

# VACINAÇÃO CONTRA DENGUE EM UMA UNIVERSIDADE DO SUL DO BRASIL

*Data de submissão: 05/04/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Gabriela Valente Rabelo Watanabe**

Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Londrina (UEL)  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/7676569844412203>

### **Danielle Ruiz Miyazawa Ferreira**

Médica do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital Universitário HU/UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/9800932281096920>

### **Lucas Gabriel Capelari**

Estagiário do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HU/UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/5226494121058360>

### **Ivana Teixeira Motta**

Estagiário do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HU/UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/8950577608874965>

### **Jaqueline Dario Capobiango**

Docente do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica da UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/4086610920656645>

**RESUMO:** A dengue, uma arbovirose transmitida pelo *Aedes aegypti* e causada pelo vírus da dengue (DENV) é responsável por milhões de infecções anualmente no mundo, o que justifica a necessidade urgente de medidas de prevenção mais eficazes. O presente estudo tem por objetivo evidenciar a segurança de uma vacina contra os quatro sorotipos da dengue - a vacina Dengvaxia®, analisar a aplicabilidade do teste rápido na detecção de soropositivos para a dengue e apresentar aspectos epidemiológicos relacionados à adesão à vacina durante a campanha de vacinação contra a dengue no Estado do Paraná, no Brasil. Este é um estudo de coorte prospectiva, cuja amostra populacional foram funcionários e estudantes da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e do Hospital Universitário de Londrina (HU), com idade entre 18 e 27 anos que receberam a vacina Dengvaxia® durante a Campanha de Vacinação contra a Dengue entre os anos de 2016 e 2018, promovida pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA). Foram coletadas amostras de sangue de 296 pessoas, previamente à primeira dose da vacina, as quais foram submetidas ao teste rápido para pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-Dengue (Bioline™ Dengue DUO -

Abbott®). Após 30 dias de cada dose da Dengvaxia®, foi realizada ligação telefônica para todos os participantes em busca de possíveis eventos adversos associados à vacinação. Outras informações sobre a coorte, tais como dengue prévia à vacinação e as datas das doses em que foi aplicada a Dengvaxia® durante a campanha, foram obtidas nos seguintes bancos de dados: Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná (GAL), Medview (HU), SaúdeWeb (Prefeitura Municipal de Londrina) e Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná Versão 0.0.13. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL, em 2016. Foram incluídos 1815 adultos no estudo, os quais receberam a primeira dose da vacina. A maioria foi do sexo feminino (58,3%), da cor branca (66,2%), com renda familiar entre 4 e 6 salários-mínimos (31%), sem comorbidade (91,7%) e negava ter tido dengue previamente (91,4%); 1010 (55,6%) participantes receberam a 2ª dose e 498 (27,4%) receberam a 3ª dose da vacina. Nenhum dos participantes apresentou qualquer reação grave às doses da vacina. Quanto às 296 amostras em que foi aplicado o teste rápido para pesquisa de anticorpos contra a dengue, 1,5% apresentaram resultado positivo. Não houve boa concordância do resultado do teste com a história de dengue prévia, pois 6,5% dos pacientes que apresentaram o teste negativo relataram ter tido dengue anteriormente. Em vista do exposto, conclui-se que a vacina Dengvaxia® se mostrou segura a curto-prazo, sendo mais uma opção na prevenção da dengue, e que o teste rápido não se mostrou adequado para a avaliação da imunidade prévia à dengue.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dengue; Sorologia; Testes Sorológicos; Vacinas contra Dengue.

## DENGUE VACCINATION AT A UNIVERSITY IN SOUTHERN BRAZIL

**ABSTRACT:** Dengue, an arbovirus transmitted by *Aedes aegypti* and caused by the dengue virus (DENV), is annually responsible for millions of infections worldwide, justifying the urgent need for more effective prevention measures. This study aims to demonstrate the safety of a vaccine against the four serotypes of dengue - the Dengvaxia® vaccine, analyze the applicability of the rapid test in detecting dengue seropositives, and present epidemiological aspects related to vaccine adherence during the dengue vaccination campaign in the State of Paraná, Brazil. This is a prospective cohort study, with the study population being employees and students of the State University of Londrina (UEL) and the University Hospital of Londrina (HU), aged between 18 and 27 years, who received the Dengvaxia® vaccine during the Dengue Vaccination Campaign between 2016 and 2018, promoted by the State Department of Health of Paraná (SESA). Blood samples were collected from 296 individuals prior to the first dose of the vaccine, which were subjected to rapid testing for IgG and IgM anti-Dengue antibodies (Bioline™ Dengue DUO - Abbott®). After 30 days of each Dengvaxia® dose, a telephone call was made to all participants to inquire about possible adverse events associated with vaccination. Other information about the cohort, such as previous dengue before vaccination and the dates of Dengvaxia® doses administered during the campaign, was obtained from the following databases: *Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná* (GAL), Medview (HU), SaúdeWeb (Municipality of Londrina) and an application program called “*Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná*” Version 0.0.13. The research was approved by the Research Ethics Committee Involving Human Subjects of UEL in 2016. A total of 1815 adults were included in the study, who received the first dose of the vaccine. The

majority were female (58.3%), white (66.2%), with a family income between 4 and 6 minimum wages (31%), without comorbidities (91.7%), and denied having had dengue previously (91.4%); 1010 (55.6%) participants received the 2nd dose, and 498 (27.4%) received the 3rd dose of the vaccine. None of the participants experienced any severe reactions to the vaccine doses. Regarding the 296 samples tested for dengue antibodies, 1.5% tested positive. There was poor agreement between the test result and the history of previous dengue, as 6.5% of patients with a negative test reported having had dengue before. As stated, it is concluded that the Dengvaxia® vaccine has shown short-term safety, being another option in dengue prevention, and that the rapid test is not suitable for assessing previous dengue immunity.

**KEYWORDS:** Dengue; Serology; Serologic Tests; Dengue Vaccine

## INTRODUÇÃO

A Dengue é uma arbovirose causada pelo vírus da dengue (DENV), que é transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti* (GUZMAN, 2016). Todos os anos, atinge 390 milhões de pessoas no mundo, dessas, 500 mil doentes evoluem com necessidade internação e, em casos mais graves, 20 mil vão a óbito (WHO, 2018). O que justifica a classificação da dengue, pela OMS, em 2019, como uma das 10 ameaças à saúde global (WILDER-SMITH, 2020). Até 2050, prevê-se que o *Aedes Aegypti* poderá ameaçar a saúde de metade da população mundial (por volta de 49,13%) com a transmissão de uma ou mais arboviroses (KRAEMER, 2019).

Existem quatro sorotipos do vírus da dengue – DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 – criando-se imunidade vitalícia específica a cada sorotipo e imunidade cruzada parcial e temporária para os demais. Em infecções posteriores por outro sorotipo (que não aquele da primo-infecção) pode ocorrer a dengue grave (PAHO, 2021). Isso porque, segundo o fenômeno *Antibody Dependent Enhancement* (ADE), a infecção do DENV é amplificada pela ligação entre o vírus e os anticorpos, o que facilita sua entrada nas células apresentadoras de antígenos, gerando uma “tempestade de citocinas” (CDC, 2020).

Diante desse cenário, tornou-se necessário o desenvolvimento de vacinas que protegessem o indivíduo contra os quatro sorotipos, protegendo-o contra a doença grave (GUBLER, 2019). Até o início de 2023, Dengvaxia® (CYD-TDV), foi a única vacina licenciada no mundo e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil em 2015 (SANOFI, 2019). É uma vacina de vírus vivo atenuado, tetravalente, fabricada a partir da vacina contra a febre amarela YFV-17D (CAPEDING et al., 2014; HADINEGORO et al., 2015; TULLY, GRIFFITHS, 2021). Em 2017, contudo, a Dengvaxia® passou a ser indicada somente para pessoas de 9 a 45 anos que tenham tido dengue prévia, por aumentar o risco de doença grave nas pessoas soronegativas para a dengue (KIMBERLIN, ED, 2021; GUBLER, 2019).

Pela alta prevalência da dengue em várias regiões do Brasil, há a necessidade de realização de estudos que analisem a segurança dessa vacina disponível, além de métodos que identifiquem soropositivos para sua adequada aplicação. Assim, o presente estudo objetiva demonstrar a segurança da Dengvaxia® a curto prazo, discutir a aplicabilidade do teste rápido para identificação de soropositivos para a dengue e apresentar aspectos relacionados à adesão à vacina durante campanha de vacinação no Estado do Paraná, no Brasil.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo epidemiológico de coorte prospectiva, cuja amostra populacional foram funcionários e estudantes da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e do Hospital Universitário de Londrina (HU), com idade entre 18 e 27 anos, aos quais foi administrada a vacina Dengvaxia®, durante a Campanha de Vacinação contra a Dengue entre os anos de 2016 e 2018, promovida pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA).

Considerando a prevalência de dengue de 50% e uma população de 200 mil indivíduos da faixa etária do estudo, obteve-se uma amostra de 700 pessoas, com intervalo de confiança de 99% (IC 99%) e margem de erro de 5%, conforme *Software Epi Info 5.5.6*.

Conforme proposto pela SESA, foram adotados os critérios de exclusão para a vacinação: indivíduos que receberam imunoglobulina humana, sangue ou hemoderivados nos últimos 90 dias; aqueles que receberam qualquer vacina nos últimos 30 dias; as que apresentaram febre ( $\geq 37,8$  °C) no dia da administração da vacina; gestantes; lactantes; pessoas com deficiência imunológica (congenita ou adquirida); indivíduos com reação alérgica grave a qualquer elemento da vacina.

Foi, então, utilizada uma amostra de conveniência, com a inclusão dos pacientes que aceitaram receber a vacina da Dengue, durante a referida campanha de vacinação, e que não preenchiam os critérios de exclusão da SESA, resultando em 1815 pessoas. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Coletou-se amostra de sangue de 296 participantes para a pesquisa de anticorpos IgG anti-Dengue. O soro foi armazenado a uma temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  e realizado o teste rápido para dengue Bioline™ Dengue DUO - Abbott®.

Antes da administração da Dengvaxia®, foi aplicado um questionário para se obter dados epidemiológicos (características demográficas, socioeconômicas e clínicas) da população em estudo, os quais foram inseridos no *software Epi Info 3.5.4*. e descritos por meio de frequências. Analisou-se também a presença ou não de dengue prévia e número de doses da vacina para a dengue.

Após 30 dias de cada dose da Dengvaxia®, todos os participantes foram contatados e, a eles foi aplicado um questionário para identificar possíveis reações adversas e se houve necessidade de hospitalização no período.

Outras informações sobre a coorte em questão, tais como dengue prévia à vacinação e as datas das doses em que foi aplicada a Dengvaxia® durante a campanha, foram obtidas nos seguintes bancos de dados: Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná (GAL), *Medview* (HU), *SaúdeWeb* (Prefeitura Municipal de Londrina) e Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná Versão 0.0.13.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL (número do parecer: 1.730.740) em 16 de setembro de 2016, cujo Certificado de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE) é o número 59231516.6.0000.5231.

## RESULTADOS

Dos 1815 participantes do estudo, a maioria foi do sexo feminino (58,3%, n= 1059). Dentro da faixa etária incluída (de 18 a 27 anos) nesta coorte, 39,1% (n=709) tinham entre 18 e 20 anos, 38,3% (n=696) entre 21 e 23 anos e 22,6% (n=410), 24 a 27 anos.

Quanto à variável cor/raça, grande parte, 66,2% (n=1201) se declarou como branca, 15,8% (n= 287) como parda, 6,3% (n=115) como amarela, 5,9% (n=107) como preta, 0,2% (n=3) como amarela e 5,5% (n=101) teve sua cor como ignorada.

No quesito escolaridade, grande parcela (77,1%, n=1400) tinha ensino superior incompleto, 10,8% (n=197), ensino superior completo, 5,6% (n=102), ensino médio completo, 0,2% (n=2), ensino fundamental completo e 6,3% (n=114) teve sua escolaridade desconhecida.

Em relação ao parâmetro renda familiar, a maioria alegou renda entre 4 e 6 salários mínimos (31%, n=563), seguida por 29,5% (n=535) com renda de 1 a 3 salários mínimos, e, em terceiro lugar, 14,4% (n=261) com renda de 7 a 9 salários mínimos, 9,9% (n=179) tinham renda maior que 10 salários-mínimos, 2,9% (n=53), menor que 1 salário-mínimo e 12,3% (n=224) teve a renda como desconhecida.

Quanto à presença de comorbidades (doença cardiovascular, doença neurológica, doença hematológica ou pneumopatia), a maioria (91,7%, n=1665) negou portar qualquer doença de base, 2% (n=37) declarou ter alguma comorbidade e 6,2% (n=113) desconhecia seu quadro.

Dos 1815 que receberam a 1ª dose da vacina, 55,6% (n=1010) receberam a 2ª dose e 27,4% (n=498) receberam a 3ª dose da vacina de dengue.

Nenhum participante apresentou reação adversa grave à vacina, pois não ocorreu internação ou óbito até 30 dias depois de cada dose da vacina aplicada.

No que diz respeito à dengue previamente à vacinação, a maior parcela (91,4%, n=1659) negava ter tido dengue anteriormente, ao passo que 8,3% (n=151) apresentou a doença antes da vacinação, enquanto 0,3% (n=5) desconhecia tal informação.

Em relação à pesquisa de anticorpos da classe IgG anti-Dengue nas 296 amostras coletadas, somente 5 foram reagentes, o que equivale a uma frequência de dengue prévia de 1,5% dentre as amostras. Entre os 5 pacientes com teste positivo, 2 (40%) relataram ter tido dengue prévia. Entre os 291 pacientes com teste negativo, 19 (6,5%) relataram ter tido dengue prévia.

## DISCUSSÃO

Para a prevenção da dengue, além de medidas para evitar a proliferação do vetor da doença, há necessidade de uma vacina que seja eficaz contra os 4 sorotipos de dengue e que proporcione imunidade simultânea para eles (GUY et al., 2016; SCREATON et al., 2015). A vacina da dengue ideal deveria ser administrada em uma ou duas doses e exibir uma eficácia protetora e duradoura, sem reações adversas graves (SCREATON et al., 2015).

Ensaios clínicos foram realizados e demonstraram a segurança e eficácia da vacina contra Dengue (KHOBRAGADE et al, 2021; DUBEY et al, 2016; DAYAN et al, 2013; SIN LEO Y., 2012). A primeira vacina contra a dengue, do laboratório Sanofi Pasteur, foi licenciada no final do ano de 2015. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro no mesmo ano, para o fabricante (SANOFI, 2019). A CYD-TDV (Dengvaxia®), de aplicação subcutânea, é uma solução de quatro substâncias monovalentes, concentradas e compostas por vírus purificados, administrada em 3 doses com intervalos de 6 meses (0, 6 e 12 meses) (BRASIL, 2017; SANOFI, 2019). Está indicada para pessoas de 9 a 45 anos e está licenciada em vários países na Ásia, América Latina, EUA e Europa (WHO, 2016; FDA, 2019).

Em 2017, foi anunciado pela fabricante que somente pessoas que tivessem tido infecção anterior pelo vírus da dengue poderiam ser vacinadas, pois foi detectado maior gravidade e hospitalizações para pessoas soronegativas para dengue que receberam a vacina (SRIDHAR, 2018). Norshidah, Vignesh e Lai (2021) concluíram que a CYD-TDV aumentaria a chance de ter dengue grave quando contraída a infecção até 3 anos após a vacinação. Em vista disso, em 2018, a OMS emitiu uma nova recomendação de administração da vacina apenas em doentes com exposição prévia à dengue, com base em testes sorológicos. No entanto, a limitação de seu uso apenas para indivíduos soropositivos para dengue demonstra a necessidade de uma vacina universal que previna infecção em indivíduos soronegativos para dengue (WHO, 2018). A partir do momento que a Dengvaxia® teve seu uso limitado a indivíduos de 9 a 45 anos que tinham tido sorologia positiva para dengue documentada previamente, ocorreram muitas desistências entre os participantes da pesquisa, justificando a baixa adesão das segunda e terceira doses.

A vacina Dengvaxia® é produzida utilizando a tecnologia de DNA recombinante, cujas sequências que codificam a pré-membrana e o envelope do vírus da vacina da febre amarela são substituídas por sequências homólogas aos sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 E DENV-4 (CAPEDING et al., 2014; WHO, 2016, HUANG et al., 2021; TULLY; GRIFFITHS, 2021). As proteínas, que normalmente estão presentes dentro da cepa 17D da estrutura polipeptídica da febre amarela, são estruturais e conhecidas como Thailand PUO-359 / TVP-1140 (tipo 1), Tailândia PUO-218 (tipo 2), Tailândia PaH881 / 88 (tipo 3) e Indonésia 1228 (TVP-980) (tipo 4) (GUIRAKHOO et al., 2001).

Após a administração da Dengvaxia® ocorre produção de anticorpos neutralizantes, promovendo resposta contra os 4 sorotipos do vírus da dengue. Ela fornece imunidade protetora a longo prazo (NIVARTHI et al., 2021) sobretudo contra DENV-3 e 4, mas em menor extensão contra DENV-1 e 2 (WILDER-SMITH, 2020). Logo, a pesquisa de anticorpos neutralizantes para dengue configura-se o melhor teste para detecção de anticorpos, porém não é disponível comercialmente.

Os métodos diagnósticos Elisa (imunoenzimático), de quimioluminescência e imunocromatografia (teste rápido) detectam anticorpos da classe IgG e IgM contra os 4 sorotipos da dengue e possuem sensibilidade e especificidade semelhantes (GUZMAN, 2015). O teste mais amplamente utilizado em vigilância laboratorial da doença é a detecção de IgM anti-vírus da dengue por ELISA de captura, que revela uma infecção ativa ou recente (BRASIL, 2013). O teste rápido para dengue (Bioline™ Dengue DUO - Abbott®) é capaz de detectar o antígeno NS1 do vírus da dengue e os anticorpos IgG/IgM contra o vírus, tem vantagens de ser realizado no local do atendimento e de mostrar o resultado em um curto tempo (GUZMAN, 2015). Já testes de inibição da hemaglutinação, o ELISA IgG e os ensaios de neutralização são úteis para detecção de exposição anterior (CORDEIRO, 2012). O ensaio de neutralização de redução de placa (PRNT) é o mais específico e, por isso, o padrão-ouro para a detecção de respostas imunológicas sorológicas à exposição ao DENV, o que justifica seu amplo uso em pesquisas soropidemiológicas e vacinais. Contudo, os diferentes laboratórios produziram variações particulares a esse método, o que dificulta a comparação de resultados dos estudos. (RAINWATER-LOVETT, 2012).

No presente estudo, não foi possível avaliar a prevalência de dengue prévia à vacinação na população. Apesar de existirem inquéritos sorológicos realizados com kits comerciais para detecção de IgG anti-Dengue no Brasil, a sensibilidade do exame está associada ao tempo decorrido da infecção (GUZMAN, 2015) e à metodologia utilizada. Além disso, por não haver estudos de prevalência da dengue no Paraná, dispomos de dados de incidência da doença nos boletins epidemiológicos. Aplicamos, na população estudada, a pesquisa de anticorpos por meio de teste rápido, por ser um teste com sensibilidade e especificidade adequadas para a infecção aguda (GUZMAN, 2015), porém não se apresentou útil para avaliar a imunidade para a doença, não devendo ser utilizado, na prática clínica, para diagnóstico de infecção prévia para o vírus da dengue.

Vale apontar que a baixa sensibilidade do teste rápido para detectar anticorpos contra a dengue foi um fator impeditivo para a avaliação da prevalência da doença na população estudada. Esse estudo possui como limitações o fato de muitos participantes não terem completado o esquema vacinal de 3 doses, além de não ter incluído crianças e adultos maiores de 27 anos.

## CONCLUSÃO

Esse estudo se mostrou relevante na medida em que demonstrou que a Dengvaxia® foi uma vacina segura, sem reação adversa grave na população de adultos jovens.

O teste rápido para pesquisa de IgG anti-Dengue fora da fase aguda da doença, mostrou-se pouco sensível, o que inviabiliza a sua utilização em clínicas de vacinação para a tomada de decisão de vacinar as pessoas contra a dengue.



Diante disso, há a necessidade de testes comerciais mais sensíveis e específicos, que possam auxiliar o rastreamento de soropositivos para dengue, que seriam elegíveis para a aplicação da Dengvaxia®, visando a ampliação da cobertura vacinal.

Portanto, são imprescindíveis mais estudos referentes às vacinas contra a dengue e em diferentes populações, para que se obtenha dados de segurança a longo prazo e de efetividade da vacina em larga escala. Além disso, ressaltamos a necessidade de novas vacinas que sejam administradas com menor número de doses, com intervalos curtos entre as doses e que, se possível, dispensem a necessidade de exame sorológico confirmando a doença prévia, para que se obtenha maior adesão ao esquema vacinal.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. **Ministério da Saúde do Brasil**, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão**. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 80 p.: il.

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.

CDC. Dengue - **CDC** (2020). Available at: <https://www.cdc.gov/dengue/>. Acesso em 20 de fevereiro de 2023

CORDEIRO, Marli Tenório. Laboratory diagnosis for dengue. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, p. 10-12, 2012.

DAYAN, Gustavo H. et al. Immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine in children and adolescents ages 9–16 years in Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 89, n. 6, p. 1058, 2013.

DUBEY, Anand Prakash et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: a randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 12, n. 2, p. 512-518, 2016.

FDA (USA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION). First FDA-approved vaccine for the prevention of dengue disease in endemic regions. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-dengue-disease-endemic-regions>. Acesso em 02/04/2024.

GUBLER, Duane J.; HALSTEAD, Scott B. Is Dengvaxia a useful vaccine for dengue endemic areas? **British Medical Journal**, v. 367, 2019.

GUIRAKHOO, F. et al. Construction, safety, and immunogenicity in nonhuman primates of a chimeric yellow fever-dengue virus tetravalent vaccine. **Journal of virology**, v. 75, n. 16, p. 7290–7304, 15 ago. 2001.

GUY, Bruno et al. Vaccination Against Dengue: Challenges and Current Developments. **Annual review of medicine**, v. 67, p. 387–404, 14 jan. 2016.

GUZMAN, Maria G. et al. Dengue infection. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-25, 2016.



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

HADINEGORO, Sri Rezeki et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 13, p. 1195-1206, 2015.

HUANG, C. H., et al. Dengue vaccine: an update. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. (2021). doi:10.1080/14787210.2021.1949983

KIMBERLIN D.W., BANETT E., LYNFIELD R. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. **American Academy of Pediatrics**, 2021.

KHOBRADE, Ashish Wasudeo; KADAM, Dilip D. Efficacy of tetravalent dengue vaccine: A systematic review and meta-analysis. **Indian Journal of Community Medicine: Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine**, v. 46, n. 2, p. 191, 2021.

KRAEMER, Moritz UG et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 5, p. 854-863, 2019.

NIVARTHI, U. K. et al. A tetravalent live attenuated dengue virus vaccine stimulates balanced immunity to multiple serotypes in humans. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2021.

NORSHIDAH, H.; VIGNESH, R.; LAI, N. S. Updates on Dengue Vaccine and Antiviral: Where Are We Heading? **Molecules 2021, Vol. 26, Page 6768**, v. 26, n. 22, p. 6768, 9 nov. 2021.

PAHO. Dengue - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde**. (2021). Available at: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>.

RAINWATER-LOVETT, Kaitlin et al. Variation in dengue virus plaque reduction neutralization testing: systematic review and pooled analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2012.

SANOFI. Dengvaxia®: **Um guia de referência rápido para auxiliar Profissionais de Saúde**. (2019).

SRIDHAR, S. ET AL. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. **The New England Journal of Medicine**. v. 370, n. 4, p. 327-340, 2018.

SCREATON, G. et al. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 12, p. 745–759, 1 dez. 2015.

SIN LEO, Yee et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 years: Phase II randomized controlled trial in Singapore. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 8, n. 9, p. 1259-1271, 2012.

TULLY, Danielle; GRIFFITHS, Carrie L. Dengvaxia: The world's first vaccine for prevention of secondary dengue. **Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy**, v. 9, p. 25151355211015839, 2021.

WHO (World Health Organization). Dengue vaccines: WHO position September 2018. **The Weekly Epidemiology Record**. v. 93, p. 457-476, 2018.

WHO. Background paper on Dengue vaccines. Prepared by the SAGE working group on dengue vaccines and WHO secretariat. **World Health Organization** (2016). Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1\\_Background\\_Paper\\_Dengue\\_Vaccines\\_2016\\_03\\_17.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf).

WILDER-SMITH, Annelies. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. **Current Opinion in Virology**, v. 43, p. 71-78, 2020.