

DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps24.c13>**EVIDÊNCIAS DA VACINA CONTRA DENGUE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA****EVIDENCE OF THE DENGUE VACCINE: AN INTEGRATIVE REVIEW****NATALY MARIA BEZERRA DE LUNA**

Graduanda em Medicina pela AFYA Faculdade Ciências Médicas da Paraíba

**VICTÓRIA CARVALHO TAVARES EMÍDIO**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança da Paraíba

**CAIO HENRIQUE SANTOS COSTA**

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança da Paraíba

**MARCOS TALMA GUEDES SOUTO QUIRINO**

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança da Paraíba

**LUIZ HENRIQUE GEMIR NOGUEIRA**

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança da Paraíba

**TATIANE RAIRENE DE MORAES COSTA**

Graduanda em Medicina pela AFYA Faculdade Ciências Médicas da Paraíba

**MARIA VITÓRIA FERREIRA DA COSTA**

Graduanda em Medicina pela AFYA Faculdade Ciências Médicas da Paraíba

**ANA KATARINA MIRANDA DE ANDRADE**

Graduanda em Medicina pela Universidade Potiguar do Rio Grande do Norte

**DANIEL GALDINO DE ARAÚJO PEREIRA**

Graduando em Medicina pela AFYA Faculdade Ciências Médicas da Paraíba

**VALTER INÁCIO DE PAIVA**

Médico Urologista pela Universidade Federal da Paraíba

**RESUMO**

**Objetivo:** Analisar as evidências da vacina contra dengue. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, de natureza descritiva e explicativa. Para conduzir o estudo, definiu-se a seguinte questão norteadora: “Quais as evidências da vacina contra a dengue no período de 2019 a 2024?”. A busca na literatura foi realizada utilizando bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS). Os critérios seletivos de inclusão e de exclusão foram determinados pela fundamentação temática da pesquisa, e para investigação, permaneceram artigos em inglês

e português; publicados a partir do ano de 2019 a 2024. **Resultados e Discussão:** O desenvolvimento de uma vacina contra a dengue cursou com diversos impasses, dentre eles, os desafios foram a falta de um modelo animal adequado e o pouco conhecimento dos correlatos, além da interação entre os quatro sorotipos. Dessa maneira, questões relacionadas à segurança e eficácia em longo prazo devem ser respondidas, especialmente aquelas relativas à possibilidade de um quadro clínico mais grave de dengue, particularmente em indivíduos vacinados que não apresentam resposta imune ao DENV-2. A Dengvaxia (CYD-TDV) é uma vacina tetravalente recombinante, viva e atenuada para a prevenção da dengue causada pelo DENV1-4 em indivíduos com idade entre 9 e 45 anos com dengue previamente confirmado laboratorialmente. **Considerações Finais:** Eventos adversos significativos podem ser desencadeados pela vacina, especialmente dengue grave, uma vez que a vacina age em um sorotipo, quando é desejável uma eficácia global para todos os sorotipos. Os resultados promissores do candidato à vacina TV003/TV005, especialmente suas altas taxas de soroconversão para DENV-1, DENV-3 e DENV-4.

**Palavras-chave:** aedes aegypti; dengue; vacinas.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the evidence of the dengue vaccine. **Methodology:** This is an integrative bibliographic research, of a descriptive and explanatory nature. To conduct the study, the following guiding question was defined: "What are the evidences of the dengue vaccine from 2019 to 2024?". The literature search was carried out using databases available in the Virtual Health Library (BVS): Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), and Spanish Bibliographic Index of Health Sciences (IBECS). The inclusion and exclusion criteria were determined by the thematic foundation of the research, and for investigation, articles in English and Portuguese published from 2019 to 2024 were considered. **Results and Discussion:** The development of a dengue vaccine faced various challenges, including the lack of an adequate animal model and limited knowledge of correlates, as well as the interaction between the four serotypes. Therefore, questions related to long-term safety and efficacy need to be addressed, especially those concerning the possibility of a more severe clinical presentation of dengue, particularly in vaccinated individuals who do not show an immune response to DENV-2. Dengvaxia (CYD-TDV) is a tetravalent, live-attenuated recombinant vaccine for the prevention of dengue caused by DENV1-4 in individuals aged 9 to 45 years with laboratory-confirmed previous dengue infection. **Final Considerations:** Significant adverse events can be triggered by the vaccine, especially severe dengue, since the vaccine acts on one serotype when global efficacy for all serotypes is desirable. The promising results of the TV003/TV005 vaccine candidate, particularly its high seroconversion rates for DENV-1, DENV-3, and DENV-4, highlight its potential.

**Keywords:** Aedes aegypti; dengue; vaccines.

## 1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença febril causada por um flavivírus transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti*. Existem quatro tipos de vírus da dengue (DENV) (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), todos capazes de induzir doença grave. A probabilidade

de desenvolvimento de dengue grave é maior entre indivíduos que são infectados uma segunda vez por um tipo de DENV diferente da primeira infecção. Desse modo, a doença grave ocorre principalmente entre indivíduos em áreas onde vários tipos de DENV circulam simultaneamente. A infecção por DENV fornece proteção a longo prazo contra a doença causada pela reinfecção com esse tipo específico. No entanto, a infecção fornece apenas proteção cruzada de curta duração para os outros três tipos de DENV (Thomas *et al.*, 2024).

Os mosquitos *Aedes aegypti* estão presentes em todos os países da América do Sul, exceto no Chile. A circulação hiperendêmica dos quatro tipos de DENV está presente no norte do continente desde que a reintrodução do sorotipo 3 do DENV foi detectada no Brasil e na Venezuela em 2000. Observou-se transmissão de baixo nível durante todo o ano, mas a maioria dos casos segue um padrão epidêmico; no Brasil, o pico de transmissão da dengue ocorre entre fevereiro e maio (Thomas, Rothman, 2024).

O manejo da dengue sofreu algumas alterações ao longo dos anos, sendo importante analisar essas, bem como as formas de prevenção. Apesar dos desafios existentes para uma vacina ideal contra a dengue, o desenvolvimento de vacinas candidatas contra a dengue progrediu na última década e algumas delas entraram em ensaios clínicos em áreas endêmicas e não endêmicas. Esta estratégia foi explorada com sucesso pela primeira vez pelo Laboratório de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), Institutos Nacionais de Saúde (NIH), (Khetarpal, Khanna, 2016)

Dessa maneira, o objetivo do presente artigo é analisar as evidências da vacina contra dengue e suas mudanças no manejo clínico da dengue ao longo dos anos e explorar as estratégias de prevenção, incluindo campanhas de controle do vetor, vacinas e medidas de saúde pública.

Nesse sentido, a relevância do tema se pauta na grande relevância da arbovirose para a saúde pública na América do Sul, causando alta morbidade e mortalidade. Além de promover a compreensão da epidemiologia e dinâmica de transmissão para o desenvolvimento estratégias eficazes de controle e prevenção.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, de natureza descritiva e explicativa. A revisão integrativa possibilita a incorporação das evidências na prática clínica. Tendo com finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisas acerca de

determinados temas ou questões, de maneira sistemática e ordenada, fornecendo um maior aprofundamento do tema buscado (Mendes, *et al.*, 2008).

Para conduzir o estudo, definiu-se a seguinte questão norteadora: “Quais as evidências da vacina contra a dengue no período de 2019 a 2024?”. A busca na literatura foi realizada por meio do levantamento das produções científicas, utilizando bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS). Foram consideradas apenas publicações na forma de artigos científicos, conforme preconiza as regras de elaboração de revisões integrativas.

Os critérios seletivos de inclusão e de exclusão foram determinados pela fundamentação temática da pesquisa, e para investigação, permaneceram artigos em inglês e português; publicados a partir do ano de 2019 a 2024 (período de 6 anos). Além da limitação de intervalo de tempo, foram excluídas dissertações, estudo comparativo prospectivo e artigos que não possuíam relação com o tema proposto.

Foi utilizada a seguinte combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) na Scielo (Scientific Electronic Library Online): Dengue; *Aedes aegypti*; Vacinas; Prevenção Primária; Tratamento. Também se empregou os operadores booleanos OR e AND para realizar combinações entre os descritores.

De acordo com as Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS n.º 466/12. A presente revisão integrativa não necessita de submissão ao Comitê de ética em Pesquisa (CEP), uma vez que não envolve pesquisa com seres humanos.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O desenvolvimento de uma vacina contra a dengue cursou com diversos impasses, dentre eles, os desafios foram a falta de um modelo animal adequado e o pouco conhecimento dos correlatos, além da interação entre os quatro sorotipos. A formação de vacinas também tem encontrado problemas conceituais desde o seu início, incluindo a biologia dos vírus que a causam, processos de proteção imunológica e patogênese, transmissão e epidemiologia. Em 2020 duas vacinas vivas atenuadas contra a dengue estavam na fase 3 de testes. A vacina viva atenuada contra a dengue desenvolvida pela Takeda, a vacina DENVax a qual consiste em um DENV-2 atenuado (DEN2-PDK-53). A

diferença da Dengvaxia, portanto, é a presença de proteínas não estruturais devido à espinha dorsal DENV2 (Wilder-Smith, 2020).

A Dengvaxia (CYD-TDV) é uma vacina tetravalente recombinante, viva e atenuada contra a dengue desenvolvida pela Sanofi Pasteur licenciada para uso clínico em 2015 e recentemente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para a prevenção da dengue causada pelo DENV1-4 em indivíduos com idade entre 9 e 45 anos com dengue previamente confirmado laboratorialmente e residentes em áreas endêmicas (Kariyawasam, 2023).

Além disso, em regiões endêmicas, o estabelecimento de uma resposta protetora de anticorpos contra a infecção é adquirido por meio da exposição viral recorrente. Após ser infectado por um dos quatro sorotipos do DENV, o paciente pode estar infectado com qualquer um dos outros sorotipos. No entanto, os indivíduos infectados provavelmente não manifestam os sintomas clínicos como consequência da proteção cruzada (Norshidah, Vignesh, Lai, 2021).

No estudo de Kariyawasam foi avaliado em dois ensaios clínicos de Fase 3 na Ásia e América Latina envolvendo mais de 35.000 crianças em idade escolar entre as idades de 2 e 16 anos usando uma série de três doses. Os participantes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber a vacina ou placebo usando um bloco de permutação. Os desfechos primários incluíram o tempo desde a inclusão no estudo até o início dos sintomas da dengue confirmado laboratorialmente, independentemente da gravidade (Kariyawasam, 2023).

A vacina ideal contra a dengue deve provocar uma resposta multitépica semelhante à de pessoas que vivem em áreas endêmicas, auxiliada por exposição persistente e talvez reinfeção sintomática ou assintomática. Uma elaboração explícita sobre fatores que influenciam as respostas vacinais, como o ambiente pré-vacinal, bem como os desafios significativos que enfrentam o desenvolvimento de uma vacina protetora contra a dengue, como a presença de múltiplos sorotipos e a reatividade cruzada com outros flavivírus, também têm sido discutidos para aumentar a busca de vacina confiável contra a dengue. Assim, o estudo de Norshidah, Vignesh, Lai conclui que as principais barreiras para o desenvolvimento de vacinas contra a dengue incluem a falta de uma investigação mecanicista adequada na patogênese, o que denota concordância com a análise dos ensaios clínicos de Kariyawasam (Norshidah, Vignesh, Lai, 2021).

Nesse sentido, os resultados de uma metanálise mostraram baixa eficácia da vacina contra a dengue sintomática, especialmente contra os sorotipos 1 e 2, ou seja, um impacto limitado do uso da vacina CYD-TDV como estratégia de prevenção primária da doença. Dessa

maneira, questões relacionadas à segurança e eficácia em longo prazo devem ser respondidas, especialmente aquelas relativas à possibilidade de um quadro clínico mais grave de dengue, particularmente em indivíduos vacinados que não apresentam resposta imune ao DENV-2, mas que produzem anticorpos contra esse sorotipo (Da Silveira, Tura, Santos, 2019).

Outra vacina candidata contra a dengue é a TV003/TV005, uma vacina viva atenuada tetravalente contra a dengue que foi desenvolvida. Esta vacina envolve as diferentes vacinas candidatas monovalentes. Nesse viés, o ensaio clínico randomizado, duplo-cego com diferentes vacinas candidatas monovalentes foram combinadas em cinco misturas tetravalentes diferentes e foram avaliadas em 113 adultos sem experiência com flavivírus. Este estudo descobriu que não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos entre as vacinas e os que receberam placebo, além da erupção cutânea. As taxas de seroconversão foram elevadas para os sorotipos DENV-1, DENV-3 e DENV-4 (85-100%), mas baixas para DENV-2, em torno de 50% (Harapan, 2020).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise minuciosa dos artigos mais recentes a respeito das evidências da vacina contra a dengue apontaram que eventos adversos significativos podem ser desencadeados pela vacina, especialmente dengue grave, uma vez que a vacina age em um sorotipo, quando é desejável uma eficácia global para todos os sorotipos. Ademais, há uma clara necessidade de um maior número de estudos sobre essa temática.

Dessa forma, pesquisas futuras devem focar na eficácia a longo prazo, perfis de segurança e no desenvolvimento de vacinas que ofereçam proteção ampla contra todos os sorotipos de dengue.

Os resultados promissores do candidato à vacina TV003/TV005, especialmente suas altas taxas de seroconversão para DENV-1, DENV-3 e DENV-4 e seu perfil de segurança aceitável, destacam o potencial para um maior desenvolvimento e otimização.

#### REFERÊNCIAS

DA SILVEIRA, L. T.; TURA, B.; SANTOS, M. Systematic review of dengue vaccine efficacy. **BMC infectious diseases**, v. 19, p. 1-8, 2019.

HARAPAN, H. *et al.* Dengue: a minireview. **Viruses**, v. 12, n. 8, p. 829, 2020.

KARIYAWASAM, R. *et al.* A dengue vaccine whirlwind update. **Therapeutic Advances in**

**Infectious Disease**, v. 10, p. 20499361231167274, 2023.

KHETARPAL, N.; KHANNA, I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. **Journal of immunology research**, v. 2016, n. 1, p. 6803098, 2016.

MENDES, K. *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto – Enfermagem**, 2008; 17(4): 758–764.

NORSHIDAH, H.; VIGNESH, R.; LAI, N. Updates on dengue vaccine and antiviral: where are we heading?. **Molecules**, v. 26, n. 22, p. 6768, 2021.

THOMAS, S. *et al.* Infecção pelo vírus da dengue: prevenção e tratamento. **UpToDate**. 2024.

THOMAS, S., ROTHMAN, A. Infecção pelo vírus da dengue: epidemiologia. **UpToDate**. 2024.

WILDER-SMITH, A. Dengue vaccine development: status and future. **Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz**, v. 63, n. 1, p. 40, 2020.