

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**VACINAS DA DENGUE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA EFICÁCIA DAS
VACINAS TESTADAS NO BRASIL**

THAYNÁ DE SOUSA CHAVES

Porto Alegre, 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**VACINAS DA DENGUE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA EFICÁCIA DAS
VACINAS TESTADAS NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul como requisito à obtenção do título
de grau de Farmacêutica.

Aluna: Thayná de Sousa Chaves
Orientador: Prof. Dr. Diogo Pilger

Porto Alegre, 2024

DEDICATÓRIA

A minha família e amigos,

Inicio agradecendo pelo apoio, dedicação e suporte emocional que minha mãe Angela me ofereceu durante toda esta jornada, com certeza você foi a peça fundamental para não desistir do meu desejo de me tornar farmacêutica. Dedico ao meu pai, Jorge, que não está mais aqui, mas que sempre me ofereceu todas as ferramentas para que esse sonho se tornasse realidade, fazendo do meu sonho, um sonho seu de ter uma filha graduada. Sou grata ao meu irmão, Thiago, que mesmo de longe sei que sempre torceu por mim. Sou grata às minhas amigas que estiveram do meu lado dando suporte nos momentos de crise e angústia que passei durante a graduação.

Obrigada por acreditarem em mim, mesmo nos momentos mais desafiadores, e por estarem sempre ao meu lado, encorajando-me a continuar e dar o meu melhor. Esta conquista é tanto minha quanto de vocês, pois sem o seu amor e suporte, nada disso seria possível.

Com todo o meu carinho e gratidão,

Thayná.

APRESENTAÇÃO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo, ao qual foi elaborado segundo as normas do periódico *Clinical and Biomedical Research*.

RESUMO

As mudanças climáticas extremas no Brasil, como o aumento das temperaturas e chuvas intensas, criam condições ideais para a proliferação do *Aedes aegypti*, agravando os surtos de dengue e colocando a saúde pública em risco. O objetivo deste trabalho foi identificar na literatura científica, estudos que avaliem a eficácia de vacinas contra a dengue virologicamente confirmada no Brasil, independente do estado sorológico basal e idade dos indivíduos. Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas bases de dados PUBMED, Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (Portal Regional da BVS), Cochrane Library e Embase. Artigos originais, relacionados ao objetivo, disponíveis e publicados antes de fevereiro de 2024, foram incluídos, limitados aos idiomas inglês, português e espanhol. Foram encontrados 146 artigos, sendo 11 que testaram a eficácia das vacinas: CYD-TDV (5), TAK-003 (5) e BUTANTAN-DV (1) para dengue virologicamente confirmada no Brasil. A eficácia da vacina para BUTANTAN-DV foi de 79,6%, para a CYD-TDV de 60,8% e TAK-003 de 55,2% para indivíduos de qualquer estado sorológico basal por até aproximadamente 2 anos de testes. Conclui-se que a vacinação pode ser uma medida preventiva para os casos de dengue no Brasil.

Palavras-chave: dengue; vírus da dengue; vacinas contra dengue; eficácia das vacinas; Brasil;

ABSTRACT

Extreme climate changes in Brazil, such as rising temperatures and heavy rainfall, create ideal conditions for the proliferation of *Aedes aegypti*, exacerbating dengue outbreaks and posing a risk to public health. The aim of this study was to identify scientific literature evaluating the efficacy of vaccines against virologically confirmed dengue in Brazil, regardless of baseline serological status and age of the individuals. This is an integrative review conducted in the databases PUBMED, Regional Portal of the Virtual Health Library (Regional BVS Portal), Cochrane Library, and Embase. Original articles related to the objective, available and published before February 2024, were included, limited to the languages English, Portuguese, and Spanish. A total of 146 articles were found, with 11 testing the efficacy of vaccines: CYD-TDV (5), TAK-003 (5), and BUTANTAN-DV (1) for virologically confirmed dengue in Brazil. The efficacy of the BUTANTAN-DV vaccine was 79.6%, CYD-TDV was 60.8%, and

TAK-003 was 55.2% for individuals of any baseline serological status for up to approximately 2 years of testing. It is concluded that vaccination can be a preventive measure for dengue cases in Brazil.

Key-words: dengue; dengue virus; dengue vaccines; vaccines efficacy; Brazil.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença de origem viral, disseminada pela picada de mosquitos fêmeas *Aedes aegypti*, pertencentes ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviridae*, que é o seu principal transmissor. Esta arbovirose apresenta-se de forma aguda e não contagiosa e pode ser provocada por 5 sorotipos distintos do vírus da dengue (DENV), os quais são DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e o mais recente sorotipo descoberto DENV-5 que circula somente na região asiática^{1,2}. Em 2024, no Brasil, quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 E DENV-4) foram identificados no país e observou-se um aumento da área de transmissão da dengue em direção ao sul e centro do país^{3,4}. Entre os fatores socioambientais apontados está a ocorrência de eventos climáticos extremos, como secas e chuvas intensas, provocando inundações, além do desmatamento, mineração e projetos de infraestrutura, como rodovias e represas, criando condições de vida que trazem os humanos para perto dessas áreas, acometendo a infestação de mosquitos e a maior taxa de contato entre pessoas e seu vetor^{5,6}. De acordo com o governo federal do Brasil, em 2024 foram traçadas diretrizes para construção de um amplo plano de enfrentamento às arboviroses, pautado em vigilância em saúde, manejo clínico, organização dos serviços de saúde, controle vetorial, lacunas de conhecimento para financiamento de pesquisas, comunicação e mobilização social, com propostas de ações a serem implementadas a curto, médio e longo prazo⁷.

Os eventos El Niño/La Niña modulam o clima das regiões tropicais⁸. A Oscilação El Niño-Sul (ENOS) é um fenômeno contínuo e instável que ocorre em um período de dois a sete anos e é definido pela intercalação de fases quentes e frias no Pacífico tropical, possui duas fases distintas caracterizadas pela persistência dos padrões de temperatura da superfície do mar anormalmente mais quentes (El Niño) e frios (La Niña)⁹. Os anos de 2023 e 2024 foram marcados por anomalias nos padrões de temperatura e chuvas, decorrentes dos impactos do fenômeno climático El Niño, e têm provocado diferentes consequências nas cinco regiões do país^{4,10}. No Brasil, os surtos de dengue são geralmente percebidos após períodos quentes e úmidos, especialmente em áreas urbanas densamente povoadas. Épocas de seca podem levar à carência no fornecimento de água em algumas regiões, estimulando o armazenamento improvisado para as necessidades básicas bem como o aumento da precipitação, podem ocasionar em novos criadouros do mosquito nestes reservatórios^{6,11}.

Em 2023, a Região das Américas, exceto Canadá e Estados Unidos, registrou o maior número de casos de dengue, totalizando 4.565.911 ocorrências¹². Historicamente, o Brasil registra a maior proporção de casos suspeitos nas Américas. No período recente, entre 2019 e

2023, a proporção de casos suspeitos de dengue no Brasil variou entre 63% (2020) e 84% (2022) dos casos notificados nas Américas⁴. Até abril de 2024, o Brasil foi o país com o maior número de casos, com 6.296.795 casos suspeitos de dengue e 3.040.736 confirmados em laboratório, seguido pela Argentina, Paraguai e Peru¹³.

Um dos desafios no desenvolvimento de vacinas é a complexidade dos sorotipos, e cada um apresenta uma distinta variedade genética, totalizando 17 genótipos. As mutações do vírus da dengue não causam tanto impacto em termos de gravidade ou transmissibilidade devido ao seu complexo e extenso genoma, oposto ao que ocorre com o SARS-CoV-2, em que algumas cepas podem “escapar” à resposta imune. Em contrapartida, os mosquitos vetores têm tolerado as infecções por arbovírus, e a tolerância, nesse caso, tem relação com a capacidade do mosquito de não ser prejudicado pelo vírus que, nos humanos, pode causar sintomas dolorosos e levar à morte, aponta o professor José Henrique Oliveira¹⁴, pesquisador do Laboratório de Imunobiologia e Doenças Infecciosas (Lidi) da UFSC^{14,15}.

Pessoas infectadas por um sorotipo específico podem adquirir imunidade permanente a ele, ou seja, os infectados, por exemplo, pelo sorotipo 1 tornam-se imunes em relação a este, porém suscetível a reinfeção por qualquer sorotipo^{16,17}. Geralmente, os surtos de dengue são ocasionados por sorotipos diferentes, e isso pode influenciar na gravidade dos casos futuros. O Instituto Butantan explica que, por exemplo, caso ocorra um surto de DENV-3 ou DENV-4 no Brasil, após DENV-1 e DENV-2 terem predominado, poderia ocasionar manifestações clínicas mais severas doença, já que a chance de desenvolver uma doença grave é maior na reinfeção, o que reforça a importância de uma vacina que proteja contra todos os sorotipos do vírus¹⁵. Com isso, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão integrativa sobre os estudos que testaram a eficácia de vacinas para dengue virologicamente confirmada no Brasil, independente do estado sorológico basal e idade dos indivíduos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa para identificar os estudos que testaram a eficácia da vacina em pacientes com dengue virologicamente confirmada no Brasil, independente do estado sorológico basal no início do estudo. Esta revisão seguiu as seguintes etapas: 1 - composição da pergunta norteadora; 2 - busca na literatura; 3 - coleta dos dados; 4 - análise dos estudos incluídos; 5 - consulta das referências dos artigos incluídos; 6 - discussão dos resultados.

Empregou-se a seguinte questão norteadora: “As vacinas contra o vírus da dengue testadas no Brasil são uma medida eficaz para a diminuição dos casos no país?”

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas PUBMED, Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (Portal Regional da BVS), Cochrane Library e Embase.

A busca incluiu os descritores *Medical Subject Headings* (MeSH) e os *Descritores em Saúde* (DeCS) e a estratégia de busca composta por: “*Dengue*” AND “*Dengue Vaccines*” AND “*Vaccines Efficacy*” AND “*Dengue Virus*” AND “*Brazil*”.

Foram selecionados os artigos com os textos completos de ensaios clínicos randomizados de fase III e análises *post hoc*, que testaram a eficácia da vacina no Brasil em casos de dengue virologicamente confirmada, disponíveis nas bases de dados e publicados entre o ano de 2014 e o mês de fevereiro de 2024, limitando-se aos idiomas inglês, espanhol e português.

Os artigos excluídos foram aqueles em que o texto completo não estava disponível nas bases de dados, ou duplicados.

A seleção foi feita mediante a leitura dos títulos e resumos. Após, foi realizada a leitura integral dos estudos selecionados, e aqueles que se encaixaram nos critérios de seleção foram incluídos. Também foram revisadas as referências dos artigos incluídos para identificar estudos que porventura tenham ficado de fora da seleção.

Dos artigos incluídos, foram extraídas as características de publicação (autor, periódico, idioma, ano de publicação, tipo de estudo, ano de início dos testes e objetivos), as características dos testes de eficácia como intervenção (vacina), controle (placebo), locais, tempo de acompanhamento, perfil dos pacientes, tamanho das amostras, tipo de vacina e quantidade de doses de reforço além das porcentagens de eficácia da vacina para dengue virologicamente confirmada segundo o tipo de vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e do estado sorológico basal dos indivíduos (soropositivos ou soronegativos), eficácia da vacina para hospitalizações por dengue virologicamente confirmada, eficácia da vacina para dengue grave e eficácia para a febre hemorrágica da dengue.

RESULTADOS

A partir da estratégia de busca, foram encontrados 146 artigos. Após excluir as duplicatas, utilizar os critérios de inclusão e exclusão, e consultar as referências dos artigos selecionados, onze estudos foram incluídos nesta revisão (Figura 1). Ao total foram

identificados estudos de 3 vacinas testadas no Brasil: CYD-TDV, TAK-003 e BUTANTAN-DV. Alguns dos resultados encontrados foram demonstrados através de tabelas e gráficos.

Na tabela 1 constam os resultados de publicação de acordo com autor, data de publicação, periódico, ano de início dos testes e objetivos¹⁸⁻²⁸.

Na tabela 2 estão apresentados dados com informações dos testes de eficácia como intervenção (vacina), controle (placebo), locais, tempo de acompanhamento, perfil dos pacientes, tamanho das amostras, tipo de vacina e quantidade de doses de reforço^{18-25,28}.

No Gráfico 1 os dados foram apresentados em porcentagens dos testes de eficácia de cada vacina segundo o estado sorológico basal dos participantes (soronegativos, soropositivos ou qualquer estado sorológico basal) e gravidade da doença, como dengue virologicamente confirmada (DEN), febre hemorrágica da dengue (FHD) e dengue grave, ao longo de aproximadamente dois anos^{20,23,28}.

No Gráfico 2 os dados foram apresentados em porcentagens dos testes de eficácia de cada vacina conforme o estado sorológico basal dos indivíduos e sorotipo de vírus ao longo de aproximadamente dois anos^{20,23,28}.

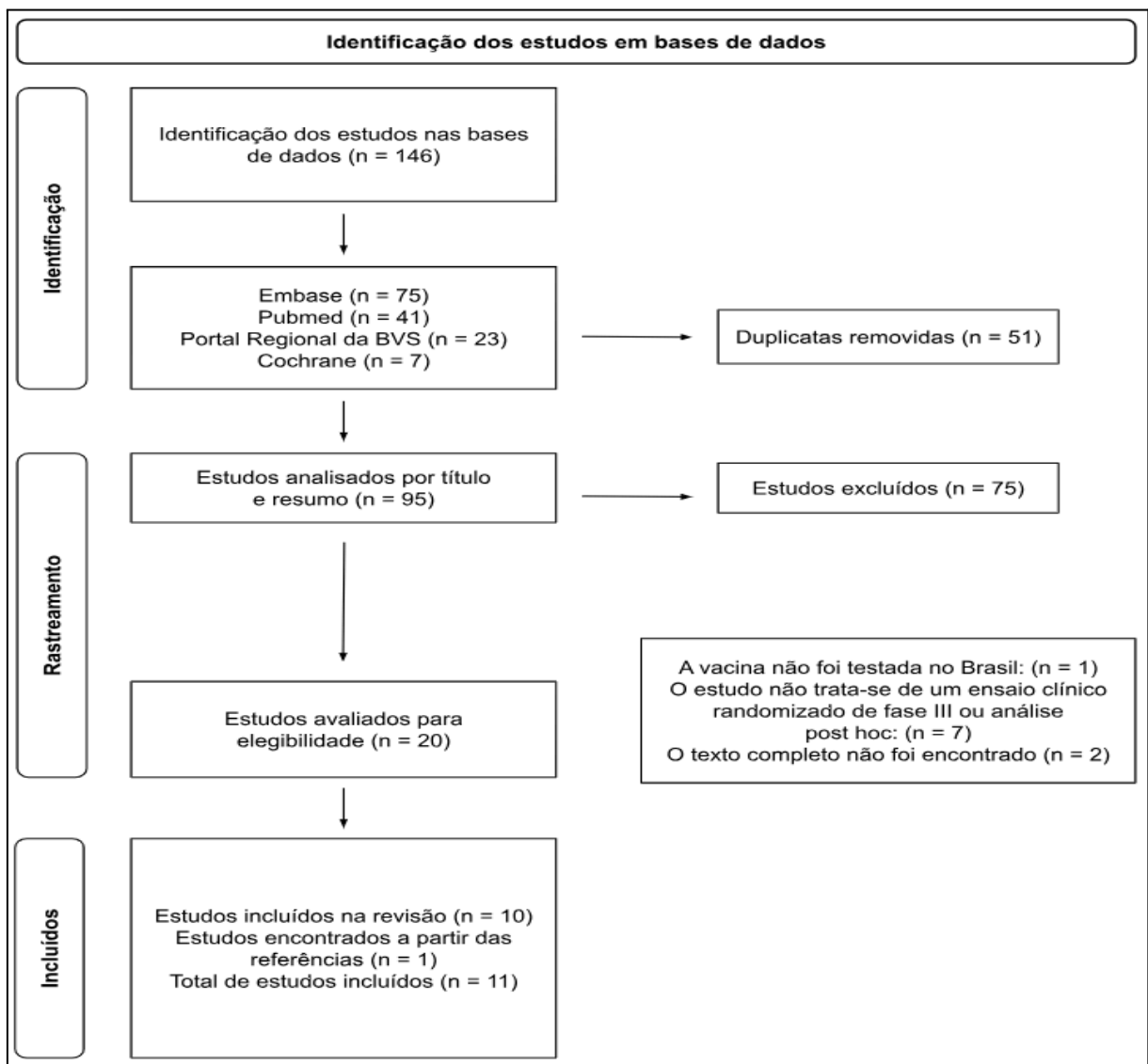
Em relação aos anos 4 e 6 de estudos da vacina CYD-TDV os dados foram expressados através das taxas de risco relativo (RR) de contrair dengue, dengue virologicamente confirmada hospitalizada e grave para indivíduos soropositivos e soronegativos^{25,27}. O RR para contrair dengue no quarto ano foi de 0,291 (IC 95%) para participantes de qualquer estado sorológico basal, em relação às hospitalizações por dengue foi de 0,156 (IC 95%) e 0,179 (IC 95%) para dengue grave²⁵. No sexto ano as hospitalizações por dengue apresentaram de 0,197 (IC 95%) para soropositivos e 1,258 (IC 95%) para soronegativos e para a dengue grave, o risco relativo foi de 0,156 (IC 95%) para soropositivos e 2,413 (IC 95%) para soronegativos. Para soropositivos contraírem o DENV-1 a taxa de risco relativo foi de 0,191 (IC 95%), 0,176 (IC 95%) para DENV-2, 0,36 (IC 95%) para DENV-3 e 0,49 (IC 95%) para DENV-4 no sexto ano²⁷.

A vacina TAK-003 apresentou os dados de eficácia ao longo de 57 meses após a segunda dose de reforço para dengue virologicamente confirmada de acordo com o tipo de vírus e estado sorológico basal dos participantes¹⁸⁻²². Durante os últimos anos dos testes de eficácia da vacina a proteção de acordo com o sorotipo variou. Para os soropositivos que contraíram DENV-1 foi possível a proteção, de 45,4% (IC 95%) para 59,6% (IC 95%). Para o DENV-3 de 15,2% (IC 95%) para 52,4% (IC 95%), para quem contraiu DENV-2 a eficácia foi de 72,1% (IC 95%) para 42,6% (IC 95%). Em relação aos soronegativos, para DENV-1 de

17,2% (IC 95%) para 60,2% (IC 95%) na proteção e para DENV-2 de 84,9% (IC 95%) para 35,7% (IC 95%)^{20,22}. Os dados apresentados para os 57 meses de avaliação da vacina TAK-003 demonstraram um perfil geral favorável, de 55,7% (IC 95%) tanto em participantes que não positivamente para dengue quanto em quem não foi previamente exposto²³.

A medida de eficácia das vacinas contra a dengue foram avaliadas por meio de ensaios clínicos randomizados de fase III, que comparam a incidência da doença entre grupos de pessoas vacinadas e não vacinadas e foram expressos através das porcentagens de eficácia ou taxas de risco relativo de contrair dengue.

Figura 1: Estratégia de busca e fluxograma de resultados nas bases de dados disponíveis.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Tabela 1 - Análise das referências de acordo com autor, periódico, ano de publicação, ano de início dos testes e objetivos.

Autor	Periódico	Ano de Publicação	Ano de Início dos Testes	Objetivos
Biswal et al. ¹⁸	The New England Journal of Medicine	2019	2016	Testar a eficácia geral da vacina TAK-003 na prevenção da dengue virologicamente confirmada causada por qualquer sorotipo do vírus da dengue.
Biswal et al. ¹⁹	The Lancet	2020	2016	Avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade de uma vacina tetravalente viva atenuada contra a dengue (TAK-003) em crianças saudáveis de 4 a 16 anos.
López-Medina et al. ²⁰	The Journal of Infectious Diseases	2020	2016	Avaliar a eficácia cumulativa desde a primeira dose da vacina e a eficácia no primeiro intervalo de 12 meses da vacina TAK-003 após a conclusão da primeira parte do estudo.
Rivera et al. ²¹	Clinical Infectious Diseases	2021	2016	Avaliar a eficácia exploratória de longo prazo, a segurança e a imunogenicidade 3 anos após a conclusão da vacinação com a TAK-003.
Tricou et al. ²²	The Lancet	2024	2016	Avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo de duas doses da vacina tetravalente contra dengue TAK-003 na prevenção da doença sintomática da dengue de qualquer gravidade e devido a qualquer sorotipo do vírus (DENV) em crianças e adolescentes.
Villar et al. ²³	The New England Journal of Medicine	2015	2011	Avaliar os resultados do ensaio de eficácia randomizado, cego e controlado por placebo da vacina CYD-TDV envolvendo crianças saudáveis entre 9 e 16 anos em cinco países da América Latina onde a dengue é endêmica.
Hadinegoro et al. ²⁴	The New England Journal of Medicine	2015	2011	Relatar as análises provisórias de dados da fase de segurança de longo prazo e análises integradas de dados da fase de vigilância de eficácia para fornecer uma visão global do perfil clínico da vacina contra dengue CYD-TDV.
Dayan et al. ²⁵	Vaccine	2020	2011	Realizar uma análise <i>post-hoc</i> para avaliar a persistência da eficácia do CYD-TDV contra o VCD durante o SEP pelo status sorológico da dengue.
Arredondo-García et al. ²⁶	Clinical Microbiology and Infection	2018	2011	Descrever o risco de internação hospitalar por dengue virologicamente confirmada e grave ocorrendo até 4 anos após a primeira dose.
Ferrat et al. ²⁷	Clinical Infectious Diseases	2021	2011	Realizar uma análise <i>post hoc</i> para avaliar dengue hospitalizada e grave confirmada virologicamente ao longo do acompanhamento completo de 6 anos de 3 estudos de eficácia da CYD-TDV.

Kallás et al. ²⁸	The New England Journal of Medicine	2024	2011	Avaliar a eficácia geral da vacina contra dengue sintomática, confirmada virologicamente, de qualquer sorotipo ocorrendo mais de 28 dias após a vacinação independentemente do soroestado na linha de base, e descrever a segurança até o dia 21.
-----------------------------	-------------------------------------	------	------	---

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

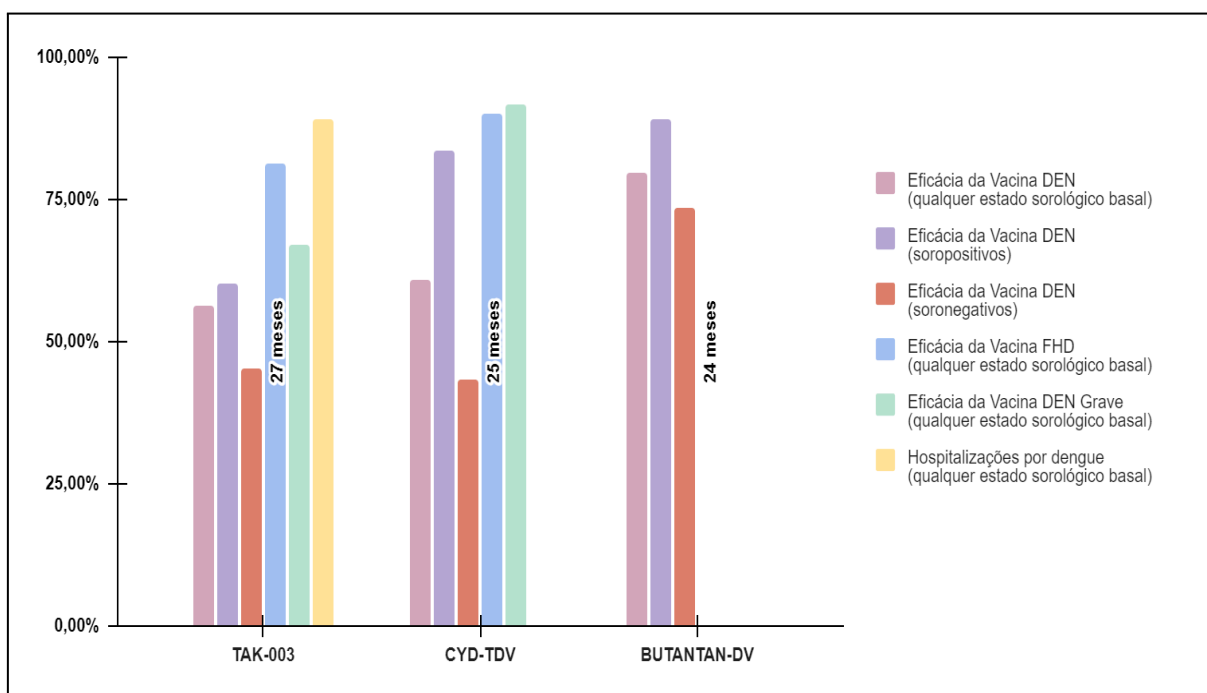
Tabela 2 - Dados com informações dos testes de eficácia como intervenção, controle, locais, tempo de acompanhamento, perfil dos pacientes, tamanho das amostras, tipo de vacina e quantidade de doses de reforço.

Autor	Intervenção	Controle	Locais	Tempo de Acompanhamento	Perfil dos Pacientes	Tamanho da Amostra	Tipo de Vacina	Doses de Reforço
Biswal et al. ¹⁸	TAK-003	Placebo	Ásia e América Latina	18 meses (parte 1)	Crianças e adolescentes de 4 a 16 anos	19.021	tetravalente	0
Biswal et al. ¹⁹	TAK-003	Placebo	Ásia e América Latina	18 meses (parte 2)	Crianças e adolescentes de 4 a 16 anos	19.126	tetravalente	1
López-Medina et al. ²⁰	TAK-003	Placebo	Ásia e América Latina	27 meses	Crianças e adolescentes de 4 a 16 anos	19.021	tetravalente	1
Rivera et al. ²¹	TAK-003	Placebo	Ásia e América Latina	39 meses	Crianças e adolescentes de 4 a 16 anos	20.071	tetravalente	1
Tricou et al. ²²	TAK-003	Placebo	Ásia e América Latina	57 meses	Crianças e adolescentes de 4 a 16 anos	18.257	tetravalente	1
Villar et al. ²³	CYD-TDV	Placebo	Países da América Latina (CYD15)	25 meses	Crianças e adolescentes de 9 a 16 anos	20.869	tetravalente	2
Hadinegoro et al. ²⁴	CYD-TDV	Placebo	Países da América Latina (CYD15)	25 meses	Crianças e adolescentes de 9 a 16 anos	20.869	tetravalente	2
Dayan et al. ²⁵	CYD-TDV	Placebo	Países da América Latina (CYD15)	72 meses	Crianças e adolescentes de 9 a 16 anos	20.869	tetravalente	0
Kallás et al. ²⁸	BUTANTAN - DV	Placebo	Brasil	24 meses	Pessoas de 2 a 59 anos de idade	16.235	tetravalente	0

* Os testes da vacina CYD-TDV foram realizados em dois estudos de coorte, CYD-14 onde os testes foram feitos em países da Ásia e CYD-15 em países da América Latina, incluindo o Brasil^{23,24,25}.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024

Gráfico 1 - Dados de eficácia das vacinas conforme o estado sorológico basal dos indivíduos e gravidade da infecção por dengue ao longo de aproximadamente 2 anos.



* DEN: Dengue Virologicamente Confirmada; FHD: Febre Hemorrágica da Dengue.

* Os dados foram expressos através das porcentagens de eficácia (IC 95%) para as vacinas TAK-003, CYD-TDV e BUTANTAN-DV ao longo de aproximadamente dois anos^{20,23,28}.

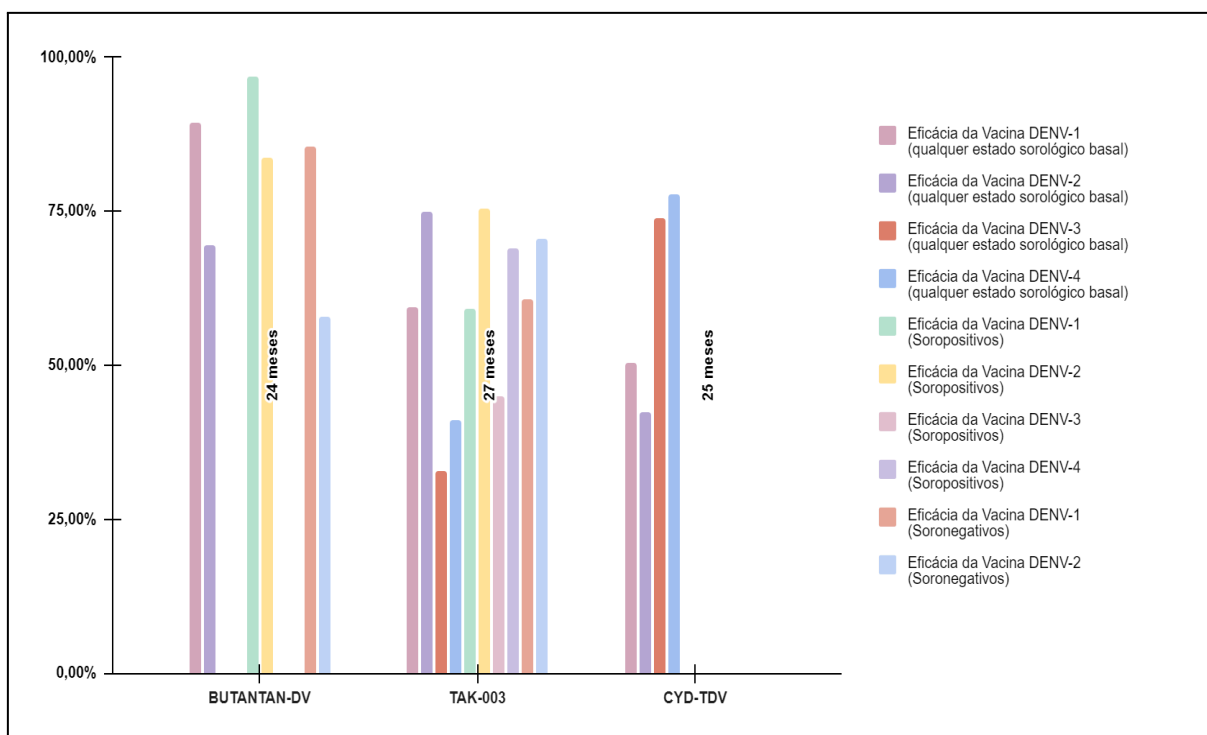
* Soropositivos: participantes que já positivaram para algum dos sorotipos dos vírus da dengue antes da vacinação; Soronegativos: participantes não positivaram para nenhum sorotipo dos vírus da dengue antes da vacinação; Qualquer estado sorológico basal antes da vacinação.

* A vacina CYD-TDV não demonstrou dados de eficácia para hospitalizações por dengue ao longo de aproximadamente 2 anos.

* A vacina BUTANTAN-DV não demonstrou dados de eficácia para as formas mais severas da doença.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Gráfico 2 - Dados de eficácia das vacinas conforme o estado sorológico basal dos participantes e sorotipo de vírus ao longo de aproximadamente 2 anos.



* DEN: Dengue Virologicamente Confirmada; DENV: Vírus da Dengue.

* Os dados foram expressos através das porcentagens de eficácia (IC 95%) para as vacinas TAK-003, CYD-TDV e BUTANTAN-DV ao longo de aproximadamente dois anos^{20,23,28}.

* Soropositivos: participantes que já positivaram para algum dos sorotipos dos vírus da dengue antes da vacinação; Soronegativos: participantes não positivaram para nenhum dos sorotipos dos vírus da dengue antes da vacinação; Qualquer estado sorológico basal antes da vacinação.

* A vacina BUTANTAN-DV não demonstrou dados de eficácia de acordo com o estado sorológico basal dos participantes (soropositivos e soronegativos) e nem para os DENV-3 e DENV-4 ao longo de aproximadamente dois anos.

* A vacina CYD-TDV não demonstrou dados de eficácia de acordo com o estado sorológico dos participantes (soropositivos e soronegativos) relacionado aos tipos de vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4).

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa apresentou dados de estudos publicados na última década sobre eficácia das vacinas da dengue testadas no Brasil para os sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Atualmente, há 2 vacinas tetravalentes, vivas e atenuadas contra a dengue licenciadas e outra vacina em fase experimental. É significativa a importância de avaliar a idade e a exposição prévia ao vírus, pois crianças mais jovens são a população de maior de maior vulnerabilidade onde a dengue é endêmica, apresentando um risco maior de desenvolver as formas mais graves da doença. Baseado nos estudos incluídos nesta revisão, permanece a necessidade de uma vacina para a dengue que ofereça proteção a uma ampla faixa etária, independentemente do estado sorológico basal.

A CYD-TDV da Sanofi Pasteur é uma vacina de três doses contra a dengue derivada do vírus da febre amarela, é licenciada em vários países e é indicada para a faixa etária de 9 a 45 anos de idade²⁸. A vacina TAK-003 do laboratório Takeda, é baseada em um vírus DENV-2 vivo atenuado que fornece a espinha dorsal genética para todos os quatro vírus na vacina²⁰. Há pouco tempo, foi licenciada, na Indonésia, para a população de 6 a 45 anos de idade, na União Europeia para indivíduos a partir de 4 anos, e no Brasil para pessoas entre 4 a 60 anos de idade, independentemente de seu estado sorológico basal²⁸. Outra vacina candidata contra a dengue, viva, atenuada e tetravalente, de dose única, integrada por vírus de vacina que constituem os quatro sorotipos de DENV foi desenvolvida pelo Instituto Butantan. Kallás et al.²⁸ esclarece a resposta da vacina BUTANTAN-DV durante os testes: em um ensaio de fase 2 envolvendo adultos no Brasil, a Butantan-DV provocou respostas imunes nos quatro sorotipos e teve um perfil de efeitos colaterais geralmente aceitáveis, tanto em pessoas sem histórico de exposição à dengue quanto naquelas que tinham histórico de exposição à dengue. Diante das análises conduzidas até agora, demonstraram que uma dose de Butantan-DV foi eficaz em crianças, adolescentes e adultos em uma faixa etária de 2 a 59 anos.²⁸

No gráfico 1 é possível analisar os dados de eficácia das vacinas BUTANTAN-DV, CYD-TDV e TAK-003 para dengue virologicamente confirmada (DEN) segundo o estado sorológico basal dos indivíduos e gravidade da doença^{20,23,28}. A taxa de eficácia da vacina Butantan-DV para dengue virologicamente confirmada independente do estado sorológico basal foi de 79,6% (IC 95%), enquanto para os soropositivos foi de 89,2% (IC 95%) e para os soronegativos 73,6% (IC 95%)²⁸. Já a vacina CYD-TDV apresentou eficácia de 60,8% (IC 95%) para dengue virologicamente confirmada independente do estado sorológico basal, 83,7% (IC 95%) para soropositivos e 43,2% (IC 95%) para soronegativos²³. Os dados de

eficácia da vacina TAK-003 para DEN independente do estado sorológico basal foi de 56,2% (IC 95%), enquanto para soropositivos 60,3% (IC 95%) e soronegativos 45,3% (IC 95%)²⁰. Segundo dados publicados até aproximadamente dois anos após a primeira dose das vacinas, mostram que a BUTANTAN-DV protegeu de forma significativa para dengue virologicamente confirmada independente do estado sorológico basal, porém não apresentou dados de eficácia para febre hemorrágica da dengue (FHD), dengue grave e hospitalizações por dengue.²⁸ Para os soropositivos, as vacinas BUTANTAN-DV e CYD-TDV demonstraram uma elevada eficácia, acima de 80%, e em torno de 60% para a TAK-003^{20,23,28}. Já as vacinas CYD-TDV e TAK-003 demonstraram uma taxa de eficácia abaixo de 50% para o grupo soronegativo na linha de base, não corroborando com resultados satisfatórios para a vacinação contra a dengue^{20,23}. A vacina CYD-TDV, apresentou eficácia para a febre hemorrágica da dengue de 90% (IC 95%) e 91,7% (IC 95%) para dengue grave, já a TAK-003 demonstra uma taxa de 81,2% (IC 95%) e 66,9% (IC 95%) respectivamente, além de 89,2% (IC 95%) para hospitalizações por dengue, ambas as vacinas demonstraram sucesso na proteção contra as formas mais severas da doença^{20,23}.

O gráfico 2 apresenta os dados de porcentagem de eficácia das vacinas BUTANTAN-DV, CYD-TDV e TAK-003 conforme o estado sorológico basal dos participantes e sorotipo de vírus ao longo de aproximadamente dois anos^{20,23,28}. A eficácia da vacina independente do estado sorológico basal para a vacina BUTANTAN-DV em relação ao DENV-1 foi de 89,5% (IC 95%) e 69,6% (IC 95%) para DENV-2, porém não apresentou dados para DENV-3 e DENV-4²⁸. A vacina CYD-TD demonstrou eficácia de 50,3% para DENV-1, 42,3% (IC 95%) para DENV-2, 74% (IC 95%) para DENV-3 e 77,7% (IC 95%) para DENV-4 independente do estado sorológico basal, porém não analisou as taxas de eficácia da vacina para o grupo infectado pelo vírus segundo o estado sorológico basal (soropositivos ou soronegativos)²³. A eficácia da TAK-003 independente do estado sorológico basal para DENV-1 de 59,4% (IC 95%), para DENV-2 foi de 75% (IC 95%), para DENV-3 32,8% (IC 95%) e 41,1% (IC 95%) para DENV-4, não certificando resultados satisfatórios para a vacinação contra a dengue para os últimos 2 sorotipos do vírus²⁰. Para os soropositivos basais, a eficácia da vacina para DENV-1 foi de 96,8% (IC 95%) e para DENV-2 83,7% (IC 95%) em relação à vacina BUTANTAN-DV, porém os dados para DENV-3 e DENV-4 foram inconclusivos²⁸. Para soropositivos, a TAK-003 demonstrou dados de eficácia de 59,1% (IC 95%) para DENV-1 e 75,5% (IC 95%) para DENV-2, 44,9% (IC 95%) para DENV-3 e 69% (IC 95%) para DENV-4²⁰. Em relação aos soronegativos, a eficácia da vacina BUTANTAN-DV para DENV-1 foi de 85,6% (IC 95%) e para DENV-2 57,9% (IC 95%), e

não apresentou dados de eficácia para indivíduos soronegativas infectadas por DENV-3 e DENV-4²⁸. A TAK-003 apresentou eficácia de 60,7% (IC 95%) para DENV-1 e 70,5% (IC 95%) para DENV-2, e nenhum dado para DENV-3 e DENV-4²⁰. Nenhuma das três vacinas analisadas ao longo do período de aproximadamente dois anos demonstrou eficácia para pessoas soronegativas de base infectadas por DENV-3 e DENV-4.

Os dados dos testes de eficácia da vacina CYD-TDV após a primeira dose de reforço para os anos 4 e 6 estudos foram expressados através das taxas de risco relativo (RR) para casos de dengue virologicamente confirmada e dengue virologicamente confirmada hospitalizada e grave para os grupos soropositivos e soronegativos^{25,27}. Durante o ano 4 os dados de risco relativo foram apresentados somente para dengue virologicamente confirmada, hospitalizações por dengue e dengue grave, além disso, foram analisadas em conjunto. O RR para dengue virologicamente confirmada no quarto ano foi de 0,291 (IC 95%) para qualquer estado sorológico basal, para hospitalizações por dengue foi de 0,156 (IC 95%) e 0,179 (IC 95%) para dengue grave, o que demonstrou um menor risco de desenvolver a forma mais severa da dengue durante os 4 anos após a vacinação²⁵. No sexto ano de análise da vacina CYD-TDV os dados de risco relativo foram expostos separadamente para hospitalizações por dengue e dengue grave para soronegativos e soropositivos basais, além do risco relativo para soropositivos em relação aos 4 sorotipos de vírus da dengue. As hospitalizações por dengue apresentaram taxas de 0,197 (IC 95%) para soropositivos e 1,258 (IC 95%) para soronegativos, ou seja, indivíduos que não foram expostos ao vírus previamente à vacina obtiveram um risco maior de serem hospitalizadas por dengue. Para a dengue grave, o risco relativo foi de 0,156 (IC 95%) para soropositivos e 2,413 (IC 95%) para soronegativos, demonstrando um risco de dengue grave duas vezes maior para o grupo que não foi infectado pelo vírus antes de receberem a vacina. Os dados de risco relativo para soropositivos em relação ao DENV-1 foi de 0,191 (IC 95%), 0,176 (IC 95%) para DENV-2, 0,36 (IC 95%) para DENV-3 e 0,49 (IC 95%) para DENV-4, demonstrando que o grupo previamente exposto ao vírus antes da vacinação expressaram baixo risco de desenvolver dengue ao longo dos 6 anos de estudo²⁷.

Os resultados dos testes da vacina CYD-TDV apresentaram uma eficácia de 60,8% para qualquer estado sorológico basal após esquema de três doses da vacinação para crianças acima de 9 anos²³. As eficácias para a febre hemorrágica da dengue e dengue grave foram de 90% (IC 95%) e 91,7% (IC 95%) respectivamente, além disso, destacou-se uma maior eficácia em crianças com estado sorológico basal positivo de 83,7% no período de 25 meses, como mostra o gráfico 1. A vacina CYD-TD demonstrou eficácias modestas de acordo com o tipo

de vírus, para o DENV-1 50,3% (IC 95%), para o DENV-2 75% (IC 95%), para o DENV-3 (IC 95%) 32,8% e DENV-4 41,2% (IC 95%) independente do estado sorológico basal dos participantes, conforme mostra o gráfico 2. É importante destacar que as diferenças de eficácia podem ser explicadas devido à diferença dos níveis de anticorpos e na circulação do sorotipo em cada região²³.

Outra análise dos testes de eficácia da vacina CYD-TDV foi através das taxas de risco relativo (RR) de contrair dengue^{25,27}. A taxa de risco relativo para contrair dengue no quarto ano foi favorável em relação às hospitalizações por dengue e dengue grave independente do estado sorológico basal dos participantes, o que comprovou um menor risco de desenvolver a forma mais severa da dengue durante os 4 anos após a vacinação²⁵. No sexto ano de análise dos testes de eficácia da vacina, as taxas de risco relativo de contrair dengue foram apresentadas separadamente para hospitalizações por dengue e casos graves, e também para os soropositivos em relação aos sorotipos do vírus da dengue. Os dados de risco relativo para soropositivos em relação aos 4 tipos de vírus da dengue foi abaixo de 0.5, demonstrando que indivíduos previamente expostos ao vírus antes da vacinação expressaram baixo risco de contrair dengue ao longo dos 6 anos de estudo ao contrário dos participantes que não foram expostos ao vírus previamente à vacina, que demonstraram um risco maior de serem hospitalizadas por dengue²⁷.

Segundo Hadinegoro et al²⁴., algumas hipóteses explicam o desequilíbrio nos testes de eficácia entre pessoas mais jovens para a CYD-TD: algumas dessas crianças podem ter tido uma resposta imune cruzada de menor qualidade à vacinação, que é propensa a diminuir; esse pode ter sido o caso particularmente entre crianças que eram soronegativas no momento da vacinação e, portanto, mais propensas a serem mais jovens. A primeira infecção subsequente do tipo selvagem (que é tipicamente menos grave) pode ter ocorrido em um cenário imunológico induzido pela vacinação, que é mais análogo a uma infecção secundária (que está associada a um risco aumentado de doença grave). A idade é um fator importante a ser destacado, pois crianças mais novas possuem uma fisiologia vascular menos desenvolvida e respostas imunológicas parcialmente imaturas²⁵.

A eficácia da vacina TAK-003 para aproximadamente 2 anos após a segunda dose relacionada a dengue virológicamente confirmada independente do estado sorológico basal foi de 56,2% (IC 95%), já para soropositivos e soronegativos 60,3% (IC 95%) e 45,3% (IC 95%), respectivamente, como mostra o gráfico 1. De acordo com o tipo de vírus, a eficácia da vacina demonstrou certa satisfação para pessoas infectadas por DENV-1 e DENV-2 independente do estado sorológico basal, com resultados de 59,4% (IC 95%) e 75% (IC 95%), ao contrário dos

infectados por DENV-3 e DENV-4 que apresentaram resultados abaixo de 50%, de 32,8% (IC 95%) e 41,2% (IC 95%) conforme o gráfico 2, além de demonstrar uma elevada eficácia contra as formas mais graves da doença ao longo de aproximadamente 2 anos, como mostra o gráfico 1.

López-Medina²⁰ faz um destaque para a diminuição da eficácia da vacina ano a ano em relação ao tipo DENV-2: a diminuição da eficácia contra DENV-2 é notável. Embora algum declínio na eficácia contra os sorotipos para DENV-2 possa ser intuitivo, a diminuição da eficácia contra DENV-2, que forma a espinha dorsal do TAK-003, foi inesperada. Essa descoberta tem implicações para o campo do desenvolvimento da vacina contra a dengue, pois pode sugerir que uma construção atenuada não quimérica pode não replicar totalmente as décadas de proteção fornecidas pela infecção natural por dengue. Houve um declínio da eficácia para quase todos sorotipos do vírus da dengue durante o terceiro ano dos testes (em torno de 39 meses), mas demonstrou um destaque robusto contra as hospitalizações por dengue e uma notável diminuição na eficácia para soronegativos basais contra DENV-1 e DENV-2²¹. Durante os últimos anos dos testes de eficácia da vacina a proteção de acordo com o sorotipo variou. Para os soropositivos que contraíram DENV-1 foi possível observar um aumento na proteção, de 45,4% (IC 95%) para 59,6% (IC 95%). Para o DENV-3 um grande aumento de 15,2% (IC 95%) para 52,4% (IC 95%), perto de 37%, para quem contraíu DENV-2 a eficácia teve um decréscimo de 72,1% (IC 95%) para 42,6% (IC 95%). Em relação aos soronegativos, para DENV-1 observou-se um aumento de 43%, de 17,2% (IC 95%) para 60,2% (IC 95%) na proteção e para DENV-2 houve um grande decréscimo de 84,9% (IC 95%) para 35,7% (IC 95%)²².

Os dados apresentados durante os 57 meses de avaliação da vacina TAK-003 demonstraram um perfil geral favorável, de 55,7% tanto em participantes que não positivaram para dengue quanto em quem não foi previamente exposto. A ausência de eficácia para soronegativos basais que contraíram DENV-3 e DENV-4 não pode ser avaliada de forma significativa devido às baixas incidências na fase inicial do estudo, da mesma forma ocorre durante os 57 meses de avaliação dos testes, não havendo dados conclusivos relativos a essa subpopulação²². Os dados compartilhados deste estudo possibilitaram avaliar a longo prazo o impacto da vacinação, que parece oferecer uma proteção cruzada induzida por uma infecção pelo vírus da dengue ou pela vacina, pois a eficácia da vacina relativa ao quarto ano de estudos mostram que a maior proteção foi atribuída ao DENV-1, e não ao componente da espinha dorsal do TDV-2 da vacina²¹. Desenvolver uma vacina contra a dengue que seja igualmente eficaz para todos os sorotipos é um desafio, assim como obter dados robustos por

sorotipo antes da licença. A avaliação da eficácia da vacina para casos de hospitalizações por dengue pode ser uma adversidade, visto que a dengue possui uma epidemiologia eventual e natureza errática²².

A vacina BUTANTAN-DV de dose única, que ainda está em licenciamento no Brasil, demonstrou dados positivos durante a avaliação dos testes de eficácia para pessoas entre 2 a 59 anos de idade²⁸. O critério primário de eficácia da vacina foi atendido, com proteção de 79,6% (IC 95%) para dengue virológicamente confirmada, de acordo com o estado sorológico basal dos participantes também demonstrou alta proteção, de 89,2% (IC 95%) para soropositivos e 73,6% (IC 95%) para soronegativos, como mostra o gráfico 1. No gráfico 2 é possível analisar a eficácia da vacina conforme o tipo de vírus, para o DENV-1 a proteção foi perto de 89,5% (IC 95%) e 69,9% (IC 95%) para DENV-2 independente do estado sorológico basal dos indivíduos. Em relação aos soronegativos a eficácia da vacina BUTANTAN-DV para DENV-1 foi de 85,6% (IC 95%) e para DENV-2 57,9% (IC 95%), para soropositivos que contraíram DENV-1 foi de 96,8% (IC 95%) e 83,7% (IC 95%) para DENV-2, porém não apresentou dados de eficácia para pessoas soronegativas e soropositivas infectadas por DENV-3 e DENV-4 ao longo dos 2 anos de acompanhamento. Este estudo não apresentou dados de eficácia para as formas mais severas da doença, como febre hemorrágica da dengue, dengue grave e hospitalizações por dengue²⁸. De acordo o autor Kallás²⁸, uma das limitações do estudo foi que: a ausência de DENV-3 e DENV-4 corresponde à menor circulação desses sorotipos de DENV no Brasil durante o período do estudo. Embora vários sorotipos de DENV circulem e infectam uma ampla gama de populações, DENV-1 e DENV-2 podem ser mais comumente associados à doença e (no caso de DENV-2) a resultados clínicos graves e são os sorotipos contra os quais o estudo da vacina mostrou proteção.

No artigo publicado em 2024²⁸, cerca de metade dos participantes do estudo da BUTANTAN-DV não tinham sido previamente expostos à dengue antes da vacinação, o que permitiu evidências de indicadores sólidos da eficácia e segurança nesta população. Estudos antecedentes da vacina CYD-TDV que baseia-se no vírus da febre amarela revelaram um risco elevado da forma mais severa da doença ao contrário dos indivíduos que não haviam sido infectados por dengue, o que destacou a necessidade dessa população ser incluída nos estudos da vacina. A avaliação dos testes de eficácia da vacina está sendo projetada para mais cinco anos no Brasil, onde a dengue é endêmica, o que permite uma avaliação cuidadosa a longo prazo²⁸. Vacinas de dose única podem ser de grande relevância em relação a uma proteção rápida para surtos de doenças como a dengue, facilitando a aceitação da população em relação à logística, economia e simplificando o acesso à vacinação.

A vacinação pode ser um instrumento de proteção vantajoso em lugares onde a dengue é endêmica, pois as vacinas demonstraram maior taxa de eficácia na população que já havia sido exposta ao vírus, destacando uma vantagem para esse perfil. Durante o mesmo período de acompanhamento das três vacinas analisadas neste estudo, a vacina de dose única demonstrou uma grande proteção em relação ao grupo que foi infectado pelos vírus DENV-1 e DENV-2, com destaque para o DENV-1 que a proteção foi acima de 85% independente do estado sorológico basal dos participantes, comparado as vacinas com doses de reforço, além de proteger em uma grande faixa etária^{20,23,28}. Até 2015 não haviam vacinas da dengue licenciadas no Brasil, reforçando a necessidade dos estudos de eficácia a longo prazo, visto que a dengue é um grande problema de saúde pública no país há muitos anos.

Este estudo apresentou algumas limitações que devem ser consideradas. Nenhum dos estudos incluídos nesta revisão avaliaram a eficácia para o DENV-5. Os testes de eficácia das vacinas CYD-TDV e TAK-003 não foram realizados somente no Brasil, portanto os testes relacionados a estas vacinas foram agrupados junto aos de outros países onde a dengue é endêmica, além disso, as duas vacinas testaram somente em pessoas jovens, não demonstrado dados de eficácia para pessoas adultas. Os estudos analisados nesta revisão integrativa foram realizados em populações de diferentes faixa etárias, podendo ocorrer um viés relacionado à resposta imunológica, comorbidades, aderência aos protocolos e generalização dos dados. Os estudos anteriores aos ensaios clínicos randomizados de fase III, testes de segurança e eficácia das vacinas não foram explorados, como também os artigos que não apresentaram o texto completo.

CONCLUSÃO:

Esta revisão revelou que a vacinação pode ser uma medida preventiva para os casos de dengue no Brasil, apesar da diminuição da eficácia da vacina a longo prazo para alguns sorotipos do vírus. Apesar do licenciamento das vacinas, os estudos sinalizaram uma grande necessidade de avaliar a faixa etária e a exposição prévia ao vírus visto que são fatores críticos relacionados à vacinação. O negacionismo referente à vacinação tornou-se um desafio na expansão da vacinação devido à falta de conhecimento da população, expansão de notícias falsas e desconfiança dos sistemas de saúde, o que destaca uma grande necessidade de avaliação de estudos que confrontam esses diálogos.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS:

1. Meira MC, Nihei O, Moschini LE, Arcoverde MA, Britto A, Sobrinho RA, *et al.* Influence of the weather on the occurrence of dengue in a triple-border brazilian municipality. *Cogit. Enferm.* 2021, v26:e76974.
2. Mustafa MS, Rastogi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *MJAFI*. Volume 71, Issue 1, January 2015, Pages 67-70.
3. Barcellos C, Matos V, Lana RM, Lowe R. Climate change, thermal anomalies, and the recent progression of dengue in Brazil. *Sci Rep* 14, 5948 (2024).
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Volume 55, n. 11, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/e-dicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-11.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2024.
5. Lowe R, Lee S, Martins Lana R, Torres Codeço C, Castro MC, Pascual M et al. Emerging arboviruses in the urbanized Amazon rainforest *BMJ* 2020; 371 :m4385.
6. Lowe R, Lee S, M’OReilly K, Brady JO, Bastos L, Carrasco-Escobar G. Combined effects of hydrometeorological hazards and urbanization on dengue risk in Brazil: a spatiotemporal modeling study. *The Lancet - Planetary Health*. Volume 5, ISSUE 4, e209-e219, April 2021.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Combate à dengue: entenda o que é e o que faz o Centro de Operações de Emergência de Saúde Pública. Portal Gov.br, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-com-ciencia/noticias/2024/fevereiro/combate-a-dengue-entenda-o-que-e-e-o-que-faz-o-centro-de-operacoes-de-emergencia-de-saude-publica>>. Acesso em: 15 ago. 2024.

8. Moraes B, Souza E, Sodré GR, Ferreira D, Ribeiro JB. Sazonalidade nas notificações de dengue das capitais da Amazônia e os impactos do El Niño/La Niña. *Comunicação Breve. Cad. Saúde Pública* 35 (9). 2019.
9. Xu C, Xu J, Wang L. Long-term effects of climate factors on dengue fever over a 40-year period. *BMC Public Health* 24, 1451 (2024).
10. Instituto Nacional de Meteorologia (INMET). El Niño: saiba como foi a atuação do fenômeno no Brasil. Abril, 2024. Available from: INMET. MS. URL: <https://portal.inmet.gov.br/noticias/el-ni%C3%B1o-saiba-como-foi-a-atua%C3%A7%C3%A3o-do-fen%C3%B4meno-no-brasil>
11. Stewart Ibarra AM, Ryan SJ, Beltrán E, Mejía R, Silva M, Muñoz A. Dengue vector Dynamics (*Aedes aegypti*) influenced by climate and social factors in Ecuador: implications for targeted control. *PLoS One*. 2013 Nov 12;8(11):e78263.
12. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Epidemiological alert: increase in dengue cases in the region of the Americas - 16 February 2024. Pan American Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-increase-dengue-cases-region-americas-16-february-2024>. Acesso em: 14 jul. 2024.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disease Outbreak News: Dengue - Global Situation, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518>. Acesso em: 15 ago. 2024.
14. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Pesquisadores da UFSC estudam como a biologia do Aedes pode ajudar no combate à dengue. Notícias da UFSC, 2023. Disponível em: <https://noticias.ufsc.br/2023/03/pesquisadores-da-ufsc-estudam-como-a-biologia-do-aedes-pode-ajudar-no-combate-a-dengue/>. Acesso em: 14 ago. 2024.

15. INSTITUTO BUTANTAN. Vírus da dengue tem 4 sorotipos e quase 20 genótipos: vacina do Butantan deve fornecer proteção global. Instituto Butantan, 2023. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/virus-da-dengue-tem-4-sorotipos-e-quase-20-genotipos--vacina-do-butantan-deve-fornecer-protecao-global#:~:text=A%20complexidade%20do%20v%C3%ADrus%20foi,mostrou%20efic%C3%A1cia%20de%20quase%2080%25&text=O%20v%C3%ADrus%20da%20dengue%20%C3%A9,varia%C3%A7%C3%B5es%20gen%C3%A9ticas%2C%20totalizando%2017%20gen%C3%B3tipos>>.

Acesso em: 13 ago. 2024.

16. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. BiblioMangue: Como proceder com a devolução. Fundação Oswaldo Cruz, 2023. Disponível em: <<https://www.fiocruz.br/bibmang/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=87&sid=106>>. Acesso em: 15 ago. 2024.

17. EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. Combate à dengue: a esperança que une prevenção e vacinação. Portal Gov.br, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/combate-a-dengue-a-esperanca-que-une-prevencao-e-vacinacao>>. Acesso em: 14 ago. 2024.

18. Biswal S, Reynales H, Llorens-Saez X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2019;381:2009-2019.

19. Biswal S, Borja-Tabora C, Vargas LM, Velásquez H, Alera MT, Sierra et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. Volume 395, Issue 10234, 2–8 May 2020, Pages 1423-1433.

20. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. *J Infect Dis*. 2022 May 1; 225(9): 1521–1532.

21. Rivera L, Biswal S, Saez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*. 2022 Jul 1; 75(1): 107–117.
22. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Global Health* Volume 12, ISSUE 2, e257-e270.
23. Villar L, Dayan G, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med* 2015;372:113-123.
24. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015;373:1195-1206.
25. Dayan G, Langevin E, Gilbert P, Wu Y, Moodie Z, Forrat R, et al. Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed dengue disease by baseline dengue serostatus. *Vaccine*. Volume 38, Issue 19, 23 April 2020, Pages 3531-3536.
26. Arredondo-García JL, Hadinegoro SR, Reynales H, Chua MN, Rivera MD, Chotpitayasunondh T, et al. Four-year safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America. *Clinical Microbiology and Infection* Volume 24, ISSUE 7, P755-763, July 2018.
27. Forrat R, Dayan G, DiazGranados C, Bonaparte M, Laot T, Capeding MR, et al. Analysis of Hospitalized and Severe Dengue Cases Over the 6 years of Follow-up of the Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) Efficacy Trials in Asia and Latin America. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15; 73(6): 1003–1012.

28. Kallás E, Cintra M, Moreira J, Patiño E, Brafa PE, Tenório J, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med* 2024;390:397-408.