



O ESTADO DA ARTE DAS VACINAS DA DENGUE APROVADAS NO BRASIL

Khéo Giovane Nascimento Hoepers¹

Láyza De Souza Miranda¹

Dra. Letícia Borges da Silva Heinen²

RESUMO

A Dengue é uma doença transmitida pelo vírus da família *Flaviviridae* que ganhou importância a partir de 1982, quando foi registrada a primeira epidemia causada por ela. O vírus da Dengue (DENV) contém quatro sorotipos diferentes, DENV-1, DENV-2, DENV3 e DENV-4. Por conter o genoma de RNA, há mais chances de ocorrer mutações nesse vírus, dificultando a produção de vacinas com cobertura total para todos os tipos. No Brasil há dois imunizantes registrados pela Anvisa em circulação, Qdenga produzida pela Takeda Pharma e a Dengvaxia desenvolvida pela Sanofi Pasteur. Já a vacina Butantan-DV ainda está na fase III de desenvolvimento pelo Instituto Butantan. Atualmente existem variadas técnicas de produção de vacina, podendo ser atenuada, DNA recombinante, entre outras. Dessa forma, a eficácia pode variar dependendo da metodologia de produção. Portanto as vacinas tiveram sua eficácia comparadas e analisadas por meio de uma revisão literária de escopo, para averiguar as porcentagens de proteção das vacinas para cada sorotipo. Ainda há limitações para a produção de eficácia total, porém as duas vacinas circulantes demonstram alguns parâmetros importantes como eficácia geral e prevenção de hospitalização. No caso da Dengvaxia o melhor desempenho foi para o DENV-3 e DENV-4, já a Butantan-DV e Qdenga para DENV-1 e DENV-2. Com os estudos em andamento e com novas vacinas como a TDENV e a V180 sendo testadas, espera-se melhora do índice de desempenho delas e maior vacinação em geral da população, para prevenção da Dengue.

Palavras-chave: Dengue, DENV, Qdenga, Dengvaxia, Butantan-DV, Vacina dengue.

¹Alunos do curso de Biomedicina no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

² Professora do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.



1 INTRODUÇÃO

A Dengue é uma arbovirose que possui uma grande incidência e prevalência em países tropicais e subtropicais. O primeiro caso detectado no Brasil foi em 1916 no estado de São Paulo. Porém, somente em 1982 foi documentada como uma epidemia em Roraima. O vírus da Dengue (DENV) é pertencente à família *Flaviviridae*, que contém quatro sorotipos diferentes: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. É transmitido pela picada da fêmea do *Aedes aegypti*, um mosquito que costuma picar durante o dia (no início da manhã ou no final da tarde) e se multiplica em locais onde tem água parada. Ele vive dentro das casas e ao redor de residências, como em quintais e calçadas.¹

No Brasil, em 2024, no período de janeiro a setembro foram registrados 6.391.293 casos, se aproximando do período de 2014 a 2021 onde foram registrados 7.374.997 casos.² Já no estado de Mato Grosso (MT) no mesmo período foram notificados 40.886 e 256 óbitos. Esses dados demonstram ainda que o sexo feminino adoece e interna mais pela infecção, já no homem possui maior letalidade.³

A infecção por qualquer sorotipo do DENV (DENV 1-4) pode desencadear quadros completamente assintomáticos até sintomas mais graves, como extravasamento de líquido para os tecidos, hemorragias e disfunções ou falências de órgãos.⁴ Os sorotipos 2 e 3 causam menos casos graves da doença. A infecção primária por DENV-1 seguida de uma infecção por DENV-2 pode não ocasionar sintomas graves, porém se a janela entre a primeira e segunda infecção for grande, pode gerar sintomas mais graves. Já a infecção de DENV-2 ou DENV-3 seguida de uma infecção por DENV-1, na maioria dos casos, provoca o agravamento da doença.⁵ Além disso, foi descoberto a quinta variante, DENV-5, na Malásia que em 2013 fora isolada. A provável causa desse novo sorotipo é a recombinação genética que o vírus sofre.⁶

Um dos mecanismos da dengue que pode explicar o agravamento da doença quando ocorre uma reinfecção e a dificuldade de fabricação de uma vacina, é a amplificação da infecção dependente de anticorpos (ADE). Esse fenômeno se trata na existência de uma reação heteróloga entre anticorpos não neutralizantes ou subneutralizantes que são inicialmente direcionados contra o sorotipo de DENV que causou uma infecção anterior e um segundo sorotipo de DENV que está causando a infecção atual (por exemplo, anticorpos específicos para DENV-3 que reagem com DENV-2, mas não o neutralizam). Esta interação modifica a patogênese da infecção por DENV em relação a uma infecção em condições normais, o que se reflete em um aumento nas proporções de células infectadas e em uma mudança na resposta da imunidade inata e adaptativa.⁷



Devido a importância da doença no cenário de saúde pública, estão sendo desenvolvidas vacinas para combater o vírus da Dengue. A vacina é um imunizante composto por vários constituintes, sendo o antígeno o principal dentre eles, pois gera uma resposta imunológica. Dessa forma são realizados estudos para compreender a ativação do mecanismo de defesa do organismo.⁸

Atualmente no Brasil há duas vacinas reconhecidas pela Anvisa, Qdenga produzida pela Takeda Pharma e a Dengvaxia desenvolvida pela Sanofi Pasteur. Contudo ainda há estudos em andamento pelo instituto Butantan para a aprovação da Butantan-DV, que está na fase III do ensaio clínico. Dentre essas vacinas, duas delas imunizam por meio do uso de vírus atenuados e outra por meio da técnica de DNA recombinante. A atenuação se trata do enfraquecimento do antígeno com objetivo de não desencadear a doença na sua forma total. Já a de DNA recombinante é usada somente o material genético da Dengue dentro do envelope de outro vírus, para desencadear a resposta imunológica⁹

Essas diferentes formas de produção podem afetar a eficácia e a imunogenicidade de determinada vacina, diante disso precisa-se analisar e comparar como é o mecanismo de formação de títulos de anticorpos e determinar a esquematização de doses tanto para adultos quanto para crianças. Por isso, o objetivo desse trabalho foi analisar qual vacina apresentou melhores índices de aprovação em relação a eficácia geral e para cada sorotipo, a imunogenicidade, além de avaliar doses e se as diferentes formas de produção afetam a imunização.

2. METODOLOGIA DA PESQUISA

Trata-se de uma revisão por escopo, elaborada e escrita de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), com base nos protocolos de pesquisa registrados no site Open Science (<https://osf.io/>). Foram analisados artigos publicados entre 2015 à 2024 que apresentaram estudos de eficácia, mecanismo de ação, esquematização de doses fabricantes da vacina, qual fase se encontra e os tipos de estudos para comprovação de imunização da vacina.

2.1 Estratégia de busca

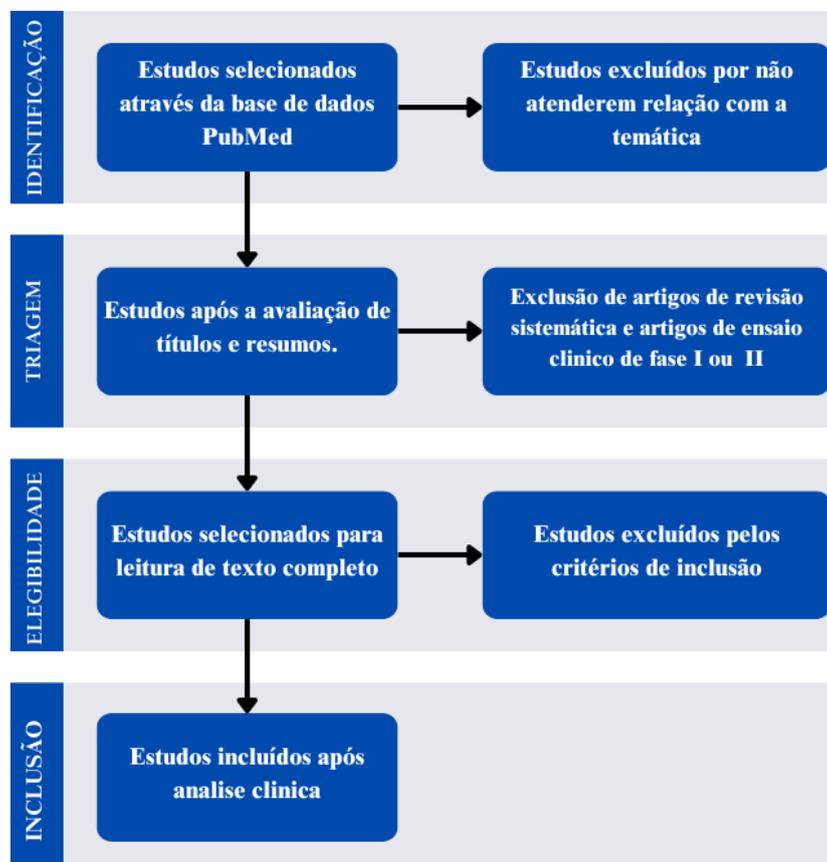
A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed®, foram empregados descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e combinados com operadores booleanos na língua inglesa: “*(Vaccine Efficacy) AND (efficacy) AND (Dengue Vaccine)*”



2.2 Triagem e seleção dos artigos

No processo de rastreio, os artigos foram identificados e selecionados na base de dados. Em seguida, os artigos incluídos foram selecionados por meio da avaliação de títulos e resumo obedecendo os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra e publicados durante o período de 2015 - 2024, artigos que abordavam as vacinas da dengue em desenvolvimento e as aprovadas pela ANVISA. Além da relação eficácia, imunização e doses de cada vacina. Foram excluídos os artigos sem resumo, artigos que não abordava o tema escolhido, artigos que não apresentava fabricação da vacina e mecanismo de defesa da mesma, artigos que estavam em fase 1 ou 2 de ensaio clínico de desenvolvimento da vacina, artigos que somente realizarão testes in vivo, bem como não respondiam à pergunta de pesquisa e artigos publicados em ano anterior a 2015. Por fim, após a leitura completa, a análise e validação da qualidade dos artigos foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Os artigos foram classificados com as seguintes informações: título, autores, ano de publicação, tipo de estudo e resultados obtidos, respectivamente.

Figura 1. Representação esquemática das etapas conforme recomendações definidas pela metodologia PRISMA, com a estratégia de seleção dos artigos até a obtenção da amostra final.



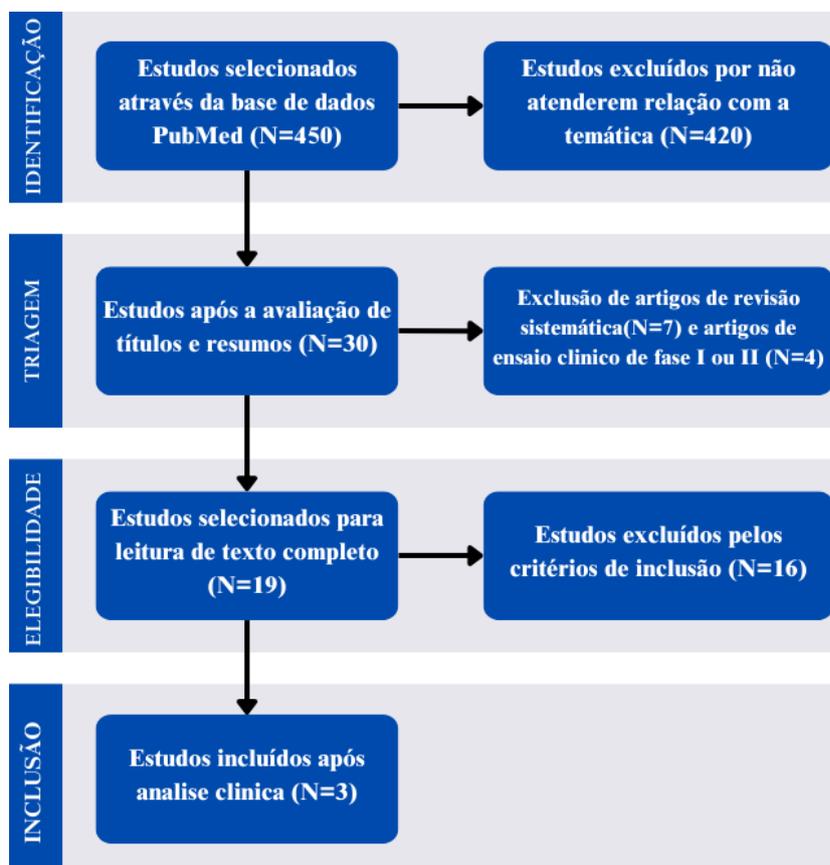
Fonte: Autores, 2024



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o processo de busca, foram encontrados o total de 450 estudos científicos. Todos os estudos foram encontrados na base de dados PubMed no período de 2015 a 2024. Destes, 420 foram excluídos por não se enquadrarem a temática proposta. Em seguida, os artigos restantes foram avaliados quando metodologia de pesquisa e quanto a fase clínica do ensaio randomizado, resultando na exclusão de 11 artigos. Na etapa seguinte, restaram 19 artigos que foram lidos integralmente de forma independente por dois revisores, e foram inclusos os artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, já citados anteriormente (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma com resultados dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos de acordo com o PRISMA.



Fonte: Autores, 2024

Após uma análise crítica realizada por dois pesquisadores independentes, três artigos foram incluídos e classificados de acordo com o número de identificação, título, autores, ano de publicação, tipos de estudo e resultados obtidos (Tabela 1).



Tabela 1. Artigos utilizados para a composição dos resultados

Nº	Título	Autores	Ano da publicação	Tipo de estudo	Resultado obtido
1º	<i>Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease</i>	Hadinegoro S.R., et al.	2015	Ensaio Clínico	Eficácia da vacina Dengvaxia
2º	<i>Efficacy and safety of Butantan-DV in participants aged 2–59 years through an extended follow-up: results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, multicentre trial in Brazil</i>	Nogueira ML, et al.	2024	Ensaio Clínico	Dados acerca do esquema vacinal e eficácia da vacina Butantan-DV
3º	<i>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</i>	Tricou V., et al.	2021	Ensaio Clínico	Eficácia da vacina Qdenga

Atualmente a várias empresas que estão à frente da produção de vacinas contra o vírus da Dengue, podendo haver diferentes técnicas como, atenuadas e recombinantes. Dessa forma, desencadeando respostas imunes diferentes nos organismos.

3.1 Estrutura do vírus

O vírus da Dengue pertence à família *Flaviviridae*, consistindo de material genético RNA de sentido positivo. Sendo composto das proteínas estruturais C (capsídeo), prM (membrana), e E (envelope) e sete proteínas não estruturais, proteína não estrutural 1 (NS1), NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5.

3.2 Tipos de vacinas e mecanismos de ação

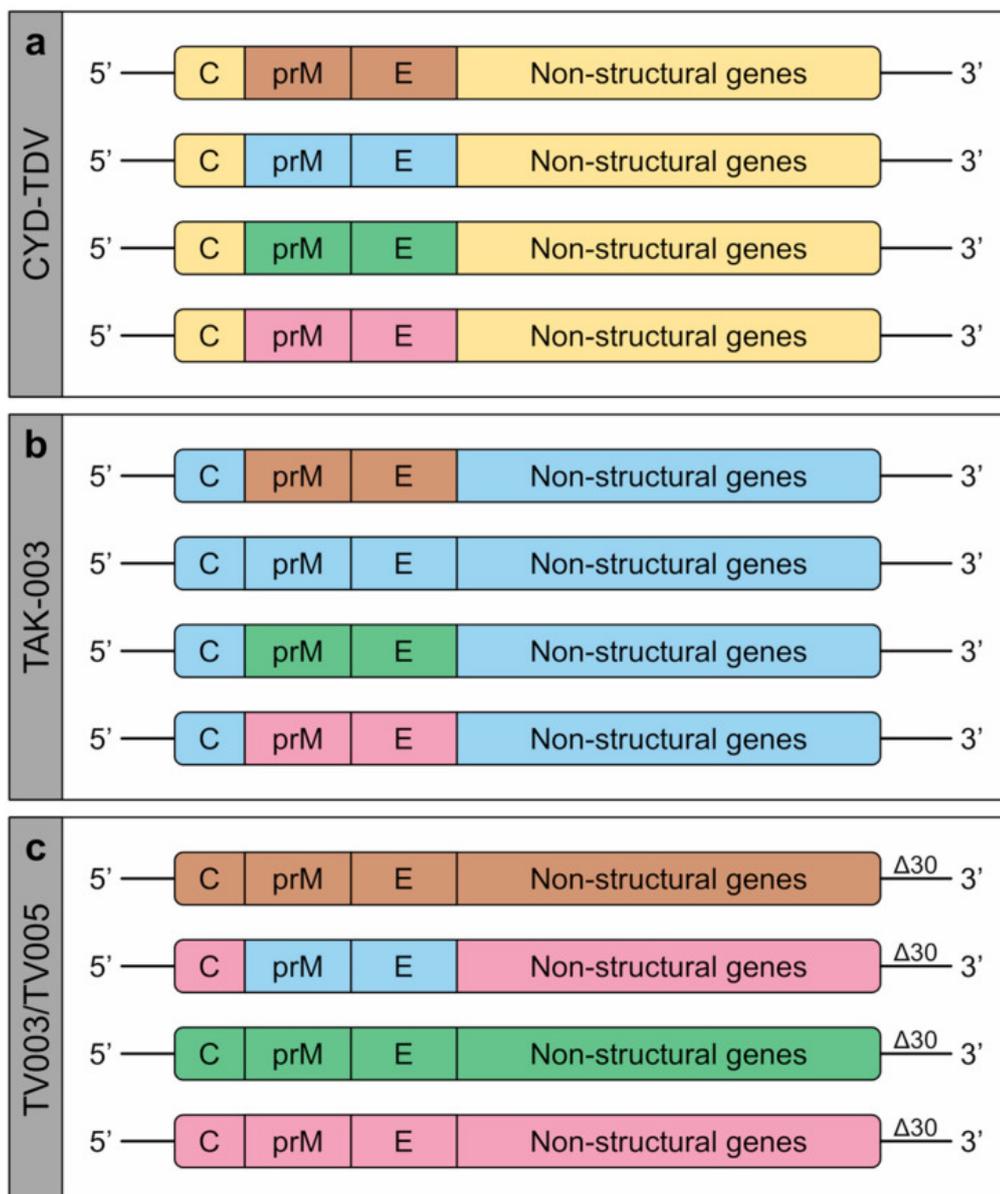
Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado duas vacinas, e uma terceira está na fase final de desenvolvimento para comercialização, conforme ilustrado na Tabela 1.



Tabela 2. Relação das vacinas de Dengue testadas no Brasil, quanto ao nome, sigla, fabricante, fase de estudo e tipo de vacina.

Nome	Sigla	Fabricante	Fase de estudo	Tipo
Dengvaxia	CYD-TDV	Sanofi Pasteur	Fase IV	Recombinante
Butantan-DV	TV003	Instituto Butantan	Fase III	Vírus atenuado
Qdenga	TAK-003	Takeda Pharma	Fase IV	Vírus atenuado

Figura 3. Representação da estrutura dos vírus utilizados na fabricação das vacinas de dengue citadas no artigo.



Fonte: Wilken. L; Rimmelzwaan G, 2020¹⁰



3.2.1 Vacinas de vírus atenuado

A TAK-003 foi desenvolvida a partir de um caso de DENV-2 de um paciente na Tailândia que posteriormente teve o vírus isolado. Foi desenvolvida pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos e pela Inviragen e, posteriormente, pela Takeda. Essa vacina é composta por quatro componentes, tendo como base genética o vírus atenuado do DENV-2, que consiste na diminuição da capacidade infectante do patógeno, os outros três componentes são recombinantes como as sequências do envelope (E) e da pré-membrana (prM) do DENV-2 substituídas pelas proteínas correspondentes do DENV-1, -3 e -4.¹¹

As proteínas estruturais de cada um dos quatro DENV são um componente-chave da TAK-003 e são importantes para desencadear respostas de proteção de anticorpos de sorotipo específico e de reação cruzada. As proteínas NS é um dos principais epítomos do vírus, sendo ela uma das estruturas principais da vacina que desencadeiam a resposta imune mediada por células e posteriormente a resposta humoral, por isso foi incluída no desenho da TAK-003.¹²

A vacina desenvolvida pelo Instituto Butantan é um imunizante de dose única de vírus atenuado, tetravalente, composta pelos 4 sorotipos da Dengue derivados da formulação TV003 desenvolvida pelo US *National Institutes of Health*. Três dos 4 vírus presentes na Butantan-DV e no TV003 representam os sorotipos DENV-1, DENV-3 e DENV-4, consistindo dos genomas quase completos da DENV (rDENV1del30, rDENV3del30/31 e rDENV4del30). O quarto vírus, que representa o sorotipo DENV-2, é um vírus quimérico contendo a estrutura da membrana e o envelope da DENV-2 em um DENV-4 atenuado (rDENV2/4del30[ME]).¹³

A vacina tetravalente atenuada viva (LAT) Butantan DENV (DV) é uma forma liofilizada da vacina TV003, desenvolvida pelo Instituto Butantan. Estudos demonstram que a TV003 oferece proteção contra infecções por DENV em humanos ao induzir a ativação dos plasmablastos vindos dos linfonodos, que vão para o sangue periférico. A proliferação dessas células ocorre de forma rápida e é seguida do aumento de anticorpos neutralizantes no soro. O aumento dos linfócitos B circulantes também é observado em indivíduos de 6 a 10 dias após o início da febre e está relacionado à produção de IgG específico para os antígenos da Dengue. Há evidências da expansão de plasmablastos em participantes do ensaio clínico de Fase I da TV003, com aumento na frequência dessas



células 21 dias após a vacinação. Neste contexto, foram investigadas as respostas de plasmablastos após a administração de uma única dose da vacina Butantan-DV em participantes sem exposição prévia e previamente expostos ao DENV, todos inscritos no ensaio clínico de Fase II (NCT01696422). O grupo da vacina recebeu uma dose do LAT Butantan-DV liofilizado (n=27). A vacina consistiu em 1.000 PFU de cada vírus sorotipo atenuado (rDEN1 Δ 30, rDEN2/4 Δ 30(ME), rDEN3 Δ 30/31 e rDEN4 Δ 30). As inoculações de placebo consistiram em uma única dose de veículo apenas (meio Leibovitz L-15 qualificado).¹⁴

Esses participantes foram testados para exposição ao DENV usando o teste de neutralização por redução de placa (PRNT) no recrutamento (até seis meses antes do início do estudo) e na linha de base e foram categorizados como DENV-soronegativos/ingênuos (vacinados, n=13; placebos, n=4) ou DENV-soropositivos/pré-expostos (vacinados, n=14; placebos, n=9) para um ou mais dos quatro sorotipos de DENV. A maioria dos voluntários DENV-soropositivos teve dengue assintomática e, portanto, não foi possível determinar o tempo entre a infecção primária por DENV e a inscrição no estudo.¹⁴

3.2.2 Vacina recombinante

A CYD-TDV é uma vacina viva atenuada que, por meio do uso da tecnologia de DNA recombinante, contém as proteínas estruturais Thailand PUO-359/TVP-1140 (tipo 1), Thailand PUO-218 (tipo 2), Thailand PaH881/88 (tipo 3) e Indonésia 1228 (TVP-980) (tipo 4) que são incorporadas em uma estrutura de RNA polimerase do vírus da Febre Amarela atenuado. As proteínas de pré-membrana (pré-M) e envelope (E) que são normalmente encontradas dentro da estrutura de polipeptídeo de cepa 17D do Febre Amarela são substituídas por quatro genes de sorotipo selvagem de Dengue, estruturados comumente como o DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4.¹⁵

Embora o modo exato de ação seja desconhecido, uma resposta imunomediada ocorre como resultado dos títulos de anticorpos neutralizantes que são formados contra cada componente de cepa viral na vacina. Essa resposta ocorre de forma humoral produzindo anticorpos e celular com um predomínio Th1 e produção de IFN- γ . Como em qualquer vacina viva atenuada, o risco de experimentar uma resposta imune agravada é inevitável e frequentemente relacionado ao aumento dependente de anticorpos visto com a introdução desses antígenos virais. Anticorpos específicos de sorotipo formados e possivelmente mantidos durante a primeira exposição estimulam a ligação viral e a destruição patogênica



por meio do recrutamento de leucócitos. Neutralizar o DENV nessa composição genética recém-formada exigirá a superação dos aspectos perigosos da citotoxicidade, quando agentes de imunidade passiva, como o CYD-TDV, são usados para atingir todos os quatro sorotipos virais. Uma abordagem preventiva para garantir a segurança da formulação do CYD-TDV é testar o *status* sorológico da Dengue antes da administração.^{16,17}

3.3 Calendário de vacinação

3.3.1 Dengvaxia

Administrada em 3 doses em intervalo de 6 meses entre as doses, para pessoas de 9 a 45 anos. Requer que o paciente resida em área endêmica e que tenha testado positivo para anticorpos contra a Dengue.

As contraindicações são grávidas, lactante, imunocomprometidos, pessoas com sintomas de doenças agudas, alergia ou hipersensibilidade aos excipientes, neoplasias.¹⁸

3.3.2 Butantan-DV

Dose única em ensaio clínico III por não apresentar melhora da imunogenicidade e também não há necessidade de testes prévios para a Dengue.

Não apresenta contraindicações específicas, porém houve efeitos adversos na mesma proporção para os indivíduos testados de 2 à 59 no ensaio clínico III.¹³

3.3.3 Qdenga

Duas doses com intervalo de 3 meses para paciente de 4 à 60 anos sem necessidade de testes prévios.

Contraindicações são para os indivíduos que apresentam alergia ou alguma hipersensibilidade aos componentes da vacina, mulheres grávidas e em período de amamentação, pacientes que fazem uso de imunossupressores e infectados com HIV.¹⁹



3.4 Taxa de soroconversão/Eficácia vacinal

3.4.1 Dengvaxia

Tabela 3. Eficácia Dengvaxia

Eficácia	
Eficácia geral	81,9% (67,2 - 90%)
Eficácia em Casos de Dengue confirmado	82%
Eficácia contra Hospitalização	79%
DENV1	58,4% (47,7% - 66,9)
DENV2	47,1% (31,3% - 59,2)
DENV3	73,6% (64,4% - 80,4)
DENV4	83,2% (76,2 - 88,2)

Fonte: Hadinegoro, 2015²⁰

Os testes realizados para comprovar a eficácia da vacina produzida pela Sanofi Pasteur foram realizados em indivíduos de 9 a 16 anos, porém a sua bula de vacinação recomenda o uso da vacina em pessoas de 9 a 45 anos e a OMS (*Organização Mundial de Saúde*) recomenda o uso de 9 a 60 anos em áreas de maior risco. A eficácia geral contra qualquer sorotipo da Dengue é de 81.9%. A eficácia contra os sorotipos I e II foi subótima e contra os sorotipos III e IV fornecerem proteção satisfatória contra o vírus.

A necessidade de um teste prévio à vacinação decorre de evidências que sugerem que o risco relativo da vacina em pacientes sem exposição prévia ao vírus da dengue é superior a 1.²¹ Uma possível explicação para esse fenômeno é que a vacina pode induzir uma resposta imune parcial, funcionando de maneira similar a uma infecção inicial de dengue, porém insuficiente para fornecer proteção completa contra a doença. Quando esses indivíduos são posteriormente expostos ao vírus da dengue, a resposta imune induzida pela vacinação pode não ser eficaz, resultando em uma reação imunológica mais severa.²²



3.4.2 Butantan-DV

Tabela 4. Eficácia Butantan-DV

Eficácia	
Eficácia geral	79,6% (70,0 - 86,3%)
Eficácia em Casos de Dengue confirmado	67,3% (59,4 - 73,9%)
Eficácia contra Hospitalização	89,0% (62,5 - 97,3%)
DENV1	78,7% - 95,0%
DENV2	50,8% - 81,5%
DENV3*	-
DENV4*	-

Fonte: Nogueira, 2024¹³

*Não foi possível obter dados de eficácia contra os sorotipos 3 e 4 em decorrência da falta de casos registrados durante a pesquisa

A vacina Butantan-DV foi testada em indivíduos de 2 a 59 anos e possui uma eficácia geral 79,6% em indivíduos entre 2 a 59 anos, a proteção contra os sorotipos I e II fora satisfatória, contudo, não foi possível concluir a eficácia contra os sorotipos III e IV pois não houveram casos durante o período de pesquisa.

3.4.3 Qdenga

Tabela 5. Eficácia Butantan DV

Eficácia	
Eficácia geral*	80,2% (73,3 a 85,3)
Eficácia em Casos de Dengue confirmado*	61,2 (56,0 - 65,8%)
Eficácia contra Hospitalização*	84,1 (77,8 - 88,6%)
DENV1†	69,8%
DENV2†	95,1%
DENV3†	48,9%
DENV4†	51,0%

Fonte: *Tricou, 2024.²³

† Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), 2024.²⁴



A TAK-003 foi testada em indivíduos de 4 a 16 anos e apresenta uma eficácia elevada contra a DENV2 e contra a hospitalização, tendo resultados contra a DENV3 e DENV4 subótimos.

Observa-se que a Butantan-DV possui maior cobertura para diferentes idades em relação a Qdenga e Dengvaxia, porém a eficácia geral da TAK-003 é maior tendo uma diferença de 0.6% em relação à Butantan-DV. Além disso, a eficácia contra hospitalização da Qdenga é melhor em relação a Dengvaxia. É analisada também a efetividade em indivíduos que tiveram casos prévios com a Dengue, na Butantan-DV demonstrando um intervalo de comparação maior de proteção comparado a Dengvaxia, que possui como pré-requisito confirmação da doença antes da vacinação. Cada imunizante apresenta porcentagens diferentes para os tipos de sorotipos, assim é observado que na Butantan-DV apresenta a melhor eficácia contra a DENV1, sendo esse o que apresenta maior risco para uma segunda infecção. No caso da DENV2 a Qdenga se sobressai dentre as outras, sendo esse sorotipo que mais possui circulação no Brasil juntamente com a DENV1. Nos dois últimos a Dengvaxia é melhor comparada com a Qdenga.

3.5 Vacinas em desenvolvimento

Atualmente duas outras vacinas estão sendo desenvolvidas e estão em fase I que são a TDENV e V180. TDENV é composta por duas vacinas, aplicadas de forma sequencial em um protocolo de vacinação primer-boost do tipo heterólogo. A TDENV-PIV consiste em uma vacina inativada purificada e a TDENV-LAV é composta por vírus atenuado. Primeiro o indivíduo será imunizado com a vacina TDENV-PIV e vacinando posteriormente com a TDENV-LAV utilizando-a como um booster da primeira vacina. Apresenta uma soroconversão de 94% para o sorotipo 1 e 2, soroconversão de 88% para tipo 3 e de 82% para o tipo 4.²⁵ A V180 é uma vacina recombinante de subunidades proteicas, composta por 80% do envelope glicoproteico DEN-80E, produzida a partir do sorotipo 4. Apresentando uma soroconversão de $\geq 85.7\%$ para os quatro sorotipos da dengue.²⁶

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto conclui-se que as vacinas da Dengue circulantes apresentam limitações para imunização completa contra todos os sorotipos, porém os estudos em andamento e novas vacinas sendo testadas como a TDENV e a V180, trazem esperança para uma vacina com maiores índices de eficácia para os diferentes tipos de variação viral.



Contudo, as duas vacinas circulantes demonstram alguns parâmetros importantes como, eficácia geral e prevenção de hospitalização, no caso da DENG VAXIA apresenta uma imunização alta contra os sorotipos 3 e 4, dado que não é presente nas outras vacinas. Já a Qdenga e a Butantan-DV possuem uma proteção maior contra os sorotipos 1 e 2 que são o principal foco da imunização, uma vez que causam as maiores complicações.

REFERÊNCIAS

1. Cobra C, Rigau-pérez JG, Kuno G, Vomdam V. Symptoms of dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990-1991. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1º de dezembro de 1995 [citado 3 de novembro de 2024];142(11):1204–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485067/>
2. BRASIL. Ministério da saúde. DATASUS. Tabnet. [Internet]. [citado 3 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.
3. Almeida TG de, Rieder A, Oliveira Junior ES, Muniz CC, Ramos AO, Pereira PA. Aspectos epidemiológicos da dengue no Estado de Mato Grosso, Brasil: série temporal 2001-2018. *Research, Society and Development* [Internet]. 31 de maio de 2021 [citado 3 de novembro de 2024];10(6):e32610615716. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/352041075_Aspectos_epidemiologicos_da_dengue_no_estado_de_mato_grosso_brasil_serie_temporal_2001-2018
4. Azhar EI, Hashem AM, El-Kafrawy SA, Abol-Ela S, Abd-Alla AMM, Sohrab SS, et al. Complete genome sequencing and phylogenetic analysis of dengue type 1 virus isolated from Jeddah, Saudi Arabia. *Virol J* [Internet]. 16 de janeiro de 2015 [citado 3 de novembro de 2024];12(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591713/>
5. OhAinle M, Balmaseda A, Macalalad AR, Tellez Y, Zody MC, Saborío S, et al. Dynamics of dengue disease severity determined by the interplay between viral genetics and serotype-specific immunity. *Sci Transl Med* [Internet]. 21 de dezembro de 2011 [citado 3 de novembro de 2024];3(114). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190239/>
6. Farley Liliana Romero Vega. Dengue e Chikungunya na Colômbia e em Minas Gerais, Brasil: análise clínica e epidemiológica, nos anos de 2010 a 2016. [Doutorado]. [Belo Horizonte]: Universidade Federal de Minas Gerais; 2019.
7. Cáceres Munar BA, Castellanos Parra JE, Rodríguez Panduro MH. Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos en la inmunopatogénesis del dengue grave, implicaciones para el desarrollo y uso de las vacunas. *Acta Biolo Colomb*. 1º de setembro de 2019;24(3):439–51.
8. Josefsberg JO, Buckland B. Vaccine process technology. *Biotechnol Bioeng* [Internet]. 1º de junho de 2012;109(6):1443–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bit.24493>
9. Bae K, Choi J, Jang Y, Ahn S, Hur B. Innovative vaccine production technologies: the evolution and value of vaccine production technologies. *Arch Pharm Res* [Internet]. abril de 2009 [citado 3 de novembro de 2024];32(4):465–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407962/>
10. Wilken L, Rimmelzwaan GF. Adaptive Immunity to Dengue Virus: Slippery Slope or Solid Ground for Rational Vaccine Design? *Pathogens* [Internet]. 1º de junho de 2020 [citado 5 de dezembro de 2024];9(6):1–48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32549226/>
11. TAKEDA PHARMA. DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PREPARADO PARA A CONITEC QDenga® (VACINA DENGUE 1, 2, 3 E 4-



- ATENUADA) INDICADA PARA A PREVENÇÃO DE DENGUE EM INDIVÍDUOS DEOS 4 AOS 60 ANOS DE IDADE 28 de julho de 2023. 2023 jul.
12. Osorio JE, Wallace D, Stinchcomb DT. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2 de abril de 2016 [citado 3 de novembro de 2024];15(4):497–508. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635182/>
 13. Nogueira ML, Cintra MAT, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JCV, et al. Efficacy and safety of Butantan-DV in participants aged 2–59 years through an extended follow-up: results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, multicentre trial in Brazil. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1º de novembro de 2024 [citado 3 de novembro de 2024];24(11):1234–44. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1473309924003761/fulltext>
 14. Silveira CGT, Magnani DM, Costa PR, Avelino-Silva VI, Ricciardi MJ, Timenetsky M do CST, et al. Plasmablast Expansion Following the Tetravalent, Live-Attenuated Dengue Vaccine Butantan-DV in DENV-Naïve and DENV-Exposed Individuals in a Brazilian Cohort. *Front Immunol*. 28 de junho de 2022;13:908398.
 15. Guirakhoo F, Arroyo J, Pugachev K V, Miller C, Z.-X. Z, Weltzin R, et al. Construction, Safety, and Immunogenicity in Nonhuman Primates of a Chimeric Yellow Fever-Dengue Virus Tetravalent Vaccine. *J Virol* [Internet]. 15 de agosto de 2001;75(16):7290–304. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.75.16.7290-7304.2001>
 16. Tully D, Griffiths CL. Dengvaxia: the world’s first vaccine for prevention of secondary dengue. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2021;9:25151355211015840.
 17. Halstead SB, Russell PK. Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. *Vaccine*. 29 de março de 2016;34(14):1643–7.
 18. DENG VAXIA®. Package Insert. MS 1.8326.0337 [Internet]. SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260337>
 19. Qdenga®. Package insert. MS 1.0639.0307. Jaguariúna: Takeda Pharma Ltda; 2024.
 20. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015;373(13):1195–206. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506223>
 21. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*. 26 de julho de 2018;379(4):327–40.
 22. Guy B, Jackson N. Dengue vaccine: hypotheses to understand CYD-TDV-induced protection. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 16 de dezembro de 2016 [citado 5 de dezembro de 2024];14(1):45–54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639777/>
 23. 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, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 1º de fevereiro de 2024;12(2):e257–70.
 24. Sociedade Brasileira de Imunizações. Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023 (atualizada em 21/03/2024). Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENG A® [Internet]. 2023 jul [citado 1º de novembro de 2024]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-sbi-sbmt-qdenga-v6.pdf>
 25. Lin L, Koren MA, Paolino KM, Eckels KH, De La Barrera R, Friberg H, et al. Immunogenicity of a Live-Attenuated Dengue Vaccine Using a Heterologous Prime-



- Boost Strategy in a Phase 1 Randomized Clinical Trial. *Journal of Infectious Diseases*. 15 de maio de 2021;223(10):1707–16.
26. Manoff SB, Sausser M, Falk Russell A, Martin J, Radley D, Hyatt D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational tetravalent recombinant subunit vaccine for dengue: results of a Phase I randomized clinical trial in flavivirus-naïve adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2 de setembro de 2019;15(9):2195–204.



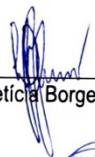
Anexo 5 – Ata de Defesa

No dia de 02 de dezembro de 2024, às 10h no auditório II, Bloco C deu-se início ao Exame de Defesa dos alunos Khéo Giovane Nascimento Hoepers e Láyza de Souza Miranda, alunos regularmente matriculados no curso de Biomedicina do UNIVAG Centro Universitário que apresentaram seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "O estado da arte das vacinas da Dengue aprovadas no Brasil". Os alunos tiveram como Orientadora a professora Dra Leticia Borges da Silva Heinen e foram Membros da Banca :

Membro 1 Ma. Belgath Fernandes Cardoso

Membro 2 Esp. Klaucia Rodrigues Vasconcelos

Os alunos foram arguidos pela Banca, durante o tempo considerado necessário, tendo obtido pelo trabalho a nota 9,8 (nove pontos e oito). A nota final é definida individualmente pela professora da disciplina considerando sua participação em todo processo de desenvolvimento do trabalho, seja o comparecimento às orientações, seja a produção do trabalho, até a apresentação final. A sessão foi encerrada às 11.....h, e, nada mais havendo, eu, **professora orientadora**, lavrei a presente ata que vai assinada por mim e pelos membros da Banca Examinadora.



Dra Leticia Borges da Silva Heinen



Ma. Belgath Fernandes Cardoso



Esp. Klaucia Rodrigues Vasconcelos