



VACINAS CONTRA DENGUE APROVADAS NO BRASIL: Revisão integrativa da literatura¹

Heloisa Carvalho Fernandes², Gabriela Rebelatto³, Marcelo Monteiro⁴,
Maria Assunta Busato⁵

¹ Estudo oriundo do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina.

² Estudante do curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ), Chapecó – SC/Brasil. E-mail: heloisafernandes@unochapeco.edu.br

³ Estudante do curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ), Chapecó – SC/Brasil. E-mail: gabriela.rebelatto@unochapeco.edu.br

⁴ Mestrando do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ), Chapecó – SC/Brasil. E-mail: marcelo.monteiro@unochapeco.edu.br

⁵ Docente do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ), Chapecó – SC/Brasil. E-mail: assunta@unochapeco.edu.br

RESUMO

Introdução: A dengue é causada pelos arbovírus DENV que se apresentam em quatro sorotipos distintos, DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4. A vacinação é a principal maneira de frear a epidemia de dengue no Brasil. Atualmente, duas vacinas estão licenciadas, no Brasil, pela Anvisa: a Qdenga e a Dengvaxia. **Objetivo:** descrever, a partir do que está disponível na literatura científica, sobre as vacinas contra as dengue aprovadas no Brasil. **Metodologia:** foi realizada Revisão Integrativa da Literatura e a busca de artigos foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde e no Google Acadêmico. **Resultados:** Dos 838 artigos pré-selecionados, cinco apresentaram aderência ao tema. Também foram incluídas duas Portarias da Anvisa. **Conclusão:** As duas vacinas licenciadas possuem imunogenicidade para todos os sorotipos da dengue. Contudo, há diferenças no intervalo de administração dos reforços, na faixa etária. Aplicação em sujeitos pré-infectados (Denvaxia) e não infectados (Qdenga).

INTRODUÇÃO

A dengue é causada pelo arbovírus DENV que se apresenta em quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), no Brasil o DENV-2 é o mais prevalente (HUANG *et al.*, 2021). O arbovírus DENV pertence à família Flaviviridae, que inclui vários vírus clinicamente importantes, como vírus Zika, Nilo Ocidental, etc. O DENV é um vírus de RNA de cadeia simples e o seu principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). A manifestação clínica da dengue pode variar de assintomáticas a hemorragia grave,



como a febre hemorrágica da dengue (FHD) e/ou à síndrome do choque fatal da dengue (SCFD) (KHETARPAL; KHANNA, 2020).

Embora o registro de casos de dengue, nas Américas, seja do século XIX, e no Brasil, nos anos 1980, ainda não existe uma vacina para prevenir a doença, disponível na rede pública de saúde brasileira ou em outros países. Na expectativa dessa possibilidade, duas vacinas tiveram registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma em 2015 e outra, recentemente, no mês de março de 2023. Dentre as imunizantes aprovada no Brasil, a Dengvaxia, desenvolvida pelo laboratório farmacêutico Sanofi Pasteur, é uma vacina tetravalente da dengue quimérica (CYD-TDV). Foi licenciada no México, Filipinas, El Salvador, Brasil e Paraguai, sendo submetido para licenciamento em outros países endêmicos da dengue (VANNICE.; DURBIN; HOMBACH, 2016). A vacina foi aprovada em 2015 pela Anvisa, para uso em indivíduos de 9 a 45 anos, residentes em áreas endêmicas, com três doses administradas no esquema 0/6/12 meses (LIM *et al.*, 2016).

A Qdenga, do laboratório japonês *Takeda Pharmaceutical Company*, é uma vacina do vírus da dengue atenuado e tetravalente contra a dengue. Na avaliação clínica da vacina foi demonstrada uma eficácia da Qdenga de 80,2% contra a dengue causada por qualquer sorotipo em indivíduos de 4 a 60 anos. Foi aprovada no Brasil em 2023, tornando-se a única vacina contra a dengue aprovada no país para utilização em indivíduos sem necessidade de teste pré-vacinação (BRASIL, 2023)

A vacinação, juntamente com outras medidas de controle populacional do vetor, medidas socioambientais e de educação ambiental em saúde, podem ser de grande valia na prevenção da dengue, tendo em vista que é uma doença endêmica que, somente no ano de 2019, registrou mais de 3,1 milhões de casos, 28 mil graves e 1.534 óbitos (OPAS, 2019).

Frente a esse cenário, este estudo tem como objetivo descrever, a partir do que está disponível na literatura científica, sobre as vacinas contra a dengue: Dengvaxia (francesa) e a Qdenga (japonesa) aprovadas no Brasil.



METODOLOGIA

Este estudo trata de uma revisão integrativa da literatura, que utilizou artigos e documentos institucionais referentes à vacina da dengue, encontrados nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e, como complemento, foi realizada busca de documentos no Google Acadêmico. Os descritores foram definidos consoante a lista Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): “*Vaccines*” e “*Dengue*”, bem como esses associados ao descritor “*Developmed*”.

Os estudos foram selecionados conforme os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados de 2012 a 2022, de acesso aberto, online e disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol, alinhados com o tema do estudo. Foram excluídos artigos duplicados, revisões literárias, capítulos de livros, *updates*, *guidelines* e os que não condizem com o escopo deste estudo. Foram buscados documentos de órgãos oficiais e instituições de pesquisa sobre a temática.

Após a seleção, foi realizada uma análise descritiva dos imunizantes disponíveis contra o vírus da dengue aprovadas pelas agências reguladoras do Brasil para utilização na população. Para este manuscrito estão elencados os artigos relativos a vacinas Dengvaxia e a Qdenga as quais já foram aprovadas pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil.

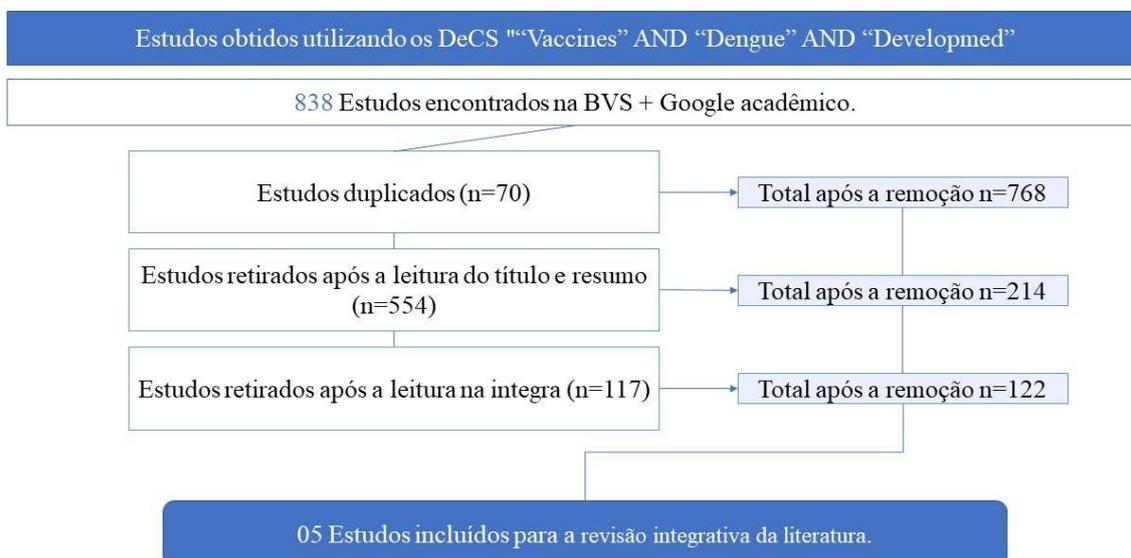
Por fim, este estudo relata sobre o que a literatura dispõe de informações e documentos de domínio público, sobre vacinas de prevenção à dengue.

RESULTADOS

Foram encontrados 838 artigos. Após a remoção de títulos duplicados, restaram 768 artigos. Com base no título, excluíram-se 336 artigos, sendo 432 selecionados para a sua leitura do resumo. Na sequência, foram excluídos 310 artigos, a partir da leitura do resumo, ficando 122 artigos para a próxima etapa, que consiste na leitura do artigo na íntegra. Para finalizar, foram selecionados 5 artigos para a elaboração desta revisão. Também estão incluídos nesta revisão, duas Portarias da Anvisa localizadas no Google Acadêmico relativas à aprovação das vacinas.



Figura 1. Descrição do fluxo de seleção dos estudos da revisão integrativa.



Fonte: os autores (2023)

Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa referente a vacinas contra a dengue aprovadas no Brasil.

| ARTIGO | REFERÊNCIA | TÍTULO | OBJETIVO | CONCLUSÕES |
|--------|---|--|--|---|
| A1 | LIM, Si-Ki <i>et al.</i> Clinical and experimental vaccine research, v. 5, n. 2, p. 89-100, 2016. | Prospects for dengue vaccines for travelers. | Resumir as características das vacinas contra a dengue para viajantes e revisar as vacinas contra a dengue atualmente licenciadas ou em desenvolvimento clínico. | Atualmente, uma vacina contra a dengue, Dengvaxia, foi licenciada em vários países endêmicos, enquanto várias outras vacinas candidatas estão em desenvolvimento clínico. No entanto, Dengvaxia geralmente não é adequada como vacina para viagens. Outras vacinas candidatas podem ter perfis que se encaixem melhor em uma indicação de viagem. |



| ARTIGO | REFERÊNCIA | TÍTULO | OBJETIVO | CONCLUSÕES |
|--------|---|--|---|--|
| A2 | SCHERWITZL, I.; MONGKOLSAPAJ A, J.; SCREATON, G. Current Opinion in Virology, v. 23, p. 95-101, 2017. | Recent advances in human flavivirus vaccines. | Visão geral do recente progresso no desenvolvimento de vacinas DENV, WNV e ZIKV com foco em candidatos em desenvolvimento clínico humano. | Dengvaxia é recomendada apenas para uso em regiões endêmicas, bem como em indivíduos com idade superior a 9 anos. Dois outros candidatos à vacina DENV (TV003 e DENVax) são atualmente avaliados em ensaios clínicos de fase III e mostram resultados promissores. |
| A3 | TRIPATHI, N. K.; SHRIVASTAVA, A. Frontiers in immunology, v. 9, p. 1919, 2018. | Recent Developments in Recombinant Protein-Based Dengue Vaccines | Resumir os desenvolvimentos recentes em vacinas de dengue baseadas em proteínas recombinantes. | A vacina contra a dengue Dengvaxia foi recentemente licenciada para uso humano, no entanto, ainda não é capaz de fornecer proteção contra todos os sorotipos. Com muitos candidatos a vacina contra a dengue em vários estágios de ensaios clínicos, a próxima década verá mais números da vacina contra a dengue licenciada com base na abordagem de proteínas recombinantes. |
| A4 | TORRESI, J.; EBERT, G.; PELLEGRINI, M. Human vaccines & immunotherapeutic, v. 13, n. 5, p. 1059-1072, 2017. | Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention of dengue. | Resumir os detalhes das vacinas que progrediram para ensaios clínicos em humanos. | Embora tenha havido grande progresso, de fato, agora temos uma vacina licenciada, mas há espaço substancial para melhorias. Mas com a expansão do interesse comercial nas vacinas DENV, tornou-se evidente que o que é extremamente necessário é uma melhor compreensão dos primeiros marcadores substitutos que melhor predizem a eficácia clínica. |



| ARTIGO | REFERÊNCIA | TÍTULO | OBJETIVO | CONCLUSÕES |
|--------|---|--|---|--|
| A5 | WILDER-SMITH, A.; MACARY, P. Current infectious disease reports, v. 16, n. 5, p. 404, 2014. | Dengue: challenges for policy makers and vaccine developers. | Avaliar abordagens para o desenvolvimento de vacinas contra a dengue e seus estágios de desenvolvimento | Das muitas vacinas candidatas contra a dengue, a vacina tetravalente quimérica viva atenuada contra a dengue e a febre amarela desenvolvida pela Sanofi Pasteur (CYD) é a mais avançada e atingiu a fase 2b e a fase 3 dos ensaios clínicos. |
| A6 | BRASIL, 2023 | Anvisa aprova nova vacina contra dengue | Aprovar registro da nova vacina da dengue no Brasil. | A Anvisa aprovou o registro de uma nova vacina contra a dengue. O imunizante Qdenga, produzido pela empresa Takeda Pharma, é indicado para população entre 4 e 60 anos. A aplicação é por via subcutânea em esquema de duas doses, em intervalo de três meses entre as aplicações. |
| A7 | BRASIL, 2015 | Registro da primeira vacina contra a dengue | Publicar registro da primeira vacina da dengue registrada no Brasil. | A Anvisa publicou o registro da vacina contra dengue do laboratório Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda (Dengvaxia - vacina dengue 1, 2, 3 e 4 - recombinante, atenuada). Vale destacar que o produto não protege contra os vírus Chikungunya e Zika. |

Fonte: autores, 2023.

DISCUSSÃO

No contexto desta revisão integrativa que aborda as vacinas autorizadas no Brasil, foram selecionadas duas: a Qdenga e a Dengvaxia (DVI). A Qdenga é uma vacina elaborada pelo laboratório japonês Takeda Pharma Ltda, que foi autorizada no Brasil no dia 02 de março de 2023 pela Resolução nº661, de 2 de março de 2023, (BRASIL, 2023)^{A6}. Segundo a Anvisa, essa vacina será administrada via subcutânea em esquema de duas doses, com intervalo de três meses entre as aplicações.



A Anvisa indica a eficácia da vacina Qdenga nas seguintes condições:

A eficácia contra a dengue para todos os sorotipos combinados entre indivíduos soronegativos para dengue (sem infecção anterior pelo vírus da dengue) foi de 66,2% (IC de 95%: 49,1%, 77,5%). Já para os indivíduos soropositivos (indivíduos que tiveram infecção anterior pelo vírus dengue), esse valor foi de 76,1% (IC de 95%: 68,5%, 81,9%) (BRASIL, 2023)^{A6}.

O propósito da vacina é que como não há terapia antiviral específica disponível contra a dengue, a prevenção por vacinação é a base para reduzir a carga da doença. Portanto, vacinas eficazes são necessárias para controlar a disseminação da dengue em todo o mundo (TRIPATHI; SHRIVASTAVA, 2018)^{A3}.

Cabe destacar que, no Brasil, existe estudo em andamento para o desenvolvimento de vacina contra a dengue desde 2016. A respeito dessas pesquisas, Torresi, Ebert e Pellegrini (2017)^{A4}, referem que a vacina em desenvolvimento pelo Instituto Butantan, em conjunto com o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAID), induziu a geração de anticorpos em 100% dos indivíduos que já tiveram dengue e em mais de 90% naqueles que nunca haviam tido contato com o vírus. Para esses autores, vacina do Laboratório Takeda, que foi autorizada no Brasil em 2023, é segura em indivíduos que nunca tiveram contato com os sorotipos da dengue e é um imunizante destinado à população pediátrica acima de 4 anos, adolescentes e adultos até 60 anos, além de ser o primeiro liberado para um amplo público de faixas etárias. Russell *et al.* (2022) ratificam as descobertas anteriores sobre a imunogenicidade dessa vacina da dengue.

A Dengvaxia^{A7}, vacina produzida pelo laboratório Sanofi Pasteur, aprovada em 2015, é atualmente autorizada em mais de onze países, porém apenas para indivíduos que já foram infectados com o vírus DENV e seus quatro sorotipos. Essa é uma vacina tetravalente quimérica, conhecida como CYD-TDV (SCHERWITZLI; MONGKOLSAPAJA; SCREATON, 2017)^{A2}.

Segundo Tripathi e Shrivastava (2018)^{A3}, a vacina contra a dengue (Dengvaxia) foi recentemente licenciada para uso humano, no entanto, ainda não consegue fornecer proteção contra todos os sorotipos. Ainda assim, a introdução de vacinas informadas por evidências em programas, uma vez que uma vacina contra a dengue é de fato licenciada, representa outro



grande conjunto de desafios para os formuladores de políticas. Os governos precisam decidir sobre o limite epidemiológico da atividade da dengue sobre o qual um programa nacional de vacinação contra a dengue é justificado e econômico.

Em Cuba, uma análise concluiu que a gravidade da doença causada pelo sorotipo DENV-2 em pacientes que já foram infectados, ou seja, imunes, aumentou em relação àqueles que foram infectados pela primeira vez. Percebeu-se que em intervalos mais curtos, a imunidade heterotípica é protegida, mas com intervalos mais longos ocorre um aumento da gravidade da doença; um desafio paradoxal da imunopatogênese da dengue (WILDER-SMITH; MACARY, 2014)^{A5}. Como uma vacina para viagem, a Dengvaxia mostrou algumas desvantagens: baixa eficácia em indivíduos soronegativos e esquema vacinal de três doses ao longo de 12 meses, tornando-se inviável a administração em não residentes fixos (LIM *et al.*, 2016)^{A1}.

Segundo a Anvisa (2022) a bula da vacina teve alteração após o monitoramento de cinco anos sobre o uso da vacina. A pesquisa realizada pelo fabricante, o laboratório francês Sanofi-Pasteur, demonstrou o benefício da administração da vacina apenas para as pessoas que já tiveram dengue, causada por algum dos quatro subtipos do vírus (ANVISA, 2022).

Nesse mesmo sentido, as duas vacinas demonstram um avanço no que diz respeito ao controle de vírus de doenças endêmicas, uma vez que há alta taxa de eficácia Segundo Scherwitzl, Mongkolsapaja e Screatton (2017)^{A2}. A eficácia da vacina Dengvaxia é de 66% em pessoas a partir de 14 anos, já a Qdenga possui 95% de eficácia para o sorotipo DENV1-3 e 72.7-100% para o sorotipo DENV4. No entanto, a Dengvaxia, que até o ano de 2022 era a única vacina autorizada no Brasil, revela uma discrepância entre os marcadores de neutralização *in vitro* e a eficácia clínica da vacina merece uma consideração mais aprofundada e pode indicar um problema com a qualidade da resposta de anticorpos induzida *in vivo*, resultando em ser segura apenas para pessoa que já foram infectadas (TORRESI; EBERT; PELLEGRINI, 2017)^{A4}.

CONCLUSÃO

Diversas vacinas contra a dengue estiveram e ainda estão em desenvolvimento, buscando uma vacina que contemplasse todos os sorotipos, fosse eficaz para indivíduos sem exposição prévia ao vírus, provocasse imunoproteção por longo tempo. Contudo, no Brasil, apenas duas vacinas



contra esse vírus foram licenciadas: a Dengvaxia, do laboratório francês Sanofi Pasteur e a Qdenga, do laboratório japonês Takeda LTDA.

A Dengvaxia é feita de vírus vivos atenuados obtidos por tecnologia de DNA recombinante, combinando o vírus atenuado da febre amarela e os quatro sorotipos dos vírus da dengue protege contra a dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue. A vacina é aplicada em adultos, adolescentes e crianças dos 9 aos 45 anos que moram em áreas endêmicas. A Dengvaxia possui algumas desvantagens, dentre elas, o tempo entre o reforço das vacinas, o qual é de três doses em 12 meses, dificultando a imunização de viajantes para países endêmicos. Perde-se a eficácia com o passar do tempo, portanto são necessárias novas doses e há soronegativos e soronegativos que vacinam tem risco aumentado de reações adversas graves.

A Qdenga foi aprovada em 2023 pela Anvisa no Brasil. A vacina contendo vírus vivos e atenuados é tetravalente contra a dengue. É recomendada para indivíduos de 4 a 60 anos e deve ser administrada em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses), independente de situação sorológica de base para dengue (soropositivos e soronegativos combinados). Os estudos sobre a eficácia e colaterais adversos estão sendo realizados em locais de áreas endêmicas de dengue na América Latina e na Ásia (TAKEDA, 2022).

Fica claro que os esforços para as produções das vacinas contra a dengue estão tendo resultados positivos, uma vez que houve um avanço significativo nos últimos dez anos de pesquisa, resultando em duas vacinas licenciadas em território brasileiro.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Anvisa aprova nova vacina para a dengue:** a vacina Qdenga, da empresa Takeda, está indicada para uso entre 4 e 60 anos de idade. Brasília (DF), 2023.



BRASIL. Ministério da Saúde. **Anvisa aprova registro da primeira vacina contra dengue no Brasil**: embora liberada para comercialização, a Câmara de Regulação do Mercado. Brasília (DF), 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacina da dengue terá alteração de bula**: Estudos atualizados mostram que o produto só deve ser indicado para quem já teve a doença provocada por algum dos quatro tipos de vírus alguma vez. Brasília (DF), 2022.

FERREIRA, Norma Sandra de Almeida. As pesquisas denominadas "estado da arte". **Educação & sociedade**, v. 23, n. 79, p. 257-272, 2002.

FONSECA PINTO, Eduardo; MATTA, Nubia Estela; DA-CRUZ, Alda. Vaccines: Progress and Challenges for the Control of Preventable Diseases. **Acta Biológica Colombiana**, v. 16, n. 3, p. 197-212, 2011.

HUANG, Chung-Hao *et al.* Dengue vaccine: an update. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 19, n. 12, p. 1495-1502, 2021.

KHETARPAL, Niyati; KHANNA, Ira. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. **Journal of immunology research**, v. 2016, 2016.

LACAZ, Carlos da Silva. História das vacinações. As grandes figuras de Edward Jenner (1749-1823) e Gustavo Ramon (1886-1963). **Revista de Medicina**, v. 79, n. 1, p. 32-35, 2000.

LIM, Si-Ki *et al.* Prospects for dengue vaccines for travelers. **Clinical and experimental vaccine research**, v. 5, n. 2, p. 89-100, 2016.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Casos de dengue nas Américas chegam a 1,6 milhão, o que destaca a necessidade do controle de mosquitos durante a pandemia**. Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília (DF), 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Dengue**. Brasília (DF), 2019.

RUSSELL, Kevin L. *et al.* A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a live-attenuated quadrivalent dengue



vaccine in flavivirus-naïve and flavivirus-experienced healthy adults. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, n. 5, p. 2046960, 2022.

SCHERWITZL, Iris; MONGKOLSAPAJA, Juthathip; SCREATON, Gavin. Recent advances in human flavivirus vaccines. **Current Opinion in Virology**, v. 23, p. 95-101, 2017.

TAKEDA. Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children. **Clinicaltrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927?draw=2%5C%5C>>. Acesso em: 13 mar. 2023.

TORRESI, J.; EBERT, G.; PELLEGRINI, M. Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention of dengue. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 13, n. 5, p. 1059-1072, 2017.

TRIPATHI, Nagesh K.; SHRIVASTAVA, Ambuj. Recent developments in recombinant protein-based dengue vaccines. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1919, 2018.

VANNICE, Kirsten S.; DURBIN, Anna; HOMBACH, Joachim. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue. **Vaccine**, v. 34, n. 26, p. 2934-2938, 2016.

WILDER-SMITH, Annelies; MACARY, Paul. Dengue: challenges for policy makers and vaccine developers. **Current infectious disease reports**, v. 16, p. 1-8, 2014.