

EFICÁCIA DAS VACINAS CONTRA DENGUE NA PREVENÇÃO DA DOENÇA EM CRIANÇAS

Lorena Rocha Cardoso Viana, Ana Cláudia Dias Malta, Joice Rodrigues Rachid Amin, Rodrigo Braga Pacheco, Welton Gomes de Paula.

REVISÃO

RESUMO

Introdução: A dengue, doença viral transmitida pelo mosquito Aedes, representa um desafio crescente para a saúde pública global. Com a disseminação dos vetores em novas regiões e a alta incidência, o desenvolvimento de vacinas eficazes, como Dengvaxia (CYD-TDV) e QDENGGA® (TAK-003), é crucial para proteger principalmente as crianças, que são as mais afetadas. **Objetivo:** Analisar as principais vacinas contra dengue no mercado brasileiro e sua eficácia na redução da doença em crianças. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa utilizando as bases de dados Pubmed, Scielo e Cochrane. Foram selecionados 12 artigos de um total de 61. Os critérios de inclusão artigos entre 2020 e 2024 e os critérios de exclusão textos pagos. **Resultados:** A análise revelou que ambas as vacinas demonstram eficácia significativa na redução da dengue sintomática. A CYD-TDV, licenciada em 2015, apresenta riscos de dengue grave em indivíduos não previamente expostos ao vírus, devido à Amplificação Dependente de Anticorpos (ADE). A TAK-003 mostrou alta eficácia em diversas faixas etárias e boa tolerância, sendo recomendada para a população sem necessidade de exposição prévia. **Conclusão:** A comparação entre Dengvaxia e QDENGGA evidencia que, apesar de ambas serem eficazes, a TAK-003 se destaca por sua segurança e eficácia em indivíduos sem exposição prévia ao vírus. O acompanhamento contínuo da eficácia e a necessidade de doses de reforço são essenciais para otimizar as estratégias de vacinação contra a dengue no Brasil.

Palavras-chave: Dengue, Vacinas, Eficácia.

EFFICACY OF DENGUE VACCINES IN PREVENTING THE DISEASE IN CHILDREN

ABSTRACT

Introduction: Dengue, a viral disease transmitted by Aedes mosquitoes, poses an increasing challenge to global public health. With the spread of vectors into new regions and the rising incidence of cases, the development of effective vaccines, such as Dengvaxia (CYD-TDV) and QDENGGA® (TAK-003), is crucial, especially for children, who are the most affected. **Objective:** To analyze the main vaccines against dengue available in the Brazilian market and assess their efficacy in reducing the disease burden in children. **Methodology:** An integrative review was conducted using the PubMed, Scielo, and Cochrane databases. A total of 12 articles were selected from an initial pool of 61. Inclusion criteria involved articles published between 2020 and 2024, while paid texts were excluded. **Results:** The analysis indicated that both vaccines demonstrate significant efficacy in reducing symptomatic dengue cases. CYD-TDV, licensed in 2015, poses a risk of severe dengue in individuals who have not previously been exposed to the virus due to Antibody-Dependent Enhancement (ADE). TAK-003 exhibited high efficacy across various age groups and demonstrated good tolerance, being recommended for populations without the need for prior exposure. **Conclusion:** A comparison between Dengvaxia and QDENGGA shows that, while both are effective, TAK-003 stands out for its safety and efficacy in individuals without prior viral exposure. Continuous monitoring of efficacy and the potential need for booster doses remain essential for optimizing vaccination strategies against dengue in Brazil.

Keywords: Dengue, Vaccines, Efficacy.

Instituição afiliada – Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

Dados da publicação: Artigo publicado em Outubro de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.253>

Autor correspondente: Lorena Rocha Cardoso Viana

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A dengue, uma doença viral transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, representa historicamente um desafio para a saúde global, devido à sua ampla prevalência e impacto na saúde pública^{1,2}. Com o aumento da disseminação dos vetores para além das regiões tropicais e subtropicais, a ameaça da dengue está se tornando cada vez mais proeminente, afetando populações em áreas antes consideradas fora de risco³.

O desenvolvimento de uma vacina contra a dengue emergiu como uma estratégia crucial para desacelerar a propagação da doença e reduzir sua incidência, particularmente em crianças, que representam uma parcela significativa da população afetada⁴. No entanto, os esforços para desenvolver vacinas eficazes contra a dengue enfrentam desafios complexos, como a complexidade da patologia e o fenômeno da Amplificação Dependente de Anticorpos (ADE)^{3,5,6}.

Neste contexto, explorar e comparar a eficácia das diferentes vacinas disponíveis, como a Dengvaxia (CYD-TDV) e a QDENGAR[®] (TAK-003), pode orientar estratégias de vacinação eficazes e informadas pela ciência para reduzir a incidência da dengue em crianças e em toda a população^{4,7}.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio da base de dados Pubmed, Scielo e Cochrane. Os descritores em saúde presentes no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) utilizados foram “Vacinas contra Dengue”, “Criança”, “Eficácia de Vacinas” e seus termos associados disponíveis no site Medical Subjects Headings (MeSH). Os critérios de inclusão artigos entre 2020 e 2024 e os critérios de exclusão textos pagos. Foram encontrados 61 artigos e selecionados¹², após triagem mediante análise de título, resumo e leitura completa.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

3.1 DENGUE

A dengue, uma doença transmitida pela picada de mosquitos fêmeas do gênero *Aedes*, é causada pelo vírus da dengue (DENV), um vírus de RNA de fita simples pertencente à família Flaviviridae e ao gênero Flavivirus^{2,8}. Estimativas indicam

aproximadamente 390 milhões de infecções pelo DENV anualmente, com cerca de 3,9 bilhões de pessoas vivendo em áreas de risco, sendo uma doença endêmica em mais de 100 países^{2,6,8}.

A dengue é reconhecida como uma das doenças transmitidas por vetores artrópodes mais prevalentes, afetando significativamente a saúde pública em regiões tropicais e subtropicais. Além disso, a doença se expande rapidamente a cada ano devido a diversos fatores, incluindo mudanças climáticas, desmatamento, urbanização descontrolada e surgimento de mosquitos resistentes a inseticidas comuns⁶. Como resultado, ocorreram diversos surtos, com casos crescentes, como o ano de 2019 registrando o maior número de casos da doença⁷.

Estimativas recentes sugerem que dos 390 milhões de casos de dengue a cada ano, somente 100 milhões de casos são sintomáticos³. Dessa forma, a incidência real da doença pode ser significativamente subnotificada devido à ocorrência de infecções assintomáticas e à apresentação clínica atípica. Apesar de nas últimas duas décadas, o número de casos notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS) aumentar oito vezes, houveram aparentes reduções na notificação da dengue durante a pandemia de COVID-19. E novamente foi observada, em 2022, uma tendência de aumento, destacando a necessidade contínua de vigilância e controle eficazes da doença³.

Os quatro sorotipos de DENV que co-circulam entre humanos globalmente, contribuem para a variabilidade clínica da dengue, que vai desde casos assintomáticos, febre leve, até formas graves como febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue com taxas de mortalidade superiores a 20% na ausência de tratamento adequado^{2,6,8}. As complicações como hemorragia interna, extravasamento plasmático, plaquetopenia (< 50.000) e choque, que configuram a fase crítica, são mais comuns nas crianças, quando comparadas aos adultos^{6,8}.

3.2 DESAFIOS PARA DESENVOLVIMENTO DA VACINA: TEORIA DA AMPLIFICAÇÃO DEPENDENTE DE ANTICORPOS (ADE)

Um dos principais obstáculos para o desenvolvimento da vacina contra a dengue é ADE, um fenômeno em que os anticorpos produzidos durante uma infecção anterior por um sorotipo diferente de dengue podem, em vez de neutralizar, facilitar a entrada do vírus nas células, aumentando assim a gravidade da infecção^{5,6}.

Estudos indicam que após uma infecção inicial por dengue, os anticorpos preexistentes podem não neutralizar efetivamente um segundo sorotipo viral e atuar como anticorpos facilitadores. Isso ocorre porque os vírus utilizam a porção Fc dos anticorpos ligados ao envelope para se ligarem aos receptores Fcγ nas células imunes, o que facilita sua entrada e replicação e desencadeia uma resposta imunológica que pode resultar em complicações graves, como vazamento vascular e hemorragia, características da dengue grave².

Estima-se que infecções secundárias por dengue sejam responsáveis por 90-95% dos casos de dengue grave, evidenciando o papel crucial da ADE nesse contexto. Portanto, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a dengue requer um equilíbrio delicado, garantindo proteção contra todos os sorotipos sem desencadear uma resposta imunológica que possa amplificar a gravidade da doença em infecções subsequentes⁵.

3.3 VACINA DENGVAIXIA (CYD-TDV)

A vacina CYD-TDV, desenvolvida pela Sanofi Pasteur, na França, e licenciada para uso clínico em 2015, representou um avanço significativo na prevenção da dengue. Baseada na estrutura do vírus da febre amarela (FA) (YFV-17D), a CYD-TDV é uma vacina tetravalente recombinante, viva e atenuada, que substitui as proteínas da pré-membrana e do envelope do vírus da FA, por proteínas dos sorotipos 1-4 do vírus da dengue (DENV1-4). Essa abordagem inovadora permite, a princípio, induzir uma resposta imune contra todos os quatro sorotipos do vírus da dengue, representando um passo importante na redução da incidência da doença na população pediátrica^{1,8}.

Embora a maioria dos ensaios clínicos de fase III para avaliar a eficácia de CYD-TDV tenha sido realizada na população pediátrica, um ensaio clínico randomizado de fase III na Austrália em adultos saudáveis mostrou que, embora indivíduos não expostos previamente ao vírus tenham desenvolvido anticorpos neutralizantes contra todos os quatro sorotipos de DENV, os únicos anticorpos neutralizantes específicos do sorotipo produzidos foram contra DENV-4. Por outro lado, os sorotipos DENV 1-3 foram neutralizados por anticorpos de reação cruzada, evidenciando a predominância imunológica do componente DENV-4 da vacina.

Estudos demonstraram que a vacina oferece proteção por até seis anos em crianças previamente expostas ao vírus. Todavia, indivíduos sem exposição prévia ao

vírus natural que foram imunizados pela vacina enfrentam maiores riscos de dengue grave devido ao fenômeno da ADE^{1,2,4,8}.

3.4 VACINA QDENGAR[®] (TAK-003)

A aprovação da vacina TAK-003 baseia-se em resultados de dezenove estudos das Fases 1, 2 e 3, envolvendo mais de 28.000 crianças e adultos, com um acompanhamento clínico de até quatro anos e meio. A TAK-003 é uma vacina tetravalente viva atenuada contra a dengue, composta por quatro cepas do vírus da dengue (DENV) baseadas na estrutura do DENV-2^{2,7}. Após um ano da administração da série primária da vacina, realizada nos meses 0 e 3, foi observada uma eficácia geral de 80,2% contra a dengue virologicamente confirmada³. Após 18 meses, a eficácia global da vacina foi de 73,3%, com variação de eficácia por sorotipo do vírus da dengue. Além disso, a análise dos desfechos secundários mostrou uma eficácia de 90,4% contra a dengue hospitalizada e 85,9% contra a dengue grave^{2,9}. Após 4,5 anos da segunda dose, a eficácia cumulativa da vacina foi de 61,2% contra a dengue confirmada virologicamente e 84,1% contra a dengue hospitalizada com confirmação virológica³.

A vacina TAK-003 foi bem tolerada em receptores de 4 a 60 anos, independentemente da idade, sexo ou status sorológico inicial da dengue, sem identificação de riscos de segurança significativos^{1,7}. Em termos de imunogenicidade, uma meta-análise demonstrou que a vacina foi eficaz contra os quatro sorotipos de dengue, independentemente do status sorológico inicial da doença¹. No entanto, a eficácia da vacina variou de acordo com o sorotipo, indicando a importância de um acompanhamento contínuo para avaliar sua eficácia a longo prazo^{1,9}. Os indivíduos que receberam a vacina relataram efeitos colaterais comuns, como febre leve a moderada, erupção cutânea, dor de cabeça e mialgia, que ocorreram dentro de 12 dias após a primeira dose. Não houve registro de mortes relacionadas à vacinação^{1,7}.

3.5 COMPARAÇÃO ENTRE A VACINA DENGVAXIA (CYD-TDV) E A VACINA QDENGAR[®] (TAK-003)

Em termos de imunogenicidade, uma meta-análise revelou que tanto os indivíduos soropositivos que receberam CYD-TDV quanto aqueles que receberam a TAK-003 demonstraram respostas imunológicas superiores em comparação com os

soronegativos, mostrando-se imunogênicos contra os quatro sorotipos de dengue, independentemente do status sorológico inicial¹. No entanto, variações na duração da imunidade protetora entre essas vacinas apontam para a necessidade de doses de reforço ou calendários alternativos para manter uma proteção sustentada contra a dengue^{1,8}.

Quanto à segurança, estudos indicam que tanto o CYD-TDV quanto a TAK-003 não apresentaram preocupações significativas de segurança entre crianças com exposição prévia à dengue. Indivíduos soropositivos que receberam essas vacinas demonstraram melhor tolerância em comparação com os soronegativos, com menos efeitos adversos ou mais leves observados no primeiro grupo¹. A análise de segurança integrada da TAK-003, envolvendo cinco ensaios clínicos em crianças de 4 a 60 anos, mostrou que foi bem tolerada independentemente da idade, sexo ou status sorológico inicial da dengue, sem identificação de riscos de segurança significativos⁷.

Considerando que o CYD-TDV não é recomendado para uso em populações com soroprevalência inferior a 50% e possui menor eficácia contra DENV2, o TAK-003 demonstrou eficácia contra a dengue confirmada virologicamente, sendo a mais indicada. Essas características ressaltam o potencial da TAK-003 para mudar a prevenção e o tratamento global da infecção por DENV, sendo uma opção viável independentemente do status sorológico^{7,8}.

3.6 RECOMENDAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

O Brasil tornou-se o primeiro país do mundo a disponibilizar a vacina contra a dengue no sistema público de saúde. O Ministério da Saúde incorporou a vacina em dezembro de 2023, após uma análise rápida e criteriosa realizada pela Conitec (Comissão Nacional de Incorporações de Tecnologias no SUS), que recomendou a sua inclusão. De acordo com a NOTA TÉCNICA Nº 12/2024, a vacinação contra a dengue é recomendada para pessoas com idade entre 10 e 14 anos, pois essa faixa etária registrou a maior proporção de hospitalizações por dengue nos últimos anos¹⁰.

4 CONCLUSÃO

A comparação entre as principais vacinas disponíveis no mercado brasileiro contra a dengue Dengvaxia (CYD-TDV) e QDENGGA® (TAK-003) demonstra que ambas são eficazes na redução da incidência de dengue sintomática em crianças. Os estudos sobre o perfil de segurança da TAK-003, distribuída pelo governo, indicam que ela oferece proteção mesmo sem exposição prévia ao vírus, o que representa um avanço para a prevenção da doença. Nesse contexto, é fundamental reconhecer que a eficácia das vacinas contra a dengue varia conforme o sorotipo, tornando crucial a necessidade de doses de reforço e a avaliação da relação custo-eficácia para orientar futuras estratégias de vacinação.

5 REFERÊNCIAS

1. Okoye EC, Mitra AK, Lomax T, Nunaley C. Dengue Fever Epidemics and the Prospect of Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis Using Clinical Trials in Children. *Diseases*. 2024 Feb 6;12(2):32. doi: 10.3390/diseases12020032. PMID: 38391779; PMCID: PMC10887605.
2. Wang WH, Urbina AN, Lin CY, Yang ZS, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, Lu PL, Chen YH, Wang SF. Targets and strategies for vaccine development against dengue viruses. *Biomed Pharmacother*. 2021 Dec;144:112304. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112304. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34634560.
3. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, Lopez P, Borja-Tabora C, Bravo L, Kosalaraksa P, Vargas LM, Alera MT, Rivera L, Watanaveeradej V, Dietze R, Fernando L, Wickramasinghe VP, Moreira ED Jr, Fernando AD, Gunasekera D, Luz K, Oliveira AL, Tuboi S, Escudero I, Hutagalung Y, Lloyd E, Rauscher M, Zent O, Folschweiller N, LeFevre I, Espinoza F, Wallace D. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024 Feb;12(2):e257-e270. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00522-3. PMID: 38245116.
4. Salje H, Alera MT, Chua MN, Hunsawong T, Ellison D, Srikiatkhachorn A, Jarman RG, Gromowski GD, Rodriguez-Barraquer I, Cauchemez S, Cummings DAT, Macareo L, Yoon IK, Fernandez S, Rothman AL. Evaluation of the extended efficacy of the Dengvaxia vaccine against symptomatic and subclinical dengue infection. *Nat Med*. 2021 Aug;27(8):1395-1400. doi: 10.1038/s41591-021-01392-9. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34168334; PMCID: PMC8364868.
5. Maier SB, Massad E, Amaku M, Burattini MN, Greenhalgh D. The Optimal Age of Vaccination Against Dengue with an Age-Dependent Biting Rate with Application to Brazil. *Bull Math Biol*. 2020 Jan 14;82(1):12. doi: 10.1007/s11538-019-00690-1. PMID: 31933012; PMCID: PMC6957571.
6. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue Vaccines: An Update. *BioDrugs*. 2022 May;36(3):325-336. doi: 10.1007/s40259-022-00531-z. Epub 2022 May 24. PMID: 35608749; PMCID: PMC9127483.

7. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e1350-e1359. doi: 10.1093/cid/ciac418. PMID: 35639602; PMCID: PMC9907483.
8. Kariyawasam R, Lachman M, Mansuri S, Chakrabarti S, Boggild AK. A dengue vaccine whirlwind update. *Ther Adv Infect Dis.* 2023 Apr 20;10:20499361231167274. doi: 10.1177/20499361231167274. PMID: 37114191; PMCID: PMC10126642.
9. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, Johana Rodriguez-Arenales E, Yu D, Wickramasinghe VP, Duarte Moreira E Jr, Fernando AD, Gunasekera D, Kosalaraksa P, Espinoza F, López-Medina E, Bravo L, Tuboi S, Hutagalung Y, Garbes P, Escudero I, Rauscher M, Bizjajeva S, LeFevre I, Borkowski A, Saez-Llorens X, Wallace D; TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1423-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1. Epub 2020 Mar 17. Erratum in: *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1114. PMID: 32197105.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº 12, de 2024. Brasília, DF, 2024. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica -no-12-2024-cgici-dpni-svsa-ms/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-12-2024-cgici-dpni-svsa-ms/view). Acesso em: 25 de março de 2024.