometidos pela virose antes e pós vacinação e por implementação diária do manejo integrado de vetores ou pela prevenção pessoal dentro dos domicílios.

**Palavras-chave:** Imunização. Vírus. Vacinação. Sistema Único de Saúde.

### 1 INTRODUÇÃO

A dengue faz parte de um grupo de doenças denominadas arboviroses, que se caracterizam por serem causadas por vírus transmitidos por vetores artrópodes. No Brasil, o

<sup>1</sup> Graduando do curso de Biomedicina – e-mail: jessica.r.a.menezes@unils.com.br

<sup>2</sup> Graduando do curso de Biomedicina – e-mail: milena.s.maciel@unils.com.br

<sup>3</sup> Graduando do curso de Biomedicina – e-mail: vitor.h.c.pereira@unils.com.br

\*\* Professor orientador Mestre. E-mail: hudson.andrade@unils.edu.br.

vetor da dengue é a fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, porém, outras espécies do gênero *Aedes* também são capazes de transmitir a doença como: *Aedes albopictus*, *Aedes scutellaris*, *Aedes africanus* e o *Aedes luteocephalus*. Os vírus dengue (DENV) estão classificados cientificamente na família Flaviviridae e no gênero Flavivirus. Até o momento no Brasil são conhecidos quatro sorotipos – DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 –, que apresentam distintos genótipos e linhagens (Brasil, 2015). O sorotipo DENV-5 foi identificado na Malásia, em 2007 e até data presente não foi identificado nenhum caso no Brasil. Ele circula em macacos da região e o caso identificado em ser humano, segue sendo acompanhado sob vigilância laboratorial (Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2022).

A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica, dinâmica, debilitante e autolimitada. A maioria dos doentes se recupera, porém, parte deles podem progredir para formas graves, inclusive virem a óbito. A quase totalidade dos óbitos por dengue é evitável e depende, na maioria das vezes, da qualidade da assistência prestada e organização da rede de serviços de saúde (Brasil, 2015).

O Brasil é o primeiro país do mundo a oferecer a vacina no Sistema Único de Saúde (SUS). Em 21 de dezembro de 2023 a vacina contra dengue foi incorporada ao Sistema, tornando-se uma importante ferramenta para que a dengue seja classificada como mais uma doença imunoprevenível (Fio Cruz, 2024).

Os vírus vacinais são organismos geneticamente modificados (OGM) e, desde as fases iniciais de pesquisa para o desenvolvimento da vacina, foram conduzidos numerosos estudos para sua caracterização pré-clínica e clínica, de acordo com os regulamentos específicos para vacinas que contêm OGM (Barban, 2009). Estudos recentes também afirmam que as vacinas desenvolvidas e autorizadas para vacinação da população brasileira, passaram por estudos pré-clínicos e clínicos com testes *in vivo* tendo como público-alvo a população da primeira faixa etária priorizada (10- 14 anos) a receber as doses do imunizante no Sistema Público de Saúde (SUS).

A QDENGGA® é uma vacina atenuada contra a dengue que protege as pessoas da ação de quatro sorotipos do vírus: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Desenvolvida pela farmacêutica Takeda, ela pode ser aplicada em pessoas com idade entre 4 e 60 anos. A limitação da idade ocorre por ainda não haver estudos robustos com populações com mais de 60 anos de idade. (Corteze, 2024).

De acordo com a Fiocruz em fevereiro de 2024, a Qdenga passou a ser administrada na população brasileira e a imunização conta com o esquema de duas doses, que devem ser

tomadas em um intervalo de três meses, porém após o contágio pelo vírus da dengue, é recomendado esperar seis meses para tomar o imunizante (Fiocruz, 2024).

Segundo a Sociedade Brasileira de Infectologia, foi demonstrada eficácia de 81% após 30 dias da primeira dose da vacina, o que poderia justificar seu uso para indivíduos que vivem em áreas não endêmicas que vão visitar países endêmicos e não têm tempo para receber a segunda dose antes da viagem. Mas a proteção de médio e longo prazo apenas foi demonstrada com o esquema preconizado de duas doses (intervalo de 3 meses), uma vez que 95% da população do estudo completou esse esquema (Sociedade Brasileira de Infectologia, 2023).

Anualmente campanhas de medidas de prevenção são adotadas pelos governos Federal, Distrital e Municipal do país para que o combate a dengue comece e permaneça primordialmente a partir da conscientização da população (Brasil, 2023).

Assim, o objetivo desta pesquisa foi identificar e analisar as principais pesquisas produzidas sobre esta arbovirose e o caminhar da vacinação, além da implementação diária do manejo integrado de vetores e a prevenção pessoal dentro dos domicílios (Brasil, 2023).

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O delineamento de estudo tratou-se de uma revisão de literatura narrativa integrativa, que tem como objetivo conhecer melhor um determinado tema, para um levantamento bibliográfico sobre o assunto.

A pesquisa foi guiada por uma seleção de estudos experimentais e não experimentais relacionados ao tema. Foram pesquisados artigos em língua portuguesa e inglesa. A busca nas fontes eletrônicas foi realizada nos meses de junho a setembro de 2024, por meio de busca avançada nas bases de dados utilizando-se como descritores controlados Dengue, com interposição do operador booleano AND.

A questão norteadora da revisão foi: quais são as evidências científicas disponíveis na literatura que credibilizam e trazem legitimidade científica da importância da vacina da dengue à toda população brasileira?

O levantamento de dados foi realizado nas bases de dados eletrônicas: PubMed (National Center for Biotechnology Information/U.S. National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), em revistas

científicas (Cell Stem Cell, Science e Nature magazine), em sites governamentais (Ministério da Saúde, Ministério da Educação e Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS).

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 18 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Foram analisados os resumos de 18 registros, para verificar se atenderiam aos critérios de elegibilidade e se responderiam à pergunta que norteia esta revisão, sendo outras 4 publicações excluídas por não tratarem da mesma abordagem deste estudo. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 9 artigos. No total, nove artigos atenderam aos critérios de inclusão e responderam à pergunta da revisão.

### 3 DENSENVOLVIMENTO

A dengue, doença causada por qualquer um dos quatro sorotipos dos vírus dengue, é atualmente a mais importante doença viral transmitida por artrópodes em todo o mundo, tanto em termos de morbidade como de mortalidade. A infecção por estes vírus causa grande variedade de manifestações clínicas, desde infecções assintomáticas até doenças graves com envolvimento de diversos órgãos (BRASIL, 2023). No Brasil, o número de casos registrados teve crescimento exponencial nos últimos anos (Sociedade Brasileira de Infectologia, 2023).

As formas graves da dengue são mais frequentes em infecções secundárias por sorotipos diferentes e, por esta razão, a vacina contra a dengue precisou ser tetravalente.

Antes de serem avaliadas em estudos clínicos, as vacinas candidatas devem ser submetidas a testes de segurança e imunogenicidade em estudos pré-clínicos (GUY, 2011).

Para as vacinas contra a dengue, os testes puderam ser realizados tanto *in vitro*, em células primárias ou adaptadas, incluindo células humanas, quanto *in vivo*, em modelos animais, particularmente os que utilizam primatas não humanos (PNH). Os estudos pré-clínicos foram desenhados para fornecer informações sobre a estabilidade fenotípica e genotípica das cepas incluídas nas vacinas candidatas, para avaliar o seu tropismo, estrutura, capacidade de multiplicação e risco de transmissão por mosquitos vetores. Todos esses fatores poderiam afetar de forma direta ou indireta a segurança e a imunogenicidade da vacina (Guy, 2015).

### 3.1 Sintomas da Dengue

A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica, dinâmica, debilitante e autolimitada. A maioria dos doentes se recupera, porém, parte deles podem progredir para formas graves, inclusive virem a óbito. A quase totalidade dos óbitos por dengue é evitável e depende, na maioria das vezes, da qualidade da assistência prestada e organização da rede de serviços de saúde (Brasil, 2023).

O ciclo do vírus começa quando o mosquito *Aedes aegypti* pica uma pessoa infectada. No mosquito o vírus multiplica-se no intestino e passa para outros órgãos até chegar às glândulas salivares, podendo, então, ser transmitido. No ser humano, após a picada do mosquito, inicia-se o ciclo de replicação viral e a seguir ocorre a viremia, com a disseminação do vírus no organismo do indivíduo (Brasil, 2023).

Durante a multiplicação do vírus, formam-se substâncias que agridem as paredes dos vasos sanguíneos, originando o extravasamento grave de plasma, hemorragias severas ou comprometimento grave de órgãos, que podem evoluir para o óbito do indivíduo. Além disso, há uma diminuição da circulação de plaquetas e um aumento da concentração do sangue (BRASIL, 2023).

Qualquer indivíduo que apresentar febre (39°C a 40°C) de início repentino e pelo menos duas das seguintes manifestações (Brasil, 2023):

- a) Cefaleia;
- b) Dor retro-orbitária
- c) Exantema;
- d) Mialgia;
- e) Artralgia.

Deve de imediato procurar por um serviço de saúde, para receber tratamento oportuno e após o período febril deve-se ficar atento (Brasil, 2023).

Na dengue apresentada de forma grave, depois do terceiro dia da doença, quando a febre começa a diminuir, costumam aparecer sinais de alerta que podem marcar o início da piora no indivíduo (Brasil, 2024). Sinais como:

- a) Dor abdominal intensa e/ ou contínua;
- b) Náuseas e vômitos persistentes;
- c) Acúmulo de líquidos em cavidades corporais (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico);

- d) Aumento progressivo do hematócrito;
- e) Letargia e/ou irritabilidade;
- f) Sangramento de mucosa;
- g) Aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia) > 2 cm;
- h) Hipotensão postural e/ou lipotimia não podem ser ignorados (Brasil, 2023).

Passada a fase crítica da dengue, o paciente entra na fase de recuperação (Brasil, 2024).

Cabe ressaltar, que todas as faixas etárias são igualmente suscetíveis à doença, porém indivíduos com condições preexistentes com as mulheres grávidas, lactentes, crianças (até 2 anos) e pessoas >65 anos têm maiores riscos de desenvolver complicações pela doença (OMS, 2020; Brasil, 2024).

### 3.2 Construção da vacina contra a dengue

Os vírus que compõem a vacina recombinante tetravalente foram construídos por meio da tecnologia de DNA recombinante. Trata-se, portanto, de uma vacina combinada, que contém vírus vivos atenuados, ou seja, micro-organismos infectados, mas enfraquecidos. Os vírus são construídos por meio da substituição dos genes que codificam as proteínas da pré-membrana (prM) e do envelope (E) da cepa utilizada na vacina de febre amarela (YF 17D 204) pelos respectivos genes de cada um dos quatro sorotipos da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) de acordo com a figura 01 (Brasil, 2022). Trata-se, portanto, de uma vacina combinada, que contém as cepas recombinantes resultantes CYD1, CYD2, CYD3 e CYD4 em uma única preparação (CYD1-4) (Guy, 2008). Ela induz uma resposta semelhante àquela produzida pela infecção natural, mas sem causar a doença de fato (Brasil, 2022).

### 3.3 Análise pré-clínica

As agências reguladoras dividem o processo de desenvolvimento de vacinas em dois estágios: pré-clínicos e clínicos, a fim de garantir a segurança, imunogenicidade e eficácia protetora em humanos antes do produto ser licenciado para o uso (Singh; Mehta, 2016).

Os ensaios pré-clínicos são pré-requisitos para que a vacina candidata siga o processo de desenvolvimento para os ensaios clínicos. As principais preocupações de segurança estão relacionadas à toxicidade do produto, de impurezas e contaminantes e de interações dos componentes da vacina presentes na formulação, e aos efeitos colaterais, associados à resposta imune induzida pela vacina. O objetivo desses ensaios é identificar possíveis riscos

para os vacinados, além de auxiliar no planejamento de protocolos para estudos clínicos subsequentes em seres humanos. Essa etapa compreende todos os testes *in vitro* e *in vivo* realizados antes e durante o desenvolvimento clínico de vacinas (OMS, 2005).

Figura 1: Desenvolvimento das quatro vacinas quiméricas que contêm DNA recombinante do vírus atenuado transmissor da febre amarela e mesmo vírus transmissor da Dengue.

FONTE: Guy (2011).

Nos estudos pré-clínicos geralmente são realizados os testes *in vitro* e *in vivo* para garantir que a vacina é estável fenotipicamente e genotipicamente, sendo avaliado o seu tropismo, estrutura, capacidade de multiplicação e risco de transmissão por mosquitos vetores (Carvalho, 2021).

Os ensaios clínicos devem caracterizar a imunogenicidade e determinar a eficácia, efetividade e segurança do novo produto. São classificados em ensaios de pré-licenciamento e de pós-licenciamento (OMS, 2017). Os ensaios de pré-licenciamento estão dispostos em três fases: I, II e III, cuja progressão é sequencial. Já os ensaios de pós-licenciamento, também chamados de estudos de vigilância pós-comercialização, correspondem à fase IV (Singh, 2016).

A fase I é o primeiro estudo em seres humanos realizado em pequeno grupo de indivíduos sadios para avaliar principalmente a segurança. Frequentemente, a dose, o esquema de imunização e o modo de administração da vacina também são avaliados (OMS, 2008).

Os ensaios de fase II são realizados em um grupo maior de pessoas e geralmente são randomizados e bem controlados. Têm como objetivo demonstrar o perfil de imunogenicidade e segurança de uma vacina candidata. Nesta fase iniciam os estudos de dose resposta e vias de administração (OMS, 2008).

Os ensaios de fase III são ensaios clínicos de larga escala, envolvendo milhares de indivíduos da população-alvo, sendo obrigatoriamente randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. O objetivo principal é avaliar a eficácia e segurança da formulação final da vacina (OMS, 2008).

Os ensaios de fase IV também são chamados de ensaios clínicos de pós licenciamento e/ou de vigilância pós-comercialização, pois são realizados após a comercialização do produto, a fim de monitorar a segurança da vacina em uso rotineiro e tratar de questões específicas de segurança que foram identificadas como preocupações potenciais de testes pré-



licenciamento. Os produtores podem optar por realizar ensaios adicionais para estender ou modificar o uso da vacina (Singh, 2016; OMS, 2017).

Os dados clínicos das fases I e II em crianças e adolescentes mostraram que vacina QDENGGA® produzida pelo laboratório Takeda em parceria com o Instituto Butantan, induziu respostas imunes contra todos os quatro sorotipos de dengue, tanto nos participantes soropositivos quanto nos soronegativos, e a vacina mostrou-se segura e bem tolerada (TRICOU, 2020).

O estudo de fase III foi realizado em vários locais do Brasil, predominando áreas urbanas onde há transmissão de dengue. O número total de participantes foi de aproximadamente 17.000 e todas as pessoas foram monitoradas por um período de cinco anos (Adaptado de National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2016).

Com a vacina Dengvaxia® os testes in vitro foram realizados para avaliar o efeito das cepas recombinantes em células dendríticas humanas, por ser uma das primeiras células a entrar em contato com o vírus e importantes apresentadoras de antígenos, (Adaptado de GUY, 2010) observou-se que essas cepas apresentam comportamento similar a infecção natural pelo vírus DENV.

Assim, foi demonstrado que os quatro sorotipos vacinais foram capazes de induzir a maturação dessas células dendríticas (DCs) e desencadear uma resposta imune desejada, como a produção de citocinas inflamatórias, expressão do IFN do tipo I e expressão de marcadores de células dendríticas (DCs) maduras (HLA-DR, CD80, CD86, CD83) (Guy, 2011).

### **3.4 Eficácia da vacina QDENGGA®**

Nos testes in vivo realizados com crianças de 4 a 16 anos, a vacina QDENGGA® demonstrou eficácia de 61% (IC 95% 56–66) contra a Dengue Confirmada Virologicamente (DCV) e de 84% (IC 95% 78–89) contra hospitalizações de DCV (OMS, 2023). Em pessoas soropositivas, a vacina foi eficaz contra todos os 4 sorotipos de DENV, tanto para Dengue Confirmada Virologicamente, quanto para hospitalizações, sendo a maior proteção contra DENV-2. Em pessoas soronegativas, a vacina proporcionou proteção contra DENV-1 e DENV-2 para Dengue Confirmada Virologicamente e hospitalizações. Em pessoas soronegativas, a vacina não conferiu proteção contra DCV e hospitalizações por DENV-3 ou contra DCV por DENV-4. As hospitalizações associadas ao DENV-4 em pessoas soronegativas foram muito poucas para permitir a estimativa da eficácia (OMS, 2023).



A autorização da vacina para faixas etárias acima de 16 anos baseou-se na extrapolação de dados de imunogenicidade, em que foi verificada não inferioridade na resposta imunogênica para a população entre 17 e 60 anos (Sociedade Brasileira de Imunizações, 2023).

A Qdenga® demonstrou ser eficaz contra o DENV-1 em 69,8% dos casos; contra o DENV-2 em 95,1%; e contra o DENV-3 em 48,9% no ano de 2024 (Sociedade Brasileira de Imunizações, 2024).

Durante o estudo, o DENV-4 não pôde ser avaliado porque havia poucos casos de dengue causados por esse sorotipo. Foi comprovada também a eficácia nos casos de hospitalizações por dengue confirmada laboratorialmente, com proteção geral de 84,1%, com estimativas semelhantes entre soropositivos (85,9%) e soronegativos (79,3%) (Sociedade Brasileira de Imunizações, 2023).

A imunização com as duas doses da vacina foi capaz de desencadear respostas efêtoras T CD8+ e T CD4+ específicas contribuindo na proteção contra os vírus que causam a dengue se o corpo for exposto a esse vírus no futuro (Takeda - Qdenga®, 2022).

### **3.5 Eficácia da vacina Dengvaxia®**

Em testes *in vitro* para avaliar o efeito das cepas recombinantes da vacina Dengvaxia® em células dendríticas humanas, por ser uma das primeiras células a entrar em contato com o vírus e importantes apresentadoras de antígenos, observou-se que essas cepas apresentam comportamento similar a infecção natural pelo DENV (GUY; 2010). Assim, foi demonstrado que os quatro sorotipos vacinais foram capazes de induzir a maturação dessas DCs (células dendríticas) e desencadear uma resposta imune desejada (BRASIL, 2020).

Tratando-se da eficácia, a Dengvaxia® mostrou-se bastante eficaz na prevenção da doença, especialmente em resposta aos ensaios clínicos realizados com voluntários entre dois a sessenta anos de idade na Ásia e na América Latina. Dados desse estudo apontam algumas reações locais na aplicação da vacina, tal como dor, e reações adversas sistêmicas como dores de cabeça e mal-estar. Nenhuma reação anafilática relacionada à vacina, eventos neurotrópicos ou efeitos viscerotrópicos foram relatadas (Sanofi – Medley Dengvaxia®, 2022).

Para população acima de nove anos de idade, a vacina apresentou uma eficácia de 65,6% para pessoas que nunca tiveram dengue, redução de 80,3% das hospitalizações e 93% contra casos graves da doença. No entanto, a eficácia nessa população quando analisada por

sorotipo foi de: 58,4% contra o sorotipo 1; 47,1% contra o sorotipo 2; 73,6% contra o sorotipo 3 e de 83,2% contra o sorotipo 4 (Brasil, 2015, Sanofi Medley - Dengvaxia®, 2022).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda que a vacina Dengvaxia® não seja administrada em indivíduos soronegativos, ou seja, que não tenham sido previamente infectados pelo vírus da dengue (ANVISA, 2022).

A administração da vacina Dengvaxia® em indivíduos soronegativos foi capaz de induzir anticorpos neutralizantes contra DENV-4, contudo, apenas níveis reduzidos de anticorpos contra os sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3. Em indivíduos soropositivos, ocorreu a indução de anticorpos com reatividade cruzada, e a manutenção ou aumento na resposta humoral pré-existente (Brasil, 2020).

### 3.6 Esquema vacinal da QDENGGA® no Sistema Único de Saúde (SUS)

Em maio de 2024 o Ministério da Saúde anunciou a distribuição de quase um milhão de doses das remessas de vacina da dengue para todos os municípios do país, além do Distrito Federal, que passaram a vacinar adolescentes de 10 a 14 anos de idade (Brasil, 2024).

Para ter proteção completa contra casos graves e hospitalizações por dengue, são necessárias duas doses do imunizante incorporado no SUS. A pasta garantiu e efetivou a entrega das duas doses para todos os municípios contemplados na estratégia de vacinação (Brasil, 2024).

O esquema vacinal conta com a administração de duas doses de 0,5 mL de forma subcutânea e com intervalo de 90 dias entre a primeira e a segunda dose da vacina como representado na figura 2.

Figura 2: Esquema vacinal para faixa etária de 10 a 14 anos.

| Vacina                      | Apresentação*  | Volume e via de administração | Esquema primário | Intervalo entre as duas doses | Reforço                     |
|-----------------------------|--|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Dengue (atenuada) - QDenga® | Frasco – ampola com pó liofilizado + diluente (seringa ou frasco). | 0,5mL Subcutânea              | D1               | —                             | Não indicado até o momento. |
|                             |  |                               | D2               | 90 dias após D1               |                             |

FONTE: (Brasil, 2024).

### 3.7 Esquema vacinal da DENG VAXIA® no Sistema Privado de Saúde

O esquema vacinal da dengvaxia® é de três doses sendo a segunda e a terceira após 6 e 12 meses respectivamente para uso em indivíduos 9 - 45 anos de idade que vivem em áreas

endêmicas, sendo contraindicado em gestantes, em pessoas com a imunidade comprometida e para os soronegativos (Dengue Vaccine Initiative, 2015) como mostrado na figura 3.

Figura 3: Esquema vacinal para faixa etária de 9 a 45 anos de indivíduos que não foram previamente infectados pelo vírus da Dengue.

| Vacina                       | Apresentação   | Volume e via de administração  | Esquema Vacinal | Intervalo entre as doses | Reforço   |
|------------------------------|--|--------------------------------|-----------------|--------------------------|---|
| Dengue (atenuada) Dengvaxia® | Frasco – ampola com pó liofilizado + diluente (seringa ou frasco). | 0,5 mL em cada dose Subcutânea | D1              | -                        | A necessidade de uma dose de reforço após a vacinação primária com Dengvaxia® não foi estabelecida. |
|                              |  |                                | D2              | 6 meses após a D1.       |   |
|                              |  |                                | D3              | 6 meses após a D2.       |   |

Indivíduos que não foram previamente infectados pela dengue não devem ser vacinados, pois há um risco aumentado de hospitalização pela dengue e dengue clinicamente grave (predominantemente Grau 1 e 2 da Febre Hemorrágica da Dengue) (BRASIL, 2023).

Na ausência de histórico médico que confirme a infecção prévia pelo vírus da dengue, deve ser realizado um teste para confirmação da infecção anterior antes de realizar a vacinação. As áreas endêmicas dos estudos clínicos no Brasil tiveram soroprevalência maior ou igual a 70% (Sanofi Medley – DENGVAIXIA, 2022).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dengue é uma arbovirose que afeta o ser humano e causa sérios problemas de saúde pública no mundo, especialmente em países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor.

O DENV pertence à família Flaviviridae e ao gênero Flavivirus e possui quatro diferentes sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) (SALLES, 2018). Pela dificuldade no controle vetorial nos mais diversos países onde é endêmico, a principal estratégia que tem sido adotada atualmente para se obter uma medida profilática eficaz contra a doença, foi o desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue que passou a ser implementada ao Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil em 2024, devido as ações e campanhas governamentais serem insuficientes ao combate à doença (BRASIL, 2024).

O país que em março de 2024 viveu a maior epidemia ocasionada pelo vírus em sua história, além das medidas de orientação à população, campanhas governamentais,

monitoramento de possíveis criadouros, entre outros, iniciou-se em 08 de fevereiro de 2024 a vacinação em larga escala da população de faixa etária entre 10 a 14 anos (BRASIL, 2024).

A decisão da faixa etária beneficiada em primeiro momento, ocorreu devido esta ser a população que apresenta maior risco de agravamento e regiões com maior incidência da doença. Isto porque o laboratório tem uma quantidade restrita de doses disponíveis. A vacina deliberada e implementada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para vacinar a população brasileira, foi a vacina Qdenga® do laboratório japonês Takeda (BRASIL, 2024).

O esquema vacinal da Qdenga® é composto por duas doses, com intervalo de 90 dias entre cada uma (Brasil, 2024). A mesma demonstrou ser eficaz contra o DENV-1 em 69,8% dos casos; contra o DENV-2 em 95,1%; e contra o DENV-3 em 48,9%. Não foi possível avaliar a eficácia em DENV-4, por haver poucos casos de dengue causados por esse sorotipo. Foi comprovada também a eficácia nos casos de hospitalizações confirmada laboratorialmente, com proteção geral de 84,1% (Sociedade Brasileira de Imunizações, 2024).

Já as redes privadas de vacinação do Distrito Federal, incorporaram em seus sistemas a vacina Dengvaxia® produzida pelo laboratório francês Sanofi-Pasteur (Revista do Farmacêutico, 2024).

O esquema vacinal da Dengvaxia® é composto por três doses, com intervalo de 6 meses entre elas (Brasil, 2024). Sua eficácia tem se apresentado até o dado momento da seguinte maneira:

- 65% para doença sintomática até 25 meses após a terceira dose;
- 79% para dengue grave até 25 meses após a terceira dose;
- 93% para dengue hemorrágica até 25 meses após a terceira dose;
- Mais de 80% para internação até 25 meses após a terceira dose (Sociedade Brasileira de Imunizações, 2023).

A vacina desenvolvida para controle/ erradicação da doença e que é atualmente aplicada pelo SUS, passou por pesquisas de desenvolvimento que incluiu cerca de 20.099 crianças e adolescentes saudáveis de 4 a 16 anos, residentes em países endêmicos, que foram divididos por região (Ásia-Pacífico ou América Latina) e idade (4 a 5 anos, 6 a 11 anos, ou 12 a 16 anos) (Brasil, 2024).

O Sistema Único de Saúde (SUS) não implementou a mesma vacina distribuída pelas redes privadas, devido a Dengvaxia poder ser utilizada apenas por pacientes que já tiveram contato com vírus, sendo contraindicada para pessoas que nunca manifestaram a doença (Brasil, 2024).

Em suma, uma das vantagens da Qdenga® em relação à Dengvaxia® é a redução do número de doses necessárias. Enquanto a Dengvaxia® são três doses com intervalo de 6 meses, a vacina do laboratório Takeda são duas doses com intervalo de 3 meses, além de abranger na escala de suscetibilidade, pessoas que não tiveram contato ativo e prévio com o vírus (soronegativos), porém, vale ressaltar que ambas as vacinas são seguras, eficientes e devem ser administradas em breve a toda à população do país (Revista do Farmacêutico, 2024).

Considerando as questões apresentadas nas publicações e os questionamentos levantados acerca da vacina, observa-se que o cenário atual de viroses causadas por demasiadas variantes, exige dos órgãos competentes e das indústrias fabricantes um olhar mais atento à demanda mundial por vacinas.

As viroses e arboviroses veem ocasionando inúmeras preocupações para a população brasileira e mundial. Com isso, outra importante ação do Ministério da Saúde foi a elaboração de um amplo plano de enfrentamento às arboviroses, construído coletivamente em maio de 2024, com mais de 100 pesquisadores e cientistas nacionais e internacionais. Foram traçadas as diretrizes do plano, pautado em vigilância em saúde, manejo clínico, organização dos serviços de saúde, controle vetorial, pesquisas, comunicação e mobilização social, com propostas de ações a serem implementadas a curto, médio e longo prazo (Brasil, 2024).

O início da vacinação à população no Brasil trouxe a esperança de que a proteção contra a dengue esteja em breve ao alcance de todos, porém, vale reforçar, que o combate à dengue deve ser um esforço coletivo. Com alguns minutos por semana, é possível eliminar os criadouros do mosquito e evitar água parada. Essas pequenas ações devem ser realizadas durante todo o ano, mesmo fora do período de maior número de casos.

### REFERÊNCIAS

BARBAN V, MANTEL M, GULIA S, GIRERD Y, BOAZ M, CREVAT D, et al. Evaluation of neutralizing antibody responses against a large range of wild-type isolates in sera of primates vaccinated with CYD TV DEN vaccine. In: 58th Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2009 Nov 18-22; Washington DC, USA; 2009. Abstract. no. 394. Acesso em: 10 ago. 2024.

BRASIL. Agência GOV. Entenda como funciona a vacina contra a dengue ofertada pelo SUS. 2024. Disponível em: < <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202401/entenda-como-funciona-a-vacina-contradengue-ofertada-pelo-us#:~:text=Qual%20a%20composi%C3%A7%C3%A3o%20da%20vacina%20da%20dengue?,s> >

ejja%2C%20do%20micro%20organismo%20infectado%20%2C%20mas%20enfraquecido >  
Acesso em: 01 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue. 2023. Disponível em: <  
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue> > Acesso em: 01 set.  
2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. 2024  
(Alterado). Disponível em: < chrome-  
extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/  
s/dengue\_aspecto\_epidemiologicos\_diagnostico\_tratamento.pdf> Acesso em: 26 set. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento  
de Doenças Transmissíveis. Dengue, diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. 2024.  
Disponível em: < chrome-  
extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-  
de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-  
crianca> Acesso em: 28 set. 2024.

BRASIL. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Secretaria de Saúde. Rio com Saúde. 2013.  
Disponível em: < <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/site/Conteudo/Noticia.aspx?C=478> >  
Acesso em: 15 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v.  
51, n. 2, 2020. Disponível em:  
[https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/20/Boletim-epidemiologico-SVS02-  
1-.pdf](https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/20/Boletim-epidemiologico-SVS02-1-.pdf).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v.  
47, n. 3, 2016. Disponível em: <  
<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-denguese52.pdf>  
> Acesso em: 20 ago. 2024.

CARVALHO, Renata. Estudo da infectividade da vacina tetravalente da dengue em  
diferentes linhagens celulares e sua aplicabilidade em um ensaio de potência. INCQS/  
OSWALDO CRUZ. Rio de Janeiro. 2021. Disponível em: <  
<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/55433> > Acesso em: 22 ago. 2024.

CHU, H. et al. CD8+ T-cell Responses in Flavivirus-Naive Individuals Following  
Immunization with a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate. *Journal of  
Infectious Diseases*, v. 212, p.1618-28, 2015. Acesso em: 02 set. 2024.

CORTEZE, Vander. BEEP Serviços Médicos Ltda. Rio de Janeiro. 2024. Disponível em: <  
<https://beepsaude.com.br/> > Acesso em: 10 ago. 2024.

DEAUVIEAU F, Sanchez V, Balas C, Kennel A, Montfort A, Lang J, et al. Innate immune  
responses in human dendritic cells upon infection by chimeric yellow fever dengue vaccines  
serotype 1-4. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Jan;76(1):144-54. Acesso em: 12 ago. 2024.



DENGVAXIA®: Solução subcutânea. Responsável técnico Ricardo Jonsson. Val de Reuil, França: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2022. 1 bula de remédio. 11 p. Disponível em: < [https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug\\_leaflet/Bula-Dengvaxia-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1672950080&embedded=true](https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Dengvaxia-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1672950080&embedded=true) > Acesso em: 03 set. 2024.

FIOCRUZ-INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Dengue. 2015. Disponível em: < <https://portal.fiocruz.br/doenca/dengue> > Acesso em: 10 ago. 2024.

FIOCRUZ-INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Dengue vírus e vetor. 2016. Disponível em: <http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/oportunista.html> Acesso em: 10 ago. 2024.

GAILHARDOU, S. et al. Safety overview of a recombinant live-attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of data from 18 clinical trials. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 7, p. e0004821, 2016. Acesso em: 14 ago. 2024.

GUY B, Nougarede N, Begue S, Sanchez V, Souag N, Carre M, et al. Cell-mediated immunity induced by chimeric tetravalent dengue vaccine in naive or flavivirus-primed subjects. *Vaccine*. 2008 Oct;26(45):5712-21. Acesso em: 12 ago. 2024.

GUY, B. et al. Cell-mediated immunity induced by chimeric tetravalent dengue vaccine in naive or flavivirus-primed subjects. *Vaccine*, v. 26, n. 5, p. 5712–21, 2008. Acesso em: 08 ago. 2024.

GUY, B. et al. VACCINATION Against. Dengue: Challenges and Current Developments. *Annual Review of Medicine*, v.67, p. 387-404, 2016. Acesso em: 02 set. 2024.

GUY, B.; JACKSON, N. Dengue vaccine: hypotheses to understand CYD-TDV induced protection. *Nature Reviews Microbiology*, v 14, n.1, p. 45–54, 2016. Acesso em: 08 ago. 2024.

GUY, Bruno; SAVILLE, Melanie; LANG, Jean; et al. Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra a dengue\*. *RPAS*. 2011. Disponível em: < <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v2n2/v2n2a08.pdf> > Acesso em: 22 ago. 2024.

GUY, B.; SAVILLE, M.; LANG, J. Development of Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Human Vaccines*, v. 6, n. 9, 2010. Acesso em: 25 ago. 2024.

HARENBERG, A. et al. Persistence of Th1/Tc1 responses one year after tetravalent dengue vaccination in adults and adolescents in Singapore. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 9, n. 11, p. 2317–2325, 2013. Acesso em: 03 set. 2024.

HENEIN, S. et al. Dissecting antibodies induced by a Chimeric Yellow Fever-Dengue, Live-Attenuated, Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in naïve and DengueExposed individuals. *The Journal of Infectious Diseases*, v.215, n. 3, p.351-358, 2017. Acesso em: 02 set. 2024.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. [Bethesda]: NIH, 2016. Disponível em: < <https://www.niaid.nih.gov/news-events/dengue->



vaccineenters-phase-3-trial-brazil> Acesso em: 23 ago. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Dengue Control. Epidemiology. 2017a. Disponível em: < <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>> Acesso em: 11 ago. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>> Acesso em: 18 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated). Proposed replacement of Annex 1. 2011. (Technical Report Series, No. 932). Disponível em: <[http://www.who.int/biologicals/vaccines/Dengue\\_DB\\_5\\_April\\_2012\\_clean.pdf](http://www.who.int/biologicals/vaccines/Dengue_DB_5_April_2012_clean.pdf)> Acesso em: 19 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Immunization, Vaccines and Biologicals. Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic áreas. (WHO/IVB/08.12) 2008. Disponível em: < [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69850/WHO\\_IVB\\_08.12\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69850/WHO_IVB_08.12_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) > Acesso em: 12 ago. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Vaccines and diseases. Immunization, Vaccines and Biologicals. Dengue. 2021a. Disponível em: <<https://www.who.int/immunization/diseases/dengue/en/>> Acesso em: 20 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Vaccines. Biologicals. Nonclinical evaluation of vaccines. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO technical report series n° 927, annex 1, 2005. Disponível em: [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical\\_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1) Acesso em: 18 jul. 2024.

QDENGAR®: Solução subcutânea. Responsável técnico Alex Bernacchi. Takeda GmbH Singen, Alemanha, Catalent Belgium S.A Bruxelas, Bélgica, Baxter Pharmaceutical Solutions LLC Bloomington, EUA; IDT Biologika GmbH Dessau-Rosslau, Alemanha e Takeda Pharma Ltda. 2022. 1 bula de remédio. 15 p. Disponível em: < [chrome-extension://efaidnbmnfnkcehdnncjhmkkekbk/https://assets-dam.takeda.com/image/upload/legacy-dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/Qdenga\\_Bula\\_do\\_Paciente.pdf](chrome-extension://efaidnbmnfnkcehdnncjhmkkekbk/https://assets-dam.takeda.com/image/upload/legacy-dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/Qdenga_Bula_do_Paciente.pdf) > Acesso em: 03 set. 2024.

REVISTA DO FARMACÊUTICO. Dengue, Zika e Chikunguya. Publicação do Conselho Regional de Farmácia do estado de São Paulo. N° 125 - Mar - Abr/ 2016. Acesso em: 02 set. 2024.

SINGH, K.; MEHTA, S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. Journal of Postgraduate Medicine, v. 62, n. 1, p. 4, 2016. Acesso em: 15 jul. 2024.

SLIFKA, M.K.; AMANNA, I.J. Dengue Serostatus and Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *The New England Journal of Medicine*, v.379, n. 20, p. 1968, 2018. Acesso em: 02 set. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Vacinas dengue. São Paulo: SBIIm; 2023 Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-dengue>> Acesso em: 23 ago. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. Nota Técnica SBIIm/SBI/SBMT: Vacina dengue quadrivalente atenuada (QDENGAR®). São Paulo. 2023. Disponível em: < <https://sbim.org.br/noticias/1800-nota-tecnica-sbim-sbi-sbmt-vacina-dengue-quadrivalente-atenuada-qdenga>> Acesso em: 23 ago. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. Núcleo de Medicina Tropical – UnB. Dengue tipo 5 é descoberta em país tropical. Dengue Fever type 5 is discovered in a tropical country. Brasília. 2013. Disponível em: <https://sbmt.org.br/noticias-2557/> > Acesso em: 14 set. 2024.

SWANSTROM, J. et al. Analyzing the human serum antibody responses to a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. *Journal of Infectious Diseases*, v. 217, p. 1932-1941, 2018. Acesso em: 02 set. 2024.

TRICOU, V. et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, v.395, n. 10234, p. 1434-1443, 2020. Acesso em: 02 set. 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA, TELESSAÚDERS - UFRGS. Rio Grande do Sul, Secretaria Estadual da Saúde. Quais as recomendações para a vacinação contra a dengue? Porto Alegre. 2024. Disponível em:< [https://www.ufrgs.br/telessauders/?post\\_type=perguntas&p=33279&preview=true](https://www.ufrgs.br/telessauders/?post_type=perguntas&p=33279&preview=true)> Acesso em: 24 ago. 2024.