INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)

SAÚDE COLETIVA

EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA A DENGUE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANA JULIA SEVERO DE ARAUJO

Foz do Iguaçu
2025

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)

SAÚDE COLETIVA

EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA A DENGUE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANA JULIA SEVERO DE ARAUJO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Kenji Nampo

Foz do Iguaçu
2025

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

ANA JULIA SEVERO DE ARAUJO

EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA A DENGUE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

_____
Orientador: Prof. Dr. Fernando Kenji Nampo
UNILA

_____
Prof. Dra. Carmen Justina Gamarra
UNILA

_____
Prof. Dra. Regiane Bezerra Campos
UNILA

_____
Prof. Dr. Walfrido Kuhl Svoboda
UNILA

Foz do Iguaçu, 06 de agosto de 2025.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

Este trabalho é dedicado aos meus pais, que sempre me incentivaram a continuar na vida acadêmica.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me iluminar ao longo destes anos de graduação e por permitir que eu compartilhasse essa caminhada com os meus amigos Isaac Vasconcelos, Vitória Nímia e Larissa Xavier.

Ao meu orientador, professor Fernando Nampo, pelos ensinamentos valiosos e pelo incentivo à pesquisa, pela indicação à bolsa de Iniciação Científica, pelo convite para participar da disciplina Saúde Baseada em Evidências com os alunos da Residência, bem como pela integração no curso de revisão sistemática promovido pelo Expande — momentos que marcaram profundamente minha trajetória na UNILA.

Agradeço também todos os professores que eu tive ao longo da graduação, pelos ensinamentos valiosos e a todos os meus colegas de curso.

À equipe do Departamento de Arboviroses — Priscila, Joelma, Dra. Maria Luzia e Rosane —, meu sincero agradecimento pela acolhida. Fui muito feliz na escolha do local de estágio.

Sou imensamente grata aos meus pais, Enaide e Marcelo, e ao meu irmão João, por todo o apoio prestado desde o início da graduação.

Ao meu namorado Guilherme, por todo o amor, compreensão e por tornar os momentos difíceis mais leves.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

RESUMO

Contexto: A dengue é uma arbovirose transmitida principalmente por mosquitos do gênero *Aedes*, com ampla distribuição em regiões tropicais e subtropicais. A crescente carga de morbidade e mortalidade associada à doença tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias preventivas, entre elas, a vacinação. Considerando o surgimento de diferentes vacinas e as controvérsias quanto à sua segurança e eficácia, torna-se relevante analisar a literatura existente. **Objetivo:** Avaliar a eficácia das vacinas contra a dengue por meio de uma revisão sistemática da literatura. **Método:** A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Lilacs, utilizando descritores como “dengue”, "effectiveness” e “preventive measures”, com enfoque em vacinas. Foram incluídos estudos primários com delineamento observacional (coorte, caso-controle) e ensaios clínicos randomizados de fase 3 que abordassem a efetividade da vacinação. **Resultados:** Oito estudos foram incluídos na revisão sistemática, avaliando as vacinas Dengvaxia® (CYD-TDV), Qdenga® (TAK-003) e Butantan-DV, as quais demonstraram variações na efetividade conforme faixa etária, sorotipo circulante, status sorológico prévio e região geográfica. Os resultados apontam que a Dengvaxia® (CYD-TDV) demonstrou efetividade moderada, com aproximadamente 65,6% de proteção em estudo observacional realizado no estado do Paraná, entre indivíduos previamente expostos ao vírus, mas apresenta limitações quanto ao uso em soronegativos, com risco aumentado de hospitalização, o que exige triagem sorológica prévia. A Qdenga® (TAK-003) apresentou eficácia de 80,2% em seguimento de longo prazo, com proteção observada inclusive em indivíduos soronegativos. A Butantan-DV, ainda em fase de avaliação regulatória, apresentou eficácia entre 64,6% e 72,8% em dose única, com resultados promissores. **Considerações finais:** As vacinas contra a dengue possuem potencial na redução da incidência da dengue, entretanto, a efetividade varia conforme o perfil imunológico dos indivíduos e as características epidemiológicas locais, destacando a necessidade de estratégias de vacinação adaptadas.

Palavras-chave: dengue; vacinas contra a dengue; efetividade; revisão sistemática; saúde pública.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

RESUMEN

Contexto: El dengue es un arbovirus viral transmitido principalmente por mosquitos del género Aedes, ampliamente distribuido en regiones tropicales y subtropicales. La creciente morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad ha impulsado el desarrollo de estrategias preventivas, incluida la vacunación. Considerando la aparición de diferentes vacunas y las controversias sobre su seguridad y eficacia, resulta relevante analizar la literatura existente. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de las vacunas contra el dengue mediante una revisión sistemática de la literatura. **Método:** La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Embase y Lilacs, utilizando descriptores como "dengue", "efectividad" y "medidas preventivas", con énfasis en las vacunas. Se incluyeron estudios primarios con diseños observacionales (cohorte, caso-control) y ensayos clínicos aleatorizados que abordaron la efectividad de la vacunación. **Resultados:** Ocho estudios fueron incluidos en la revisión sistemática, evaluando las vacunas Dengvaxia® (CYD-TDV), Qdenga® (TAK-003) y Butantan-DV, las cuales mostraron variaciones en la efectividad según el grupo de edad, el serotipo circulante, el estado serológico previo y la región geográfica. Los resultados indican que Dengvaxia® (CYD-TDV) demostró efectividad moderada, con aproximadamente un 65,6% de protección en un estudio observacional realizado en el estado de Paraná entre individuos previamente expuestos al virus, pero presenta limitaciones en su uso en seronegativos, con mayor riesgo de hospitalización, lo que requiere un cribado serológico previo. Qdenga® (TAK-003) presentó una eficacia del 80,2% en seguimiento a largo plazo, con protección observada incluso en individuos seronegativos. Butantan-DV, aún en fase de evaluación regulatoria, mostró eficacia entre 64,6% y 72,8% con una sola dosis, con resultados prometedores. **Consideraciones finales:** Las vacunas contra el dengue tienen el potencial de reducir la incidencia; sin embargo, su eficacia varía según el perfil inmunológico del individuo y las características epidemiológicas locales, lo que resalta la necesidad de estrategias de vacunación adaptadas.

Palabras clave: dengue; vacunas contra el dengue; efectividad; revisión sistemática; salud pública.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

ABSTRACT

Background: Dengue is a viral arbovirus transmitted primarily by mosquitoes of the Aedes genus, widely distributed in tropical and subtropical regions. The increasing burden of morbidity and mortality associated with the disease has driven the development of preventive strategies, including vaccination. Considering the emergence of different vaccines and the controversies regarding their safety and efficacy, it is relevant to analyze the existing literature. **Objective:** To evaluate the effectiveness of dengue vaccines through a systematic literature review. **Method:** The search was conducted in the PubMed, Embase, and Lilacs databases, using descriptors such as "dengue," "effectiveness," and "preventive measures," with a focus on vaccines. Primary studies with observational designs (cohort, case-control) and randomized clinical trials addressing vaccination effectiveness were included. **Results:** Eight studies were included in the systematic review, evaluating the vaccines Dengvaxia® (CYD-TDV), Qdenga® (TAK-003), and Butantan-DV, which showed variations in effectiveness according to age group, circulating serotype, previous serological status, and geographic region. The results indicate that Dengvaxia® (CYD-TDV) demonstrated moderate effectiveness, with approximately 65.6% protection in an observational study conducted in the state of Paraná among individuals previously exposed to the virus, but presents limitations regarding use in seronegative individuals, with an increased risk of hospitalization, which requires prior serological screening. Qdenga® (TAK-003) showed 80.2% efficacy in long-term follow-up, with protection observed even in seronegative individuals. Butantan-DV, still in the regulatory evaluation phase, showed efficacy between 64.6% and 72.8% with a single dose, yielding promising results.**Final considerations:** Dengue vaccines have the potential to reduce dengue incidence; however, effectiveness varies according to the individual's immunological profile and local epidemiological characteristics, highlighting the need for adapted vaccination strategies.

Key words: dengue; dengue vaccines; effectiveness; systematic review; public health.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos (PRISMA 2020).....29
Figura 2 – Análise de risco de viés *Rob 2.0* (*Traffic-light plot*).....33
Figura 3 – Análise de risco de viés *Rob 2.0* (*Summary plot*).....34
Figura 4 – Análise de risco de viés *Robins I* (*Traffic-light plot*) 35
Figura 5 – Análise de risco de viés *Robins I* (*Summary plot*) 35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Acrônimo PICO.....24
Quadro 2 – Estratégia de busca.....25
Quadro 3 – Estratégia de busca na base Embase.....26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre a efetividade de vacinas contra a dengue incluídos na revisão sistemática.....32

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12

2 OBJETIVOS 13

2.1 OBJETIVO GERAL 13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 13

3 MARCO TEÓRICO 14

3.1 EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE 14
3.1.1 A Dengue 14
3.1.2 Incidência Global e Regional 14
3.1.3 Distribuição Geográfica e Sazonalidade 15
3.1.4 Carga de morbidade e mortalidade 16
3.2 VIROLOGIA E SOROTIPOS DO VÍRUS DA DENGUE 16
3.2.1 Características do vírus (DENV-1 a DENV-4) 17
3.2.2 Mecanismos de transmissão (vetor *Aedes*) 17
3.3 HISTÓRICO E DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA DENGUE 18
3.3.1 Panorama geral das vacinas 18
3.3.2 Desafios para o Desenvolvimento de Vacinas contra a Dengue 19
3.3.3 Aprovação e licenciamento de Dengvaxia® (Sanofi Pasteur) 20
3.3.4 Aprovação e licenciamento de Qdenga® (Takeda) 20
3.3.5 Vacina Butantan-DV (Instituto Butantan) 20
3.4 CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS AVALIADAS 21
3.4.1 Composição, tecnologia e mecanismos de ação 21
3.4.2 Esquema de doses e idade de aplicação 21
3.4.3 Requisitos, indicações/contraindicações 21
3.5 DESAFIOS E CONTROVÉRSIAS EM VACINAÇÃO CONTRA DENGUE 22
3.5.1 Eventos adversos 22
3.5.2 Aceitação vacinal 22
3.5.3 Variações regionais na circulação de sorotipos 23

4 METODOLOGIA 24

4.1 TIPO DE ESTUDO 24
4.2 ESTRATÉGIA PICO 24
4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE 25
4.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA 25
4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS 26

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

4.7 PROCESSO DE TRIAGEM DOS ESTUDOS 26
4.8 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS 26

5 RESULTADOS..... 28

5.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS..... 28
5.2 ESTUDOS SELECIONADOS 29
5.3 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO 30
5.4 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS EXPERIMENTAIS – *ROB 2.0* 34
5.5 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS – *ROBINS I* 35

6 DISCUSSÃO 37

7 CONCLUSÃO..... 40

REFERÊNCIAS 41

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença viral transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, representando um importante desafio para a saúde pública global, sobretudo em países tropicais e subtropicais. Segundo Bhatt *et al.* (2013), estima-se que cerca de 390 milhões de infecções por dengue ocorram anualmente no mundo, com impactos significativos em termos de morbidade, mortalidade e custos econômicos para os sistemas de saúde. A complexidade do vírus, que possui quatro sorotipos distintos de ciclo urbano (DENV-1 a DENV-4) e um ciclo silvestre (DENV-5) que já suscita discussões sobre os seus impactos epidemiológicos (Yesmin *et al.*, 2014), somada a possibilidade de reinfecções e Ampliação Dependente de Anticorpos aumentam o risco de manifestações graves da doença, dificultando sua prevenção e controle.

Apesar dos esforços internacionais para o controle da doença, a dengue continua sendo um desafio em diversas regiões, especialmente nas Américas. Em 2019, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) notificou mais de 2,7 milhões de casos na região, dos quais 22.127 foram considerados graves e 1.206 resultaram em óbito. A quase totalidade dos óbitos por dengue é evitável e depende, na maioria das vezes, da qualidade da assistência prestada e organização da rede de serviços de saúde (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009)

Diante desse cenário e da limitação das medidas tradicionais de controle do vetor, o desenvolvimento das vacinas tem se apresentado como uma estratégia promissora para reduzir a carga da dengue. Nos últimos anos, diversas vacinas tetravalentes foram desenvolvidas e avaliadas em diferentes contextos epidemiológicos, como a Dengvaxia® (CYD-TDV) e a Qdenga® (TAK-003). Contudo, a efetividade dessas vacinas em populações reais ainda gera debates e exige avaliações que considerem fatores como idade, soropositividade prévia, perfil imunológico e eventos adversos.

Assim, a presente revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de avaliar a efetividade das vacinas contra a dengue, com foco na análise crítica dos estudos disponíveis que investigam sua capacidade de prevenir infecções sintomáticas, hospitalizações e formas graves da doença.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia das vacinas Dengvaxia® (CYD-TDV) e Qdenga® (TAK-003) na prevenção de dengue em diferentes grupos populacionais e contextos epidemiológicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia das vacinas em prevenir a ocorrência de casos de dengue.
- Avaliar a eficácia das vacinas em prevenir a morte por dengue.
- Mapear as características metodológicas dos estudos clínicos e observacionais que avaliaram a eficácia das vacinas Dengvaxia® e Qdenga®.
- Avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, com base em ferramentas padronizadas (ex. Rob 2 e ROBINS-I).
- Compilar as estratégias de vacinação utilizadas (esquema de doses, intervalo entre doses, idade de início, cobertura vacinal) e relacioná-las aos desfechos de eficácia.
- Comparar a consistência dos resultados entre diferentes tipos de estudos (Ensaios Clínicos Randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controle).

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

3 MARCO TEÓRICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE

3.1.1 A Dengue

A dengue é uma arbovirose viral de grande relevância epidemiológica, amplamente disseminada em regiões tropicais e subtropicais. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)[1] é transmitida ao ser humano por meio da picada de mosquitos infectados do gênero *Aedes*, especialmente o *Aedes aegypti*.

Em razão à sua elevada incidência, do potencial de surtos e à dificuldade no controle do vetor, a Organização Mundial da Saúde (OMS)[2] classificou a dengue, em 2019, como uma das dez principais ameaças à saúde global. Essa classificação reforça a urgência de estratégias preventivas mais eficazes, entre as quais se destacam as vacinas como uma ferramenta promissora de saúde pública.

Ainda segundo a OPAS, a infecção pelo vírus da dengue pode ser assintomática ou se manifestar com sintomas leves, como febre, dor de cabeça, dores musculares e articulares, náusea e erupções cutâneas. No entanto, em alguns casos, pode evoluir para formas graves, caracterizadas por hemorragias, choque e até óbito.

3.1.2 Incidência Global e Regional

A dengue é endêmica em mais de 100 países nas regiões da África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, conforme dados da OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS, 2024a) e, nas últimas décadas, apresentou uma preocupante tendência de crescimento nos indicadores de incidência, mortalidade e impacto socioeconômico.

Entre 1990 e 2021, os casos anuais de dengue aumentaram de aproximadamente 26 milhões para quase 59 milhões em todo o mundo. No mesmo período,

[1] OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde que trabalha com os países das Américas para melhorar a saúde e a qualidade de vida de suas populações. Fundada em 1902, é a organização internacional de saúde pública mais antiga do mundo. Atua como escritório regional da OMS para as Américas e é a agência especializada em saúde do sistema interamericano. Disponível em:<https://www.paho.org/pt/brasil>. Acesso em: 22/07/2025.

[2] OMS: Organização Mundial da Saúde (OMS), fundada em 1948 com o objetivo de direcionar e coordenar a saúde internacional dentro do sistema das Nações Unidas. Mais de 7000 pessoas principais áreas de trabalho são os sistemas de saúde; saúde através do curso de vida; doenças não transmissíveis e transmissíveis; preparação, vigilância e resposta; e serviços corporativos. Disponível em: <https://www.who.int/pt/about>. Acesso em: 22/07/2025

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

o número de mortes subiu cerca de 14 mil para 29 mil, e os anos de vida ajustados por incapacidade (Disability-Adjusted Life Years – DALYs) cresceram de 1,25 milhão para 2,08 milhões, indicando “uma elevação significativa na carga global da doença” ao aumentar em mais de 80% o número de DALYs (Zhang *et al.*, 2025, p. 4).

Apesar do desenvolvimento tecnológico e do conhecimento acerca da doença, a incidência global de dengue segue elevada. Enquanto em 2023, a dengue atingiu um recorde histórico, com mais de 6,5 milhões de casos registrados oficialmente à nível mundial, tal incidência foi superada no ano subsequente, quando mais de 7,6 milhões de casos e 3 mil óbitos foram notificados no primeiro quadrimestre, sinalizando a persistência e intensificação dos surtos em diversas regiões (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS, 2024b).

3.1.3 Distribuição Geográfica e Sazonalidade

A dengue causa a maior carga de doenças humanas entre todas as arboviroses, com uma estimativa de 100 milhões de infecções sintomáticas e 10.000 mortes anualmente em mais de 125 países (Messina *et al.*, 2019), número que supera em muito o de notificações oficiais, mais suscetíveis a erros diagnósticos e a falta de procura a tratamento assistencial (Cogan, 2024)

A sua distribuição geográfica está ligada a fatores ambientais, climáticos e sociais que favorecem a proliferação do *Aedes aegypti*, vetor principal da doença. A urbanização desordenada, a deficiência no saneamento básico e o acúmulo de resíduos sólidos contribuem na manutenção de criadouros do mosquito em áreas urbanas e periurbanas (Bhatt *et al.*, 2013).

As condições climáticas desempenham papel central na sazonalidade da dengue. A temperatura elevada e o aumento da precipitação favorecem tanto a reprodução do vetor quanto a velocidade de replicação viral no mosquito. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2024a), a transmissão da dengue ocorre durante todo o ano, mas apresenta picos sazonais durante e após a estação de chuvas. Além disso, mudanças climáticas globais, como o aumento da temperatura média e a alteração dos padrões de chuvas, vêm contribuindo para a expansão do vetor para novas áreas, inclusive, em regiões anteriormente consideradas livres de transmissão, como partes do sul da Europa e dos Estados Unidos (ECDC, 2025).

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

3.1.4 Carga de morbidade e mortalidade

Globalmente, a dengue é uma doença arboviral notável à qual quase metade da população mundial (Pourzangiabadi *et al.*, 2023). A enfermidade representa uma das maiores ameaças à saúde pública nos trópicos e subtrópicos, tanto em termos de morbidade quanto de mortalidade. A ampla circulação dos quatro sorotipos do vírus da dengue em regiões endêmicas tem provocado surtos recorrentes. De acordo com Guzman e Harris (2015), o número de casos relatados aumentou mais de oito vezes nas últimas duas décadas, com episódios mais frequentes e intensos de formas graves da doença. As formas clínicas variam desde quadros autolimitados até manifestações potencialmente letais, como a dengue grave e a síndrome do choque da dengue, que requerem cuidados hospitalares imediatos. Além disso, a dengue figura entre as principais causas de internação pediátrica em países latino-americanos e do sudeste asiático (OMS, 2024b).

O aumento da letalidade, especialmente nos casos graves não manejados adequadamente, é agravado por falhas no diagnóstico precoce, acesso limitado a cuidados médicos oportunos e subnotificação. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2024c), estima-se que mais de 500 mil pessoas desenvolvem formas graves de dengue a cada ano, com aproximadamente 20 mil mortes, muitas das quais poderiam ser evitadas com intervenções adequadas.

3.2 VIROLOGIA E SOROTIPOS DO VÍRUS DA DENGUE

O vírus da dengue é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*. Seu genoma é composto por RNA de fita simples com polaridade positiva, codificando três proteínas estruturais (C, prM e E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5), fundamentais para a replicação viral e evasão da resposta imune do hospedeiro (Pourzangiabadi *et al.*, 2023). A infecção pelo vírus da dengue ocorre por meio da picada de fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*, principal vetor urbano, embora outras espécies do gênero *Aedes*, como *A. albopictus*, também possam participar da transmissão, principalmente em áreas periurbanas (WHO, 2024b). A replicação viral inicia-se nos queratinócitos e células dendríticas da pele, com posterior disseminação para linfonodos e tecidos-alvo, onde o vírus se multiplica e gera a viremia (Pourzangiabadi *et al.*, 2023).

Existem quatro sorotipos distintos do vírus da dengue — DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 — que compartilham cerca de 65% de homologia genética, sendo

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

capazes de causar doença em humanos e circular simultaneamente em regiões endêmicas (Guo *et al.*, 2017). Cada sorotipo do vírus da dengue é suficientemente distinto para não induzir imunidade cruzada duradoura. Isso significa que uma pessoa pode ser infectada por diferentes sorotipos ao longo da vida, aumentando o risco de infecções sucessivas. Essa característica dificulta o controle da doença, pois a imunidade adquirida contra um sorotipo não garante proteção eficaz contra os demais. A coexistência de múltiplos sorotipos em circulação aumenta o risco de infecções secundárias, frequentemente associadas a manifestações clínicas mais graves (Guzman; Harris, 2015).

3.2.1 Características do vírus (DENV-1 a DENV-4)

A febre da dengue é causada por quatro sorotipos distintos do vírus, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, que são antigenicamente relacionados entre si. Segundo Aguiar *et al.* (2016), a infecção por um sorotipo confere imunidade vitalícia a esse sorotipo em um período de imunidade cruzada temporária (TCI) a outros sorotipos. A exposição a um segundo sorotipo pode desencadear uma resposta clínica mais severa, influenciada por diversos fatores, como a idade do paciente, a cepa viral envolvida, a ordem das infecções e o intervalo entre elas. Evidências epidemiológicas demonstram que infecções secundárias estão associadas a formas mais graves da doença, como febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD) (Aguiar *et al.*, 2016).

3.2.2 Mecanismos de transmissão (vetor *Aedes*)

A transmissão da dengue ocorre por meio da picada do mosquito fêmea *Aedes aegypti*, vetor altamente adaptado ao ambiente urbano. O ciclo de transmissão se inicia quando o mosquito ingere sangue de uma pessoa infectada durante o período de viremia. Após um período de incubação extrínseca no mosquito, o vírus se replica e atinge as glândulas salivares, tornando o vetor capaz de transmitir o vírus em picadas subsequentes (OMS, 2024). Além do *A. aegypti*, o *Aedes albopictus*, espécie com ampla distribuição em áreas periurbanas e rurais, também pode atuar como vetor secundário, especialmente em regiões com menor densidade de *A. aegypti* (Pourzangiabadi *et al.*, 2023).

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

3.3 HISTÓRICO E DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA DENGUE

3.3.1 Panorama geral das vacinas

O desenvolvimento de vacinas contra a dengue tem se mostrado desafiador para a saúde pública global, principalmente devido à existência de quatro sorotipos distintos. Diferente de outras viroses, a imunidade adquirida por infecção natural ou vacinação contra um sorotipo não garante proteção duradoura contra os demais, podendo inclusive aumentar o risco de manifestações graves da doença em infecções subsequentes, por meio de um fenômeno conhecido como amplificação dependente de anticorpos (ADE – *antibody-dependent enhancement*) (Halstead, 2003). Esse fenômeno dificultou o avanço de vacinas por décadas, exigindo abordagens tecnológicas mais refinadas.

Desde os anos 1990, várias candidatas a vacinas vêm sendo estudadas, utilizando plataformas como vírus vivos atenuados, vacinas de subunidade, vacinas de DNA, vetores virais recombinantes e vacinas inativadas.

As vacinas de vírus vivos atenuados utilizam mecanismos de formas enfraquecidas do vírus da dengue, que ainda são capazes de se replicar no hospedeiro sem causar doença e são capazes de induzir respostas imunes robustas (Akter *et al*., 2024). Por sua vez, as vacinas de subunidade utilizam proteínas isoladas do vírus, geralmente a proteína E (de envelope) ou a proteína NS1 (não estrutural), que são reconhecidas pelo sistema imune. Essa abordagem visa reduzir o risco de eventos adversos conforme descrito por Akter *et al*. (2024). De acordo com Akter *et al*. (2024), as vacinas que envolvem DNA e mRNA, constituem uma estratégia inovadora e promissora no enfrentamento da dengue. As vacinas de DNA atuam por meio da inserção de plasmídeos contendo genes do vírus nas células do hospedeiro, o que leva à produção de proteínas virais e consequente ativação do sistema imunológico. Já as vacinas de mRNA utilizam nanopartículas lipídicas para transportar o RNA mensageiro até as células, onde ocorre a expressão dos antígenos virais. Já as vacinas de vetor viral utilizam um vírus não patogênico como transportador para inserir genes do vírus da dengue nas células do hospedeiro, promovendo a produção de antígenos e estimulando a resposta imunológica. Conforme apontam Akter *et al*. (2024), essa abordagem permite a ativação do sistema imune sem risco de causar a doença, uma vez que o vetor utilizado é inofensivo. Por fim, as vacinas inativadas utilizam partículas virais que foram submetidas a processos químicos ou físicos para que percam a capacidade de replicação, mas ainda mantêm os antígenos necessários para estimular o sistema

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

imunológico. Segundo Akter *et al*. (2024), esse tipo de vacina é eficaz por provocar uma resposta imune mesmo sem conter vírus viáveis.

Apesar da diversidade de estratégias tecnológicas desenvolvidas ao longo das últimas décadas, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a dengue enfrentou inúmeros desafios. A complexidade da resposta imune e a necessidade de oferecer proteção simultânea contra os quatro sorotipos do vírus dificultaram significativamente esse processo (Guo et al., 2017). Somente a partir da década de 2010, com os avanços nos ensaios clínicos e na engenharia genética, os primeiros imunizantes demonstraram resultados promissores, culminando na aprovação das vacinas Dengvaxia® e Qdenga®.

3.3.2 Desafios para o Desenvolvimento de Vacinas contra a Dengue

O desenvolvimento de vacinas eficazes contra a dengue envolve desafios imunológicos significativos. O principal obstáculo está na necessidade de induzir uma resposta imune duradoura contra os quatro sorotipos do vírus da dengue. Isso porque a infecção por um único sorotipo confere imunidade permanente apenas contra ele, mas não protege completamente contra os demais sorotipos — podendo, inclusive, predispor a formas mais graves da doença em reinfecções subsequentes por sorotipos diferentes, devido à amplificação dependente de anticorpos (ADE) (Aguiar *et al*., 2016; Halstead, 2003).

Outro desafio está na variação da eficácia vacinal conforme a soropositividade prévia dos indivíduos. Além de a imunidade anterior à vacinação influenciar positivamente na resposta ao imunizante, de moro que a proteção é mais efetiva em indivíduos previamente expostos ao vírus, observou-se risco aumentado de hospitalização em soronegativos vacinados com a Dengvaxia® (Aguiar *et al*., 2016). Além disso, o cenário epidemiológico de circulação simultânea de múltiplos sorotipos em países endêmicos (OMS, 2024a) torna as estratégias de vacinação ainda mais complexas, exigindo vigilância constante e monitoramento dos perfis sorológicos da população.

Por fim, há também obstáculos operacionais e éticos, como a dificuldade de realizar triagens sorológicas em grande escala para determinar a elegibilidade dos indivíduos, especialmente em países de baixa e média renda, além das controvérsias públicas relacionadas à segurança da vacinação, que abalaram a confiança da população em determinados contextos (Aguiar *et al*., 2018).

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

3.3.3 Aprovação e licenciamento de Dengvaxia® (Sanofi Pasteur)

A vacina Dengvaxia® (CYD-TDV), desenvolvida pela farmacêutica Sanofi Pasteur, foi a primeira vacina contra a dengue a ser aprovada no mundo, com início do licenciamento em 2015, a partir do México e de países da Ásia e América Latina. Estudos iniciais demonstraram eficácia moderada, principalmente entre pessoas previamente infectadas pelo vírus (Sridhar *et al*., 2018). No entanto, evidências posteriores indicaram aumento do risco de hospitalização e formas graves de dengue em indivíduos soronegativos vacinados. Diante disso, a OMS revisou suas recomendações em 2018, restringindo seu uso a indivíduos com infecção prévia comprovada, o que limitou sua aplicação a contextos específicos.

3.3.4 Aprovação e licenciamento de Qdenga® (Takeda)

A vacina Qdenga®, desenvolvida pela farmacêutica japonesa Takeda, foi licenciada pela primeira vez em dezembro de 2022, quando obteve a aprovação da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para uso em pessoas com idade entre 4 e 60 anos, independentemente do histórico sorológico. Essa aprovação marcou um avanço significativo na prevenção da dengue, especialmente por se tratar de uma vacina que não exige testagem prévia para detecção de infecção anterior. A autorização foi baseada em resultados de ensaios clínicos de fase 3, que demonstraram eficácia robusta tanto entre indivíduos soropositivos quanto entre soronegativos (Biswal *et al*., 2020). Posteriormente, a vacina também recebeu aprovação em outros países da América Latina e Ásia, integrando campanhas de imunização pública e privada. A partir da engenharia genética, genes dos diferentes sorotipos do vírus da dengue foram inseridos em um vírus vivo atenuado do DENV-2 por meio de engenharia genética, resultando em uma resposta imunológica ampla, reforçando seu potencial para uso em larga escala (Biswal *et al*., 2019).

3.3.5 Vacina Butantan-DV (Instituto Butantan)

A Butantan-DV, desenvolvida pelo Instituto Butantan, é uma vacina tetravalente viva atenuada contra a dengue, administrada em dose única, o que pode facilitar a adesão à vacinação. Ensaios clínicos de fase 3 indicaram que a vacina apresenta eficácia elevada na prevenção de casos sintomáticos de dengue e formas graves da doença, mostrando-se eficaz independentemente do histórico sorológico dos indivíduos

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

(Butantan, 2024). Porém, até o momento, a vacina ainda não possui licenciamento, estando em processo de submissão contínua do pedido de registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

3.4 CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS AVALIADAS

3.4.1 Composição, tecnologia e mecanismos de ação

A vacina Dengvaxia®, é composta por vírus vivos atenuados, utilizando o vírus da febre amarela (cepa 17D), ao qual foram inseridos genes das proteínas de envelope dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1 a DENV-4) (Thomas & Yoon, 2019). Já a Qdenga® é baseada em um vírus atenuado do DENV-2, que serve como esqueleto viral para os demais sorotipos, por meio da substituição das proteínas estruturais externas. Ambas buscam estimular a produção de anticorpos neutralizantes de forma equilibrada, embora a resposta imunológica varie entre elas, influenciada pela tecnologia utilizada (Biswal *et al*., 2020).

3.4.2 Esquema de doses e idade de aplicação

O esquema vacinal do imunizante Dengvaxia® é composto por três doses, administradas com intervalos de seis meses entre cada dose, sendo indicada para indivíduos entre 9 e 45 anos com infecção prévia comprovada. Em contrapartida, a Qdenga® é aplicada em duas doses com intervalo de três meses e foi licenciada para pessoas de 4 a 60 anos, sem exigência de sorologia anterior (Biswal *et al*., 2020). A menor quantidade de doses da Qdenga® representa uma vantagem operacional, facilitando a adesão ao esquema vacinal, já que necessita de menos doses.

3.4.3 Requisitos, indicações/contraindicações

A OMS em 2018 mudou sua recomendação de Dengvaxia®, indicando o imunizante apenas para pessoas com histórico confirmado de infecção por dengue, por meio de sorologia ou critérios epidemiológicos. Seu uso em indivíduos soronegativos é contraindicado, devido ao risco aumentado de formas graves da doença após a vacinação. Já a Qdenga® pode ser utilizada independentemente da sorologia, o que amplia seu potencial de cobertura populacional. Ambas as vacinas têm contraindicações comuns,

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

como para gestantes, lactantes, imunocomprometidos e pessoas com alergia aos componentes da fórmula (OMS, 2018; Brasil, 2023).

3.5 DESAFIOS E CONTROVÉRSIAS EM VACINAÇÃO CONTRA DENGUE

3.5.1 Eventos adversos

A segurança das vacinas contra a dengue foi amplamente discutida após os relatos de eventos adversos associados à Dengvaxia®. Estudos demonstraram aumento no risco de hospitalizações e dengue grave em indivíduos soronegativos vacinados (Sridhar *et al*., 2018). Com isso, passou-se a recomendar sua administração apenas para pessoas com infecção prévia. A Qdenga®, por outro lado, apresentou um perfil de segurança mais favorável, com reações adversas predominantemente leves ou moderadas, como dor local, febre e cefaleia, e sem aumento de risco em soronegativos (Biswal *et al*., 2019).

3.5.2 Aceitação vacinal

A adesão às vacinas contra a dengue ainda representa um desafio relevante, inserido em um contexto global de hesitação vacinal resultante de desinformação ou uso inadequado da tecnologia. Um dos episódios mais emblemáticos ocorreu nas Filipinas, onde o governo iniciou uma campanha nacional de imunização com a vacina Dengvaxia® sem realizar triagem sorológica prévia para verificar se os indivíduos já haviam sido infectados pelo vírus da dengue. Posteriormente, verificou-se que a administração da vacina em indivíduos soronegativos, especialmente crianças, estava associada ao aumento do risco de hospitalizações e formas graves da doença. Como consequência, houve a suspensão do programa vacinal e um abalo significativo na confiança da população em relação às campanhas de imunização, com repercussões também sobre outras vacinas (Silveira, 2019; OMS, 2018).

Apesar de dados do *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) indicarem a Dengvaxia® apresenta uma eficácia de 65,6% contra dengue virologicamente confirmada em indivíduos de 9 a 16 anos, com reduções expressivas nos casos graves (93%) e nas hospitalizações (82%) ao longo de 25 meses após a primeira dose, foi identificado um aumento de hospitalizações em crianças entre 2 e 5 anos a partir do terceiro ano de acompanhamento, o que reforçou as preocupações de segurança (OMS, 2018).

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

Nesse cenário, a introdução da Qdenga® apresenta uma nova perspectiva, especialmente por não exigir sorotipagem prévia. No entanto, ela ainda enfrenta resistência por parte da população, influenciada pelo histórico negativo da Dengvaxia®, pelo medo de eventos adversos e pela desinformação. Além disso, a baixa percepção de risco da dengue fora dos períodos epidêmicos contribui para a baixa aceitação da vacina, dificultando sua incorporação em larga escala (Larson *et al*., 2016).

3.5.3 Variações regionais na circulação de sorotipos

A efetividade das vacinas contra a dengue pode variar conforme a distribuição dos sorotipos predominantes em diferentes regiões. A Dengvaxia® apresentou eficácia diferenciada entre os sorotipos, sendo mais eficaz contra o DENV-3 e o DENV-4, conforme descrito em estudos de avaliação pós-licenciamento (Thomas e Yoon, 2019). Por outro lado, a Qdenga® demonstrou proteção mais equilibrada entre os sorotipos, com destaque para a eficácia contra o DENV-2, inclusive entre indivíduos soronegativos (Biswal *et al*., 2020). Diante disso, a vigilância contínua dos sorotipos em circulação é essencial para subsidiar políticas públicas de vacinação adaptadas ao perfil epidemiológico local (Brady *et al*., 2012).

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, cujo objetivo foi avaliar a efetividade da vacinação contra a dengue na redução de casos novos da doença.

Esta revisão foi conduzida com base nas recomendações da **Cochrane (ref. Handbook)** e a redação desta revisão se baseou nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

Esta revisão integra uma revisão sistemática mais ampla que revisará diferentes estratégias de prevenção contra a dengue.

4.2 ESTRATÉGIA PICO

A elaboração da pergunta de pesquisa, assim como a definição dos critérios para busca e seleção dos estudos, fundamentou-se na estratégia PICO, reconhecida e amplamente recomendada para a condução de revisões sistemáticas, conforme orientações do *Handbook* da Cochrane (Quadro 1). Esta revisão constitui um recorte de uma revisão maior sobre a efetividade das medidas preventivas contra a dengue, focando especificamente na avaliação das vacinas. A pergunta de pesquisa foi: “Comparado ao placebo ou à ausência intervenção adicional, as vacinas contra a dengue são efetivas em prevenir a doença?”.

Quadro 1 – Acrônimo PICO utilizado para orientar a pergunta de pesquisa e seleção de estudos elegíveis para compor a revisão

Elemento	**Definição**	**Aplicação nesta revisão**
P	População ou problema de saúde	Sem restrição de população; incluídos estudos com qualquer grupo etário ou perfil epidemiológico
I	Intervenção	Vacinas
C	Comparação	Placebo ou sem intervenção
O	Desfecho	Incidência de dengue, prevalência de dengue, taxa de hospitalização por dengue e mortalidade relacionada à doença

Fonte: Elaboração da autora, 2025.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

4.3 PROTOCOLO

O protocolo desta revisão foi registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), disponível em: https://osf.io/y7mbq/, sob o DOI: 10.17605/OSF.IO/Y7MBQ.

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma, ano de publicação ou local de estudo.

Foram considerados elegíveis os estudos experimentais, quase-experimentais e observacionais controlados que possibilitassem isolar o efeito de uma intervenção voltada à redução da morbimortalidade por dengue. No caso das vacinas, foram incluídos apenas os estudos clínicos de fase 3 que visam confirmar a eficácia e segurança da imunização.

Foram excluídas revisões sistemáticas, revisões narrativas e metanálises. Também foram excluídos estudos realizados em modelos animais (por exemplo, testes de vacinas em animais) e aqueles baseados exclusivamente em modelagem matemática.

4.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados utilizadas para a busca dos estudos foram: PubMed, Embase e LILACS. As buscas foram realizadas em setembro de 2024 utilizando-se sinônimos dos termos “dengue” e ““prevenção” combinados por meio de operadores booleanos apropriados conforme a base. A estratégia de busca completa utilizada em cada base eletrônica está disponível na (Quadro 2).

Quadro 2 – Estratégia de busca nas bases LILACS e PubMed.

Conceitos	**Descritores**
Desfecho	((“Break-Bone Fever” OR “dengue fever” OR “dengue”)
Intervenção	(“Prevention” OR “preventive” OR “prophylaxis” OR “control” OR “preventive measures”))

Fonte: Elaboração da autora, 2025.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

Quadro 3 – Estratégia de busca na base Embase.

Conceitos	**Descritores**
Desfecho e intervenção	#1: 'dengue'/exp OR 'dengue' #2: 'prevention' #3: #1 AND #2 #4: 'prevention and control' #5: #1 AND #4

Fonte: Elaboração da autora, 2025.

4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

As etapas de identificação dos estudos elegíveis e extração dos dados foram conduzidas por dois avaliadores independentes.

4.7 PROCESSO DE TRIAGEM DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi apresentada por meio de fluxograma seguindo as recomendações do modelo PRISMA, contemplando as fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

A triagem de títulos e resumos foi realizada de maneira individual em parceria com os alunos da Residência Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), como parte das atividades da disciplina de Saúde Baseada em Evidências, tendo como base os critérios de elegibilidade previamente definidos.

A etapa da leitura dos textos completos e a extração das informações relevantes foram conduzidas por dois avaliadores independentes. As informações extraídas incluíram: autores, ano de publicação, local do estudo, tipo de intervenção contra a dengue, características da população estudada e desfechos avaliados (como incidência, prevalência, hospitalizações e mortalidade por dengue).

4.8 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado conforme o tipo de estudo incluído na revisão. Para estudos não randomizados e observacionais, utilizou-se a ferramenta ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions). Para estudos randomizados, foi aplicada a ferramenta RoB 2.0. Ambas as ferramentas foram desenvolvidas pela Cochrane Collaboration.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

A avaliação foi realizada de forma independente por dois avaliadores. Em caso de discordância na classificação do risco de viés, um terceiro revisor foi consultado para alcançar consenso. Essa etapa foi fundamental para assegurar a confiabilidade dos dados e a validade das conclusões da revisão.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos seguiu as diretrizes do PRISMA 2020, conforme representado na Figura 1.

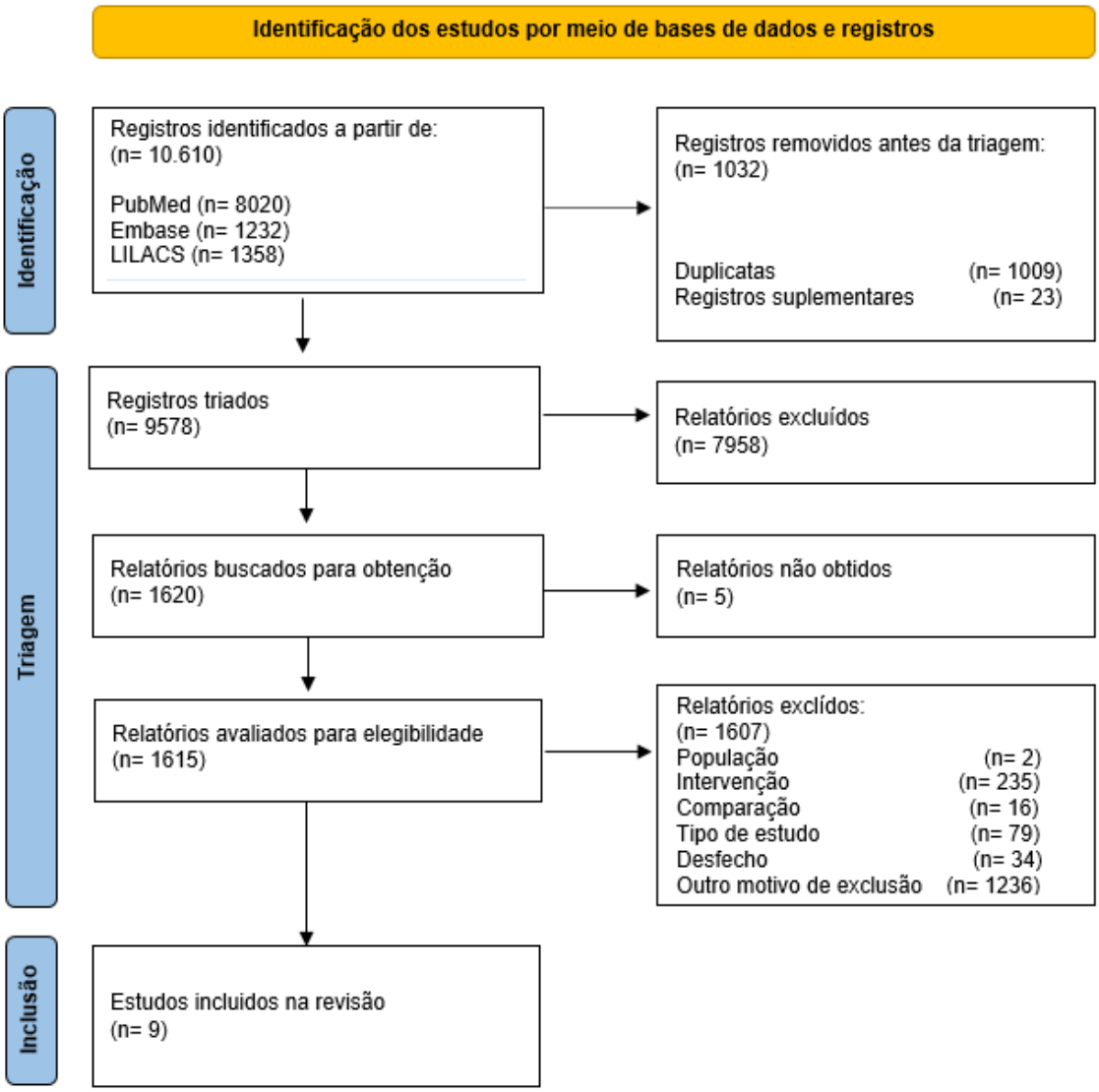
Inicialmente, foram identificados 10.610 registros por meio de buscas nas bases de dados, incluindo PubMed (n = 8.020), Embase (n =1.232) e LILACS (n = 1.358). Após a remoção de 1.032 registros (sendo 1.009 duplicatas e 23 registros suplementares), restaram 9.578 registros para triagem.

Durante a fase de triagem, 7.958 registros foram excluídos com base na leitura dos títulos e resumos, resultando em 1.620 artigos selecionados para obtenção da leitura dos textos na íntegra. Desses, 5 artigos não foram obtidos para leitura completa por indisponibilidade de acesso.

Assim, 1.615 artigos foram avaliados quanto à elegibilidade por dois revisores. No processo, 1.607 foram excluídos por não atenderem aos critérios previamente estabelecidos no protocolo: 2 por não corresponderem à população de interesse, 240 por inadequação da intervenção, 16 por ausência de grupo de comparação, 79 por tipo de estudo inadequado, 34 por não apresentarem desfechos compatíveis e 1.236 por outros motivos de exclusão. Ao final do processo, 9 artigos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão sistemática. No entanto, dois desses artigos referem-se à mesma investigação, publicada em anos distintos pelo mesmo autor, sendo considerados como um único estudo na análise final dos 8 estudos. Para a extração dos dados dos estudos selecionados, foi utilizado a plataforma PICO Portal, que auxiliou na padronização e organização das informações.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos (PRISMA 2020)



Fonte: Adaptado de Page *et al.*, 2020.

5.2 ESTUDOS SELECIONADOS

Na tabela 1 estão presentes informações dos oito estudos incluídos na revisão, que foram publicados entre 2014 e 2024, com delineamentos metodológicos distintos, abrangendo ensaios clínicos randomizados controlados, estudos de coorte e estudos caso-controle. Os estudos avaliaram diferentes vacinas tetravalentes contra a dengue, conduzidos em sua maioria em países da América Latina e da Ásia, com foco em regiões endêmicas. Três estudos foram realizados exclusivamente no Brasil, três envolveram países tanto da Ásia quanto da América Latina, um estudo foi conduzido

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

apenas em países da América Latina e um exclusivamente em países na Ásia. Dos oito estudos incluídos, cinco investigaram a vacina CYD-TDV (Dengvaxia®), dois investigaram a TAK-003 (Qdenga®) e apenas um avaliou a Butantan-DV.

As intervenções avaliadas consistiram em vacinas tetravalentes contra a dengue, incluindo a Butantan-DV, a TAK-003 (Qdenga®) e a CYD-TDV (Dengvaxia®). Dentre elas, a TAK-003 e a CYD-TDV já foram licenciadas para uso em diversos países, enquanto a Butantan-DV ainda se encontra em fase de avaliação regulatória. Os esquemas vacinais variaram entre os estudos a depender da vacina aplicada, pois a Dengvaxia® (CYD-TDV) requer três doses, administradas com intervalo de seis meses entre cada aplicação, enquanto a Qdenga® (TAK-003) é aplicada em duas doses, com intervalo de três meses entre elas e a Butantan-DV foi avaliada com dose única.

Os comparadores utilizados nos estudos foram placebo, quando o delineamento do estudo era ensaio clínico randomizado e populações não vacinadas quando os estudos eram coorte e caso-controle.

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática relataram ter recebido financiamento para sua execução, majoritariamente provenientes de centros de pesquisa no caso da vacina Butantan-DV e da própria indústria farmacêutica, no caso do desenvolvimento das vacinas CYD-TDV e TAK-003.

5.3 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

A amostra desta revisão contou com uma população total de 562.648, dentre estes, a população estudada em Nogueira *et al.* (2024) contou com 16.363 participantes; 20.099 em Tricou *et al* (2024); 1.854 participantes no estudo de Quijano *et al.* (2024); 441.945 indivíduos no estudo de coorte de Moraes *et al.* (2022); Dayan *et al.* (2020) contou com 31.144 pessoas; Biswal *et al.* (2020) com 20.099 participantes; Villar *et al.* (2015) com 20.869 participantes e Capeding *et al.* (2014) 10.275 pessoas.

A população-alvo variou conforme o estudo, abrangendo desde crianças a partir de 2 anos até adultos com até 59 anos de idade, porém a maioria dos estudos contemplou crianças e adolescentes. Os ensaios clínicos conduzidos incluíram participantes saudáveis, estratificados por faixa etária, e apresentaram características demográficas semelhantes, sendo majoritariamente compostos por indivíduos residentes em áreas endêmicas para dengue.

Os desfechos primários analisados incluíram a eficácia vacinal na

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

prevenção da dengue sintomática virologicamente confirmada, além da segurança, medida pela incidência de eventos adversos incluindo as complicações graves. Alguns estudos também avaliaram desfechos secundários, como hospitalizações, dengue grave e resposta imunológica sorológica.

O tempo de seguimento variou entre os estudos, com períodos que oscilaram de 12 meses a até 5 anos, permitindo a avaliação da eficácia e segurança em curto e longo prazo. Por exemplo, o estudo conduzido por Tricou *et al*. (2024) relatou resultados após um seguimento de 4 a 5 anos, evidenciando a manutenção da eficácia vacinal ao longo do tempo.

O ensaio clínico conduzido por Nogueira et al. (2024) no Brasil demonstrou eficácia da vacina Butantan-DV com dose única, variando conforme a faixa etária: 64,6% entre 2-6 anos, 70,6% entre 7-17 anos e 72,8% entre 18-59 anos. Já o estudo de Tricou *et al.* (2024), multicêntrico, com a vacina TAK-003, mostrou eficácia de 53,5% em indivíduos soronegativos e 64,2% em soropositivos, com proteção aumentada contra hospitalizações: 79,3% e 85,9%, respectivamente.

Estudos observacionais também contribuíram com evidências relevantes. Quijano *et al.* (2024) identificaram uma redução de 21% nos casos de dengue entre indivíduos vacinados com pelo menos uma dose da CYD-TDV, especialmente na faixa de 15 a 27 anos, mesmo com o aumento da circulação do DENV-2. De forma semelhante, Moraes *et al.* (2022) avaliaram a eficácia da mesma vacina por sorotipo, observando 33,2% para DENV-1, -56,8% para DENV-2 (indicando possível aumento de risco) e 93,2% para DENV-4.

Dayan *et al.* (2020), em estudo de coorte envolvendo diversos países da América Latina e da Ásia, reportaram eficácia da CYD-TDV entre 24% e 68% para os sorotipos 1, 2 e 3, e de 91% para o sorotipo 4. Já Biswal *et al.* (2020), em ensaio clínico com a vacina TAK-003, encontraram eficácia global de 80,2%, com variação por sorotipo: 69,8% (DENV-1), 95,1% (DENV-2), 48,9% (DENV-3) e 51,0% (DENV-4). A eficácia contra formas graves foi de 90,4% para hospitalizações e 85,9% contra febre hemorrágica da dengue.

Os estudos mais antigos também mostraram resultados promissores. Villar *et al.* (2015) relataram eficácia da CYD-TDV por sorotipo: DENV-1 (50,3%), DENV-2 (42,3%), DENV-3 (74,0%) e DENV-4 (77,7%). Por fim, Capeding *et al.* (2014), ao avaliarem a mesma vacina em crianças de 2 a 14 anos, encontraram um desfecho primário com eficácia de 56,5% (Tabela 1).

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

Tabela 1 – Estudos sobre a efetividade de vacinas contra a dengue incluídos na revisão sistemática.

Autor(es)	Ano	País	População	Intervenção	Administração	Controle	Resultado	Tipo de Estudo
Nogueira et al.	2024	Brasil	2 e 59 anos.	Butantan-DV	Dose única	Placebo	Eficácia por idade: 64,6% (2-6 anos), 70,6% (7-17 anos), 72,8% (18-59 anos)	Ensaio clínico
Tricou et al.	2024	Brasil, Colômbia, República Dominicana, Nicarágua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka e Tailândia	4 e 16 anos	TAK-003	Duas doses	Placebo	Eficácia: 53,5% (soronegativos), 64,2% (soropositivos) / Hospitalizados: 79,3% (soroneg), 85,9% (soropos)"	Ensaio clínico
Diaz-Quijano et al	2024	Brasil	15 a 27 anos	CYD-TDV (Dengvaxia®)	Pelo menos uma dose de CYD-TDV.	Suspeitos de dengue com testes negativos (RT-PCR/NS1/IgM) Indivíduos com outros agravos (registrados no Sinan	Redução de 21% (15-27 anos) com aumento de DENV-2	Estudo de coorte e caso-controle
De Moraes et al.	2022	Brasil	14 a 45 anos.	CYD-TDV	Individuos com identificação virológica residentes no município de aplicação da intervenção	Indivíduo assintomático na mesma faixa etária e morando no mesmo município que a intervenção	Eficácia por sorotipo: 33,2% (DENV-1), -56,8% (DENV-2), 93,2% (DENV-4)	Estudo de coorte e caso-controle
Dayan et al	2020	**América Latina:** Colômbia, Brasil, México, Porto Rico e Honduras **Asia-Pacífico:** Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã	2 a 18 anos.	CYD-TDV	Vacina CYD14 e CYD15	Placebo	A eficácia combinada da CYD-TDV variou de 24-68% para os sorotipos 1,2,3. O sorotipo 4 apresentou eficácia de 91%.	Estudo de coorte

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

Tabela 1 *cont.*

Biswal et al.	2020	**América Latina:** Brasil , Colômbia , República Dominicana, Nicarágua, Panamá; **Ásia-Pacífico:**Filipinas,Sri Lanka,Tailândia	4 a 16 anos	TAK-003	Duas doses	Placebo	Desfecho primário (sorotipo): 69,8% (DENV-1), 95,1% (DENV-2), 48,9% (DENV-3), 51,0% (DENV-4). Desfecho secundário: 76,1% em soropositivos, 66,2% em soronegativos, 90,4% contra dengue hospitalizada e 85,9% contra febre hemorrágica da dengue.	Ensaio clínico
Villar et al.	2015	Colômbia, Brasil, México, Porto Rico e Honduras	9 a 16 anos	CYD-TDV	Três doses	Placebo	A eficácia da vacina por sorotipo: DENV 1 50,3%; DENV 2 42,3%, DENV 3 74,0% e DENV 4 e 77,7%.	Ensaio clínico
Capeding et al.	2014	Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã	2 a 14 anos	CYD-TDV	Três doses	Placebo	O desfecho primário foi de 56,5%.	Ensaio clínico

Fonte: Elaboração da autora, 2025.

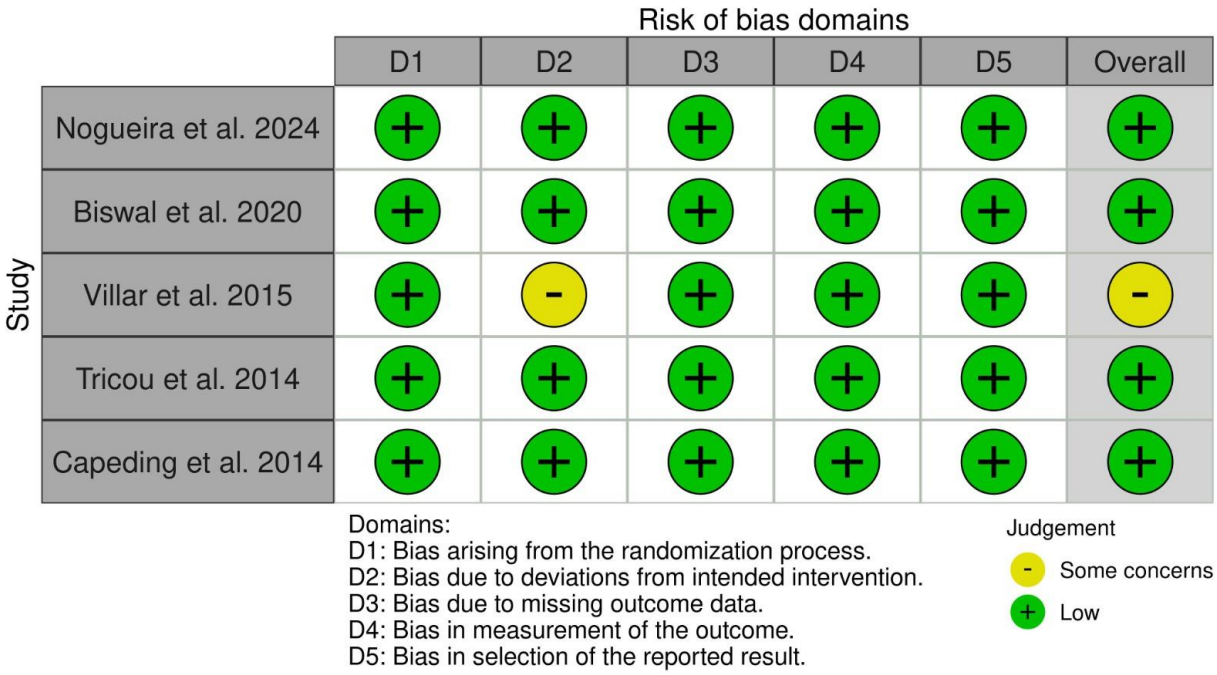
Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

5.4 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS EXPERIMENTAIS – *ROB 2.0*

A avaliação de risco de viés nos cinco ensaios clínicos randomizados foi feita utilizando a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2) nos cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios da intervenção pretendida; (3) viés devido a dados de desfecho ausentes; (4) viés na mensuração do desfecho e (5) viés na seleção do resultado relatado.

A maioria dos estudos apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios avaliados pelos revisores, demonstrando boa qualidade metodológica. Entretanto, na avaliação do estudo de Villar *et al.* (2015) algumas preocupações foram analisadas no domínio (D2) referente aos desvios da intervenção pretendida. Isso sugere possíveis limitações no controle de aderência à intervenção ou ocorrência de desvios que não foram devidamente abordados na análise (Figura 2).

Figura 2 – Análise de risco de viés *Rob 2.0* (*Traffic-light plot*)



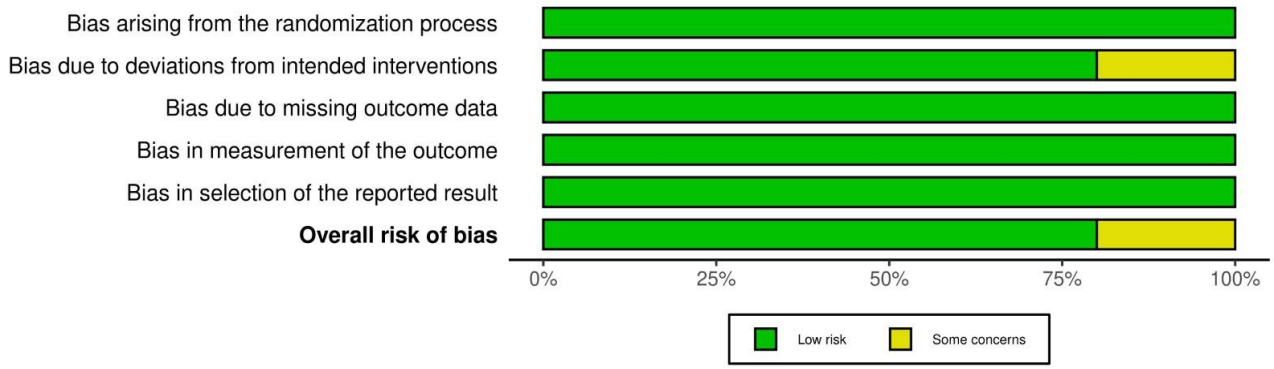
Fonte: Elaboração da autora pelo Robvis, 2025.

Na avaliação geral do risco de viés dos estudos, apenas o domínio 2 apresentou algumas preocupações em relação ao desvio da intervenção pretendida. Os

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

demais domínios apresentaram 100% de baixo risco, conforme figura 3.

Figura 3 – Análise de risco de viés *Rob 2.0* (*Summary plot*)



Fonte: Elaboração da autora pelo Robvis, 2025.

5.5 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS – *ROBINS I*

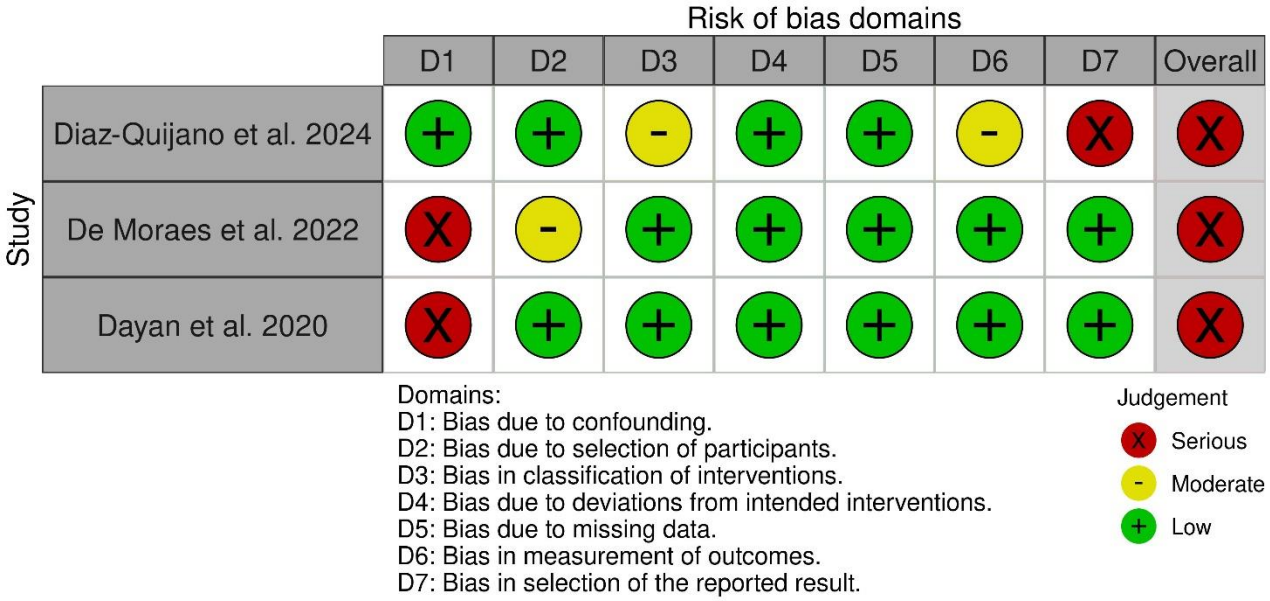
A avaliação de risco de viés nos três estudos observacionais foi realizada utilizando a ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions), que considera sete domínios: (1) viés devido à confusão; (2) viés na seleção dos participantes; (3) viés na classificação da intervenção; (4) viés decorrente de desvios da intervenção pretendida; (5) viés devido a dados faltantes; (6) viés na mensuração do desfecho; e (7) viés na seleção dos resultados relatados.

A avaliação do risco de viés no estudo de Diaz-Quijano *et al.* (2024) indicou risco moderado na classificação da intervenção (D3) e na mensuração dos desfechos (D6), principalmente devido à possível falta de cegamento nos processos de classificação e confirmação dos casos. Além disso, foi identificado alto risco de viés na seleção dos resultados relatados (D7), uma vez que a análise de múltiplos subgrupos pode ter introduzido vieses de seleção, resultando em um risco geral moderado para o estudo. Já o estudo de De Moraes *et al.* (2022) mostrou alto risco de viés no domínio de confusão (D1), pois não realizou ajustes adequados para fatores como a incidência prévia de dengue. O risco foi considerado moderado na seleção de participantes (D2), devido ao uso de controles não ponderados que podem não representar fielmente a população-alvo. Nos demais domínios (D3 a D6), o estudo apresentou baixo risco de viés, culminando em uma classificação geral de risco moderado. Por fim, o estudo de Dayan *et al.* (2020) exibiu alto risco de viés no domínio de confusão (D1), mas baixo risco em todos os outros aspectos

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

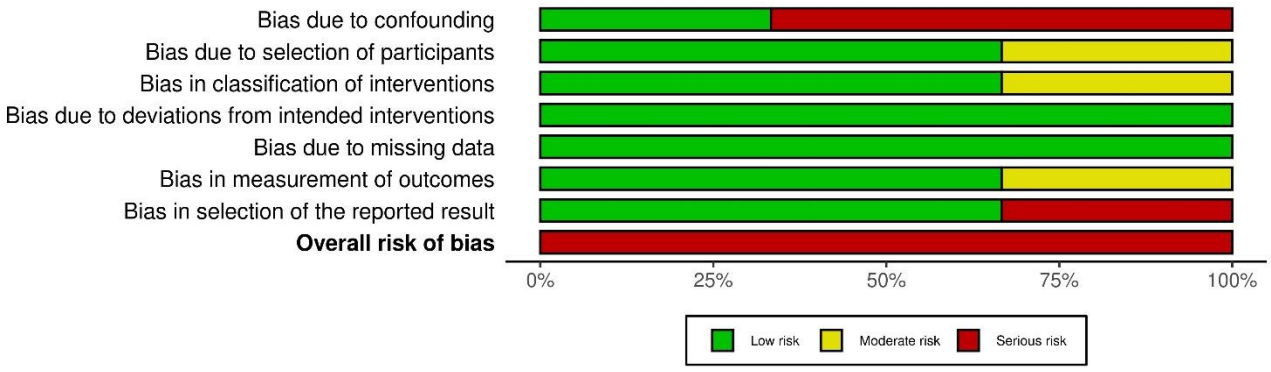
analisados (D2 a D7). Essa combinação resultou igualmente em um risco geral moderado. (Figuras 3 e 4).

Figura 4 – Análise de risco de viés *Robins I* (*Traffic-light plot*)



Fonte: Elaboração da autora pelo Robvis, 2025.

Figura 5 – Análise de risco de viés *Robins I* (*Summary plot*)



Fonte: Elaboração da autora pelo Robvis, 2025.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

6 DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão sistemática evidencia avanços significativos no desenvolvimento, avaliação e aplicação das vacinas tetravalentes na população contra a dengue. Observa-se que a maioria dos estudos são oriundos de ensaios clínicos randomizados de fase 3, coortes e estudos de caso-controle, os quais são fundamentais para aferir a eficácia e segurança das vacinas na população.

Os estudos presentes na revisão foram realizados em regiões onde a dengue é considerada endêmica, contando com estudos em países da América Latina e Ásia onde a elevada circulação de diferentes sorotipos do vírus e as condições socioambientais contribuem para a persistência e gravidade da doença (WHO, 2022; Teixeira *et al.*, 2013).

O estudo de Nogueira *et al*. (2024) apresentou resultados promissores para a vacina Butantan-DV, demonstrando eficácia sustentada por faixa etária em indivíduos de 2 a 59 anos. Os dados de eficácia entre crianças de 2 a 6 anos foi de 64,6%, para crianças e adolescentes de 7 a 17 anos foi de 70,6% e para adultos de 18 a 59 anos foi de 72,8%, demonstrando que as vacinas são mais eficazes em adultos. A vacina Butantan-DV teve uma única aplicação, o que pode oferecer uma vantagem operacional e facilitar a adesão da população.

De maneira semelhante, Tricou *et al*. (2024) e Biswal *et. al* (2020) avaliaram a vacina TAK-003, em ensaios clínicos randomizados com participantes em diferentes países, na América Latina e na Ásia. O estudo de Tricou *et. al* (2024) revelou uma eficácia da vacina de 53,5% em soronegativos e de 64,2% em indivíduos que já tiveram contato com algum sorotipo da dengue. Para a análise em prevenir hospitalizações em soropositivos encontrou-se um resultado de 79,3% em soronegativos e 85,9% em soropositivos. Este achado é relevante, especialmente em contextos endêmicos, onde a exposição contínua ao vírus pode interferir na resposta vacinal. Porém só foi possível analisar os dados de eficácia para DEN-1 e DEN-2, devido à baixa incidência de DEN-3.

Estudos observacionais como o de Diaz-Quijano *et al*. (2024) e De Moraes *et al*. (2022) contemplaram jovens e adultos. Ambos utilizaram delineamentos de coorte e caso-controle, sendo conduzidos no estado do Paraná, Brasil — região endêmica e prioritária para intervenções vacinais. Esses estudos demonstraram eficácia considerável da aplicação de Dengvaxia, especialmente em indivíduos previamente soropositivos, a eficácia encontrada para o DENV-1 foi de 33,2%, -56,8% para DENV-2 demonstrando um

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

risco aumentado para o sorotipo, 93,2% para DENV-4 e não apresentou dados para o DENV-3. O que confere com o estudo De Moraes *et al*. (2022), já que este revelou um aumento de complicações para o DENV-2.

No entanto, os dados devem ser interpretados com cautela, considerando a limitação da Dengvaxia quanto à necessidade de soropositividade prévia e o as complicações com o sorotipo DENV-2. Como mostrado em Dayan *et al*. (2020), a eficácia da vacina varia conforme o status sorológico basal, sendo menor, ou até prejudicial, entre indivíduos soronegativos. Dessa forma, a eficácia combinada da CYD-TDV variou de 24-68% para os sorotipos 1,2,3. O sorotipo 4 apresentou eficácia de 91%.

Além disso, Villar *et al*. (2015) e Capeding *et al*. (2014) conduziram ensaios clínicos com a vacina CYD-TDV, seus achados forneceram dados relevantes com a aplicação de três doses da vacina em crianças entre 2 e 16 anos. Villar *et al*. (2015) encontrou a eficácia da vacina por sorotipo, sendo: DENV 1 50,3%; DENV 2 42,3%, DENV 3 74,0% e DENV 4 e 77,7%. Já em Capeding *et al*. (2014), a eficácia como desfecho primário foi de 56,5%.

Os estudos incluídos na revisão apresentaram, majoritariamente, baixo risco de viés segundo a ferramenta RoB 2. Apenas o estudo de Villar *et al*. (2015) apresentou algumas preocupações quanto a desvios da intervenção pretendida, o que reforça a confiabilidade dos achados desta revisão. A predominância de ensaios clínicos bem conduzidos contribui para a robustez das evidências estudadas.

Já nos estudos observacionais evidenciaram um cenário metodológico heterogêneo e com algumas preocupações, diferente dos experimentais que apresentaram baixo risco de viés. A análise por meio da ferramenta ROBINS-I permitiu identificar pontos fortes e limitações que devem ser considerados na interpretação dos resultados.

De maneira geral, todos os estudos observacionais tiveram problemas em algum dos sete domínios do ROBINS-I, com exceção dos domínios quatro e cinco, que apresentaram baixo risco de viés nos três estudos observacionais incluídos nesta revisão.

Dentre os estudos incluídos não foi encontrado nenhum dado que avaliasse dados específicos sobre a mortalidade por dengue, o que pode ser atribuído à baixa frequência desse desfecho em populações acompanhadas em ensaios clínicos.

Um aspecto relevante a ser considerado nesta revisão sistemática refere-se ao recorte temático adotado, que se concentrou exclusivamente na análise da efetividade das vacinas contra a dengue. Embora essa abordagem tenha permitido um aprofundamento sobre os avanços e desafios relacionados à imunização, ela restringe a

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

compreensão global das demais estratégias existentes de prevenção e controle da doença. Medidas como o controle vetorial, o manejo ambiental, a vigilância epidemiológica e a educação em saúde desempenham papéis complementares e essenciais no enfrentamento da dengue, sobretudo em contextos em que a cobertura vacinal ainda é limitada ou inexistente, evidenciando a necessidade de uma abordagem integrada para o combate eficaz da doença.

Outro ponto a ser destacado é a não realização da metanálise prevista no protocolo, que não foi cumprida. Assim, os resultados apresentados nesta revisão devem ser interpretados considerando os limites do escopo e da metodologia adotada.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou avanços relevantes no campo da imunização contra a dengue, evidenciando a efetividade de diferentes vacinas tetravalentes em contextos epidemiológicos variados. Nossa revisão se destaca por incluir tanto estudos experimentais, quanto observacionais do tipo coorte e caso-controle, os quais foram conduzidos em regiões endêmicas da América Latina e da Ásia, o que confere maior validade externa aos achados.

As vacinas Butantan-DV, TAK-003 (Qdenga®) e CYD-TDV (Dengvaxia®) apresentaram graus variados de eficácia, sendo geralmente superiores em indivíduos previamente expostos ao vírus e contra determinados sorotipos, como o DENV-4. No entanto, observamos uma menor eficácia da Dengvaxia® em soronegativos e desempenho inferior frente ao sorotipo DENV-2. Além disso, a escassez de dados sobre o sorotipo DENV-3 reflete sua baixa circulação nas últimas décadas, o que compromete uma avaliação mais abrangente da efetividade vacinal contra esse sorotipo.

Como implicação para a prática, apesar da eficácia apresentada pela imunização, sugere-se cautela para que sua adoção não seja tomada como uma panaceia com o consequente abandono das estratégias de controle vetorial, vigilância epidemiológica e educação em saúde. Pelo contrário, sua adoção deve ser somativa às ações ora adotadas. Sugerimos que pesquisas primárias futuras avaliem o impacto das vacinas sobre a ocorrência da dengue em um contexto prospectivo com período de seguimento ampliado.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

REFERÊNCIAS

AGUIAR, M.; STOLLENWERK, N.; HALSTEAD, S. B. O impacto da vacina contra dengue recentemente licenciada em países endêmicos. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [S.l.], v. 10, n. 12, e0005179, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005179. Acesso em: 24 jul. 2025.

AKTER, Runa et al. Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1362780, 2024.

BHATT, Samir et al. A distribuição global e a carga da dengue. *Nature*, London, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nature12060. Acesso em: 23 jul. 2025.

BHATT, Samir et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, [S.l.], v. 496, p. 504–507, 2013. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nature12060. Acesso em: 22 jul. 2025.

BISWAL, Shibadas et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 21, p. 2009-2019, 2019.

BRADY, O. J. et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [S. l.], v. 6, n. 8, p. e1760, 2012. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001760.

BRASIL. ANVISA. Nota Técnica nº 49/2023/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA: orientações para o monitoramento de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização pelas clínicas privadas de vacinação – vacina contra a dengue. Processo nº 25351.923488/2023-91. Brasília, DF: ANVISA, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa.

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de Monitoramento das Arboviroses. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue. Acesso em: 22 jul. 2025.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2009.

CAPEDING, Maria Rosario et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 384, n. 9951, p. 1358-1365, 2014.

CENTRO EUROPEU DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS (ECDC). Dengue worldwide overview – Monthly report. 2025. Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly. Acesso em: 22 jul. 2025.

COGAN, J. E. Dengue and severe dengue. Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue

DAYAN, Gustavo H. et al. Efficacy after 1 and 2 doses of CYD-TDV in dengue endemic areas by dengue serostatus. *Vaccine*, v. 38, n. 41, p. 6472-6477, 2020.

DE MORAES, José Cássio et al. A case-control study to determine the effectiveness of a tetravalent dengue vaccine in the state of Paraná, Brazil. *The Lancet Regional Health–Americas*, v. 7, 2022.

DIAZ-QUIJANO, Fredi Alexander et al. Effectiveness of mass dengue vaccination with CYD-TDV (Dengvaxia®) in the state of Paraná, Brazil: integrating case-cohort and case-control designs. *The Lancet Regional Health–Americas*, v. 35, 2024.

ECDC – EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Dengue worldwide overview – June 2025. Stockholm: ECDC, 2025. Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly. Acesso em: 22 jul. 2025.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998 Jul;11(3):480-96. doi: 10.1128/CMR.11.3.480. PMID: 9665979; PMCID: PMC88892.

GUO, Chenyang et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990–2015: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, [S.l.], v. 7, p. 317, 2017. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00317. Acesso em: 24 jul. 2025.

GUZMAN, Maria G.; HARRIS, Eva. Dengue. *The Lancet*, v. 385, n. 9966, p. 453-465, 2015.

HALSTEAD, Scott. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res.*, 2003;60:421-67.

MESSINA, Jane P. et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature Microbiology*, [s.l.], v. 4, n. 9, p. 1508–1515, 2019. https://www.nature.com/articles/s41564-019-0476-8. Acesso em: 22 jul. 2025.

NOGUEIRA, Mauricio L. 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. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 24, n. 11, p. 1234-1244, 2024.

OPEN SCIENCE FRAMEWORK. Protocolo de revisão sistemática: efetividade das vacinas contra a dengue. Disponível em: https://osf.io/y7mbq/. DOI: 10.17605/OSF.IO/Y7MBQ. Acesso em: 15 ago. 2025.

OKOYE, Ebele C.; MITRA, Amal K.; LOMAX, Terica; NUNALEY, Cedric. Epidemias de dengue e a perspectiva das vacinas: uma revisão sistemática e meta-análise usando ensaios clínicos em crianças. Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Jackson, Jackson, MS, EUA, [s.d.].

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Dengue – Atualização global: abril de 2024a. 2024. Disponível em: https://www.who.int/news/item/17-04-2024-dengue-global-update. Acesso em: 22 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Dengue and severe dengue. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue. Acesso em: 24 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Dengue and severe dengue: fact sheet. 2024c. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue. Acesso em: 22 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Disease Outbreak News – Dengue global situation. 2024b. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518. Acesso em: 22 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) et al. Dengue vaccine: WHO position paper–September 2018. *Wkly Epidemiol Rec*, v. 93, n. 36, p. 457-476, 2018.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, 2021.

PICO PORTAL. PICO Portal, [s.d.]. Portal de revisão sistemática e triagem de citações. Disponível em: https://picoportal.org/ Acesso em: 15 ago. 2025.

POURZANGIABADI, Masoud et al. Vírus da dengue: etiologia, epidemiologia, patobiologia e desenvolvimentos em diagnóstico e controle – Uma revisão abrangente. *VirusDisease*, [S.l.], v. 34, p. 1–20, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s13337-023-00824-2. Acesso em: 24 jul. 2025.

SILVEIRA, Evanildo da. Vacina da dengue: a corrida pela imunização que envolve pesquisadores brasileiros, japoneses e americanos. *BBC News Brasil*, São Paulo, 16 jan. 2019. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/brasil-46865264

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20

SILVEIRA, LTC. Revisão sistemática da eficácia da vacina da dengue. Rio de Janeiro. Dissertação [mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde] - Instituto Nacional de Cardiologia; 2016.

SRIDHAR, Saranya et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 4, p. 327-340, 2018.

THOMAS, Stephen J.; YOON, In-Kyu. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 15, n. 10, p. 2295-2314, 2019.

TRICOU, Vianney 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. *The Lancet Global Health*, v. 12, n. 2, p. e257-e270, 2024.

VILLAR, Luis et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 2, p. 113-123, 2015.

YESMIN, Farzana et al. Epidemiological challenges in Dengue outbreak: DENV-5 emergence and public health strategies. *International Journal of Surgery Open*, v. 62, n. 1, p. 70-71, 2024.

ZHANG, W.-X. et al. Assessing the global dengue burden: Incidence, mortality, and disability trends over three decades. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 19(3), e0012932, 2025. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012932.

Versão Final Homologada
04/09/2025 08:20