

DENGUE: EVOLUÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CARACTERÍSTICAS VIRAIS E POTENCIAL DA VACINA

Amanda Eduarda Soares Farias Dias¹, Carolina Torres Moraes², Gabriel Fregonassi Dona³, Ruy Rocha Gusman³, Suelen Sampaio Lauer³, Cintia Barreta Ferreira Andrade³

¹ Discente do curso de Farmácia da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim

² Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim

³ Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

RESUMO

A dengue é uma doença comumente causada pelo mosquito *Aedes aegypti*, com relatos de casos datando desde a época da antiga dinastia Chin (265-420 d.C.), na China. No entanto, no Brasil foi somente no ano de 1982 que ocorreu a primeira epidemia da doença. O vírus dengue pertence à família Flaviridae e ao gênero Flavivirus, classificado como arbovírus, pois se trata de uma virose transmitida por artrópodes. Existem quatro sorotipos identificados que manifestam a dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Acredita-se que alterações demográficas, urbanização, globalização, entre outros fatores, são meios de disseminação dos vetores de transmissão do vírus. Ademais, há certas condições presentes nos domicílios da nossa sociedade que são perfeitas para a proliferação do vetor, como água parada, fontes de alimentação e locais favoráveis para abrigo. A dengue, quando contraída, provoca uma combinação de sintomas, os mais comuns são: febre, dores no corpo, na cabeça e nas articulações, vômito e, dependendo dos casos, sangramento. Dados relatam que ocorrem anualmente no mundo 50 a 200 milhões de casos de dengue. Destes, 500.000 são de dengue hemorrágica e choque hipovolêmico causado pelo vírus, com uma média de 20.000 mortes. Atualmente, a dengue assola mais de 100 países ao redor do mundo, sendo um fardo econômico e de saúde. Ela causa altos gastos com pesquisas, saúde, políticas públicas, coleta de análises para gerar estatísticas, morbidade e mortalidade. Atualmente já existem vacinas contra o vírus, alinhado ao Plano Nacional de Imunização essas estão se tornando as maneiras efetivas de controle da doença.

Palavras-chave: Dengue; *Aedes aegypti*; Epidemia da dengue; Mortes por dengue; Vacina contra dengue.

INTRODUÇÃO

O vírus da dengue é descrito por alguns autores como de difícil etiologia, já que seus registros mais antigos datam do século III, quando ocorreu na dinastia Chin (265- 420 d.C.), na China, uma doença muito compatível com a dengue. O termo dengue só foi oficializado em 1983, séculos depois de sua descoberta. Seu local de origem também é muito discutido por vários autores; muitos defendem que o vírus se origina da África juntamente ao seu transmissor, o mosquito vetor *Aedes aegypti*. No entanto, estudos sorológicos e ecológicos, assim como análises filogenéticas realizadas apontam que o vírus possui origem asiática (VALLE et al., 2015).

Há relatos da circulação do vírus da dengue desde o século XIX, porém sua circulação no Brasil foi confirmada somente em 1982, na cidade de Boa Vista, em Roraima, com o isolamento dos sorotipos específicos DENV-1 e DENV-4. O vírus registrou sua primeira epidemia entre os anos de 1986 e 1987, quando a doença se disseminou pelo país, com

diversos casos em vários estados, contudo, os casos considerados graves só foram relatados a partir de 1990, quando foi identificado o sorotipo DENV-2 (CAVALCANTI, 2017).

A OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde) relata que a primeira epidemia de dengue registrada no continente americano ocorreu no Peru no século XIX, se estendendo pelo Caribe, Estados Unidos, Colômbia e Venezuela. Em 1986, houve uma epidemia no Brasil, com grandes números de casos no Rio de Janeiro, São Paulo e em algumas capitais do Norte e Nordeste do país, e desde então a dengue ocorre de forma contínua. Existem duas espécies do mosquito vetor que transmite a dengue: *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. No Brasil, apenas a primeira espécie possui registro de transmissão da dengue, pois a segunda espécie é mais comum na natureza e não possui características domiciliares (FERREIRA, 2017).

Quanto à transmissão do vírus da dengue, sabe-se que os vetores raramente se proliferam em ambientes com temperatura abaixo dos 16° C, sendo as temperaturas mais adequadas entre os 30° C e 32° C, configurando maior incidência nas áreas tropicais e subtropicais da Terra. A transmissão ocorre quando o mosquito vetor “pica” o ser humano provocando a gênese de um dos quatro sorotipos da dengue. Durante esse processo, o mosquito expele uma substância com propriedades analgésicas e anticoagulantes, que auxiliam o vetor a permanecer imperceptível durante a picada. Resumidamente, após o vírus ser inserido no corpo humano, ele começa a infectar as células imunes da pele, espalha para o sistema linfático, onde pode causar reações inflamatórias. Durante o período de incubação, o vírus se multiplica localmente e depois se dissemina pela corrente sanguínea do indivíduo infectado (BARROS et al., 2021).

Alguns meios foram implementados ao longo dos anos como estratégia de controle da proliferação do vírus. No Brasil, um dos mais comuns envolve os agentes comunitários e de combate a endemias, trabalhando em conjunto com a população para promover o controle mecânico e químico do vetor. Isso inclui o uso de produtos para eliminar larvas e mosquitos adultos, além da detecção e destruição de reservatórios de águas que servem de reprodução para o *Aedes aegypti*. Além disso, o Ministério da Saúde promove algumas ações educativas durante as visitas dos agentes comunitários, visando sensibilizar a população (ZARA et al., 2016).

A adição de uma vacina seria a forma mais eficaz de prevenção do vírus da dengue. Por isso, ao longo dos anos, muitos centros de pesquisas e a indústria farmacêutica têm se dedicado para a introdução da vacina. O desenvolvimento de vacina para a dengue representa um marco histórico na busca de estratégias eficazes contra a doença. A Dengvaxia® foi a primeira vacina aprovada pela Anvisa, no ano de 2015. No entanto, no Plano Nacional de Imunização (PNI), foi incorporada a Qdenga®, uma vacina com o vírus tetravalente atenuado, aprovada em 2023, sendo a única vacina autorizada no país para a utilização em indivíduos que já tiveram ou não a doença, não sendo necessário testes pré-vacinação (OLIVEIRA, LIRA NETO, 2024).

REFERENCIAL TEÓRICO

Dengue

O vírus da dengue, transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, caracteriza-se por apresentar comportamento tipicamente urbano, preferencialmente em regiões de infraestrutura desorganizada, má gestão de resíduos e distribuição precária de água e tratamento de esgoto. Assim, o controle e a erradicação da doença estão diretamente relacionados à melhoria do acesso à saúde e à qualidade de vida da população. A dengue afeta uma ampla faixa socioeconômica, porém atinge principalmente populações mais carentes, manifestando-se principalmente em épocas de chuva e calor (VALLE; AGUIAR; PIMENTA, 2015).

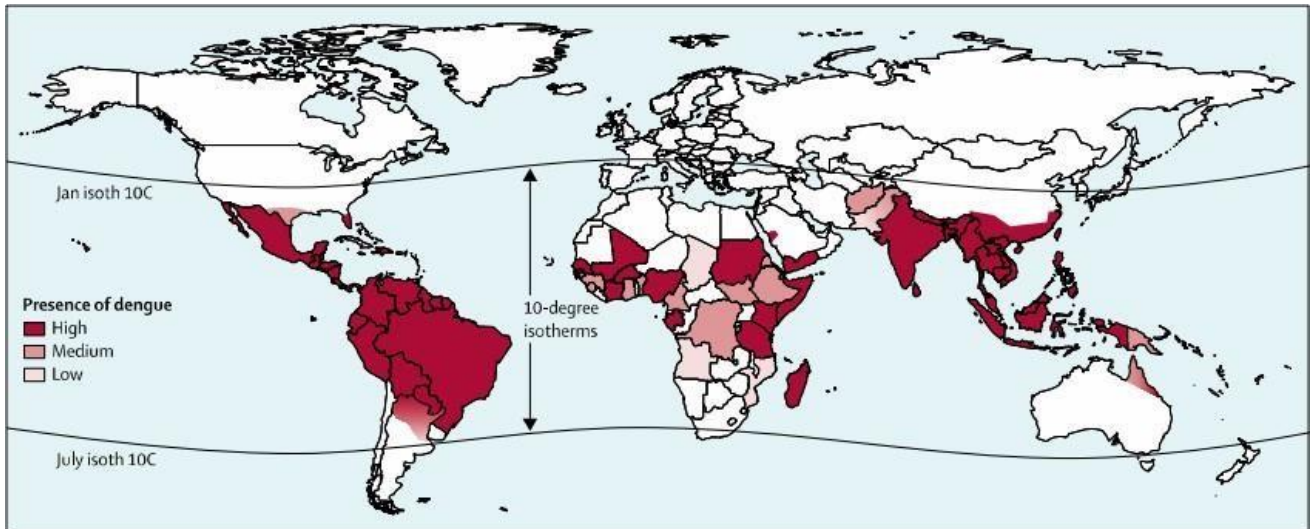
ARSHAD et al. (2022) conduziram uma pesquisa observacional, na qual percentualizaram os principais sintomas da dengue experienciados por uma amostra composta por pacientes suspeitos de dengue em um hospital. Dos casos positivos (200 pacientes), mais da metade apresentou sintomas combinados de febre (82,5%), dores na cabeça, corpo e articulações (80,5%), e vômito (55%); apenas 8% dos pacientes apresentaram sangramento.

Quando ocorre a infecção, o vírus se replica nas células sanguíneas, como os macrófagos, e atinge a medula óssea, comprometendo a produção de plaquetas. Durante a multiplicação viral, são geradas substâncias que agredem as paredes dos vasos sanguíneos, acarretando a perda de líquido – plasma sanguíneo. Esse acontecimento, junto com a diminuição das plaquetas, pode causar graves distúrbios no sistema circulatório, como queda de pressão arterial e hemorragias. Quando o sangue apresenta baixa concentração de plasma, ele fica mais denso, o que dificulta as trocas gasosas com o pulmão e pode acarretar uma deficiência respiratória aguda (FURTADO et al., 2018).

POOJA, AMRITA e VINEY (2014) reforçam que ainda não foram desenvolvidos medicamentos antivirais capazes de atuar contra os sorotipos do vírus da dengue, tampouco foram descobertos efeitos terapêuticos nos fármacos já existentes, limitando o tratamento à hidratação, analgésicos, antitérmicos e repouso, o que geralmente é o suficiente para o paciente se curar da infecção com segurança. Em casos graves de trombocitopenia, podem ser necessárias infusões de plasma e plaquetas (CHAN; OOI, 2015).

A doença é considerada a arbovirose mais importante em termos de número de pessoas vulneráveis do mundo, estando dispersa por todo o globo, como exemplifica a Figura 1. Fatores como globalização, comércio, urbanização, viagens, alterações demográficas, corpos d'água expostos em domicílios e altas temperaturas estão relacionados com a disseminação dos vetores de transmissão. Historicamente, a prevenção e o controle da dengue dependem do manejo dos vetores, sendo os domicílios da população o principal foco de atuação, pois apresentam condições perfeitas para sua proliferação: água parada, fonte de alimento e abrigo (EBI; NEALON, 2016).

Figura 1: Distribuição da Dengue pelo Mundo



Fonte: Murugesan; Manoharan, 2019.

A dengue configura-se como um grande fardo econômico e de saúde, atingindo mais de 100 países pelo mundo gerando gastos com políticas públicas, pesquisa, coleta e análises estatísticas, saúde, além de morbidade e mortalidade. Infelizmente, estratégias realmente efetivas de controle da doença foram substituídas por intervenções imediatistas de alto custo, como a disseminação de inseticidas não-residuais pelo local. Essa medida nunca se mostrou efetiva em interromper as taxas de transmissão, pois é aplicada tardiamente e em regiões muito limitadas, além de não alcançar a população de mosquitos realmente importante, que são aqueles abrigados nos domicílios (MURUGESAN; MANOHARAN, 2019).

Epidemiologia da Dengue

O vírus da dengue é tido como o causador da arbovirose mais relevante do mundo, se instalando endemicamente por todo o globo expondo mais da metade da população às possíveis epidemias. Estimativas globais apontam entre 50 e 200 milhões de casos de dengue anualmente, com 500.000 casos de dengue hemorrágica e choque hipovolêmico causados pelo vírus, resultando em cerca de 20.000 mortes (AYUKEKBONG et al., 2017). Os primeiros locais a registrarem epidemias de dengue foram Ásia, África e América do norte entre 1779-1780. A pandemia teve início no sudeste da Ásia, e a partir dessa localidade, disseminou-se pelo mundo mediante transporte de cargas e pessoas (FILHA e SOUZA, 2019).

Acredita-se que a movimentação de pessoas, equipamentos e recursos durante a Segunda Guerra Mundial tenha contribuído para a rápida disseminação do vírus e de seu vetor *Aedes aegypti* para a maioria das regiões tropicais do globo, instalando focos locais

que evoluíram para epidemias (CUELLAR, 2021).

O arbovírus da dengue foi trazido para o Brasil no período colonial através dos navios negreiros, onde seus ovos foram transportados dentro dos depósitos de água das naus. Acredita-se que a primeira epidemia da doença foi em São Paulo em 1916, seguida de Niterói, no Rio de Janeiro, em 1923. Porém, devido às limitações tecnológicas da época, a epidemia não foi comprovada laboratorialmente, contudo as campanhas de erradicação do mosquito tiveram êxito na época, fazendo com que a doença fosse erradicada e não apresentasse mais notificações durante mais de 50 anos (COELHO et al., 2019; SOARES et al., 2017).

A dengue reapareceu no Rio de Janeiro em 1986 em um surto grave, no qual as autoridades não foram capazes de controlar efetivamente, resultando na notificação de mais de 60 mil casos no ano seguinte (FURTADO et al., 2019).

Em 1980, na cidade de Boa Vista, em Roraima, se confirma a primeira epidemia de dengue do Brasil a ser validada clínica e laboratorialmente, causada pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4. Dez anos em diante, em 1990, o sorotipo DENV-2 foi detectado pela primeira vez no país, no Rio de Janeiro (BEZERRA et al., 2021).

A dengue foi se disseminando pelo país, de forma que, em 1994 já havia se espalhado para 12 estados brasileiros: Alagoas, Bahia, Ceará, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Piauí, Rio Grande do Norte, Rio de Janeiro, Tocantins, São Paulo, Distrito Federal e Goiás. A região nordeste registrava a maior taxa de incidência, com 112.2 casos por 100 mil habitantes. Nessa época, a epidemia escalonou rapidamente, quase triplicando a taxa de incidência, para alarmantes 313.8 casos por 100 mil habitantes em 1998 e no ano seguinte o país já estava com 50% de seus municípios atingidos por relatos da infecção, com cerca de 64% destes, reportando a identificação do *Aedes aegypti* em seu território (FARES et al., 2015).

A partir do final da década de 1990, os países do continente americano superaram o Sudoeste Asiático em casos notificados, contribuindo com mais da metade dos registros mundiais, e em 1999, o DENV-3 foi identificado no Pará, Amapá, Tocantins e Roraima (FILHA E SOUZA, 2019; BEZERRA et al., 2021).

Atualmente, no dia 08 de abril de 2024, o Brasil bateu o recorde de mortes por dengue, registrando 1116 mortes e 2.963.994 notificações de infecção nas primeiras 13 semanas do ano, uma incidência jamais vista antes, desde o início do senso em 2000. Os especialistas já classificaram esta epidemia de dengue como a maior da história do país, antes mesmo de sua estabilização (BRASIL, 2024).

Vírus: definição e mecanismos

O vírus é transmitido pelos mosquitos fêmeas das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. A transmissão da doença ocorre em áreas temperadas e tropicais, com algumas variações locais influenciadas por chuvas, temperaturas e a urbanização das cidades. A transmissão do vírus da dengue ocorre quando o mosquito pica uma pessoa

infectada. Dentro do mosquito, o vírus se multiplica no intestino e depois se dissemina para os outros órgãos até chegar nas glândulas salivares, onde é transferido para a corrente sanguínea do próximo indivíduo picado. Após penetrar na corrente sanguínea humana, o vírus se multiplica em órgãos como o baço, fígado e tecidos linfáticos, passando por um período de incubação, que pode durar de quatro a sete dias. Em seguida, o vírus volta a percorrer a corrente sanguínea, ocorrendo os primeiros sintomas da doença (FURTADO et al., 2018).

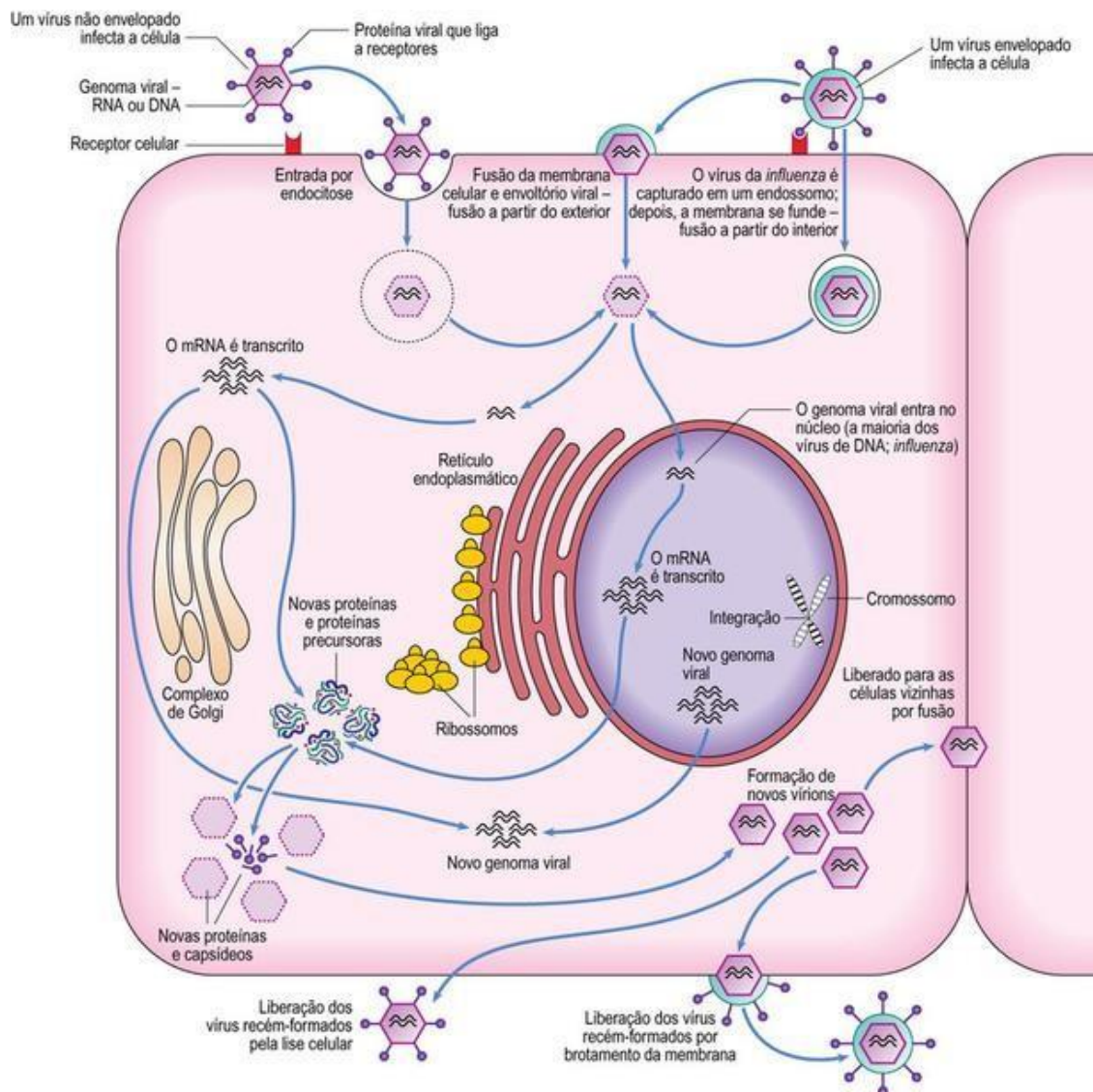
O vírus da dengue pertence à família Flaviridae, do gênero Flavivírus e é classificado no meio científico como um arbovírus, que são viroses transmitidas por artrópodes, sendo a dengue transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. A dengue se manifesta em quatro sorotipos conhecidos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (SANTOS et al., 2021).

De acordo com MURRAY (2018), os vírus são classificados como os menores e mais simples microrganismos que existem, definidos como parasitas intracelulares obrigatórios, pois dependem do maquinário biológico da célula hospedeira para obter atividade, fabricar seus componentes e se multiplicar. São admiravelmente eficientes, contendo pouquíssimas informações genéticas, apresentadas em forma de RNA ou DNA, protegidas por cápsula proteica simples denominada capsídeo, que por vezes é envolto por uma membrana.

A replicação viral compartilha dos mesmos mecanismos básicos em todas as espécies virais. A célula hospedeira é tida como uma indústria, fornecendo recursos, energia e ferramentas para fabricar proteínas e genoma virais. O vírus carrega consigo informações para processos que não estão disponíveis, análogos às funções naturais da célula. A forma pela qual o vírus realiza as fases e supera as barreiras bioquímicas celulares é distinta para diferentes estruturas genômicas da partícula viral (vírion) (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2022).

Como o observado na Figura 2, o ciclo de replicação viral é composto pelas fases: adsorção, definida pela ligação do vírion a receptores primários ou secundários na membrana celular; penetração, que consiste na entrada do vírus por fusão com a bicamada lipídica da célula ou endocitose mediada por receptor; desnudamento, na qual ocorre a liberação do genoma; transcrição, transformando o genoma viral em RNA ou DNA; transcrição do RNA mensageiro; tradução da informação do RNAm em proteínas estruturais e não estruturais; montagem das partes que compõem os vírions e liberação, seja por lise celular, brotamento ou disseminação direta célula-célula (KORSMAN et al. 2014; MURRAY, 2018).

Figura 2: Vias da Replicação Viral



Fonte: Korsman *et al.* 2014

Características Físico-Químicas dos Flavivírus

Como exposto por KORSMAN *et al.* (2014), flavivírus são vírus de RNA positivo de fita simples causadores de doenças zoonóticas transmitidas por artrópodes, sendo assim classificadas como arboviroses. A partícula viral desta espécie mede de 40 a 60 nm de diâmetro, apresenta capsídeo proteico icosaédrico, formado por diversas cópias da mesma proteína, envolto por envelope lipídico com duas a três proteínas inseridas na membrana.

A partícula viral íntegra possui densidade de 1,19 a 1,23 g/cm³ em gradiente de sacarose, podendo ser inativada por ultravioleta, exposição a 56°C por 30 minutos e solventes lipídicos como lipases, proteases, éter, clorofórmio e ureia. Seu genoma contém cerca de 10 quilobases, sendo sua extremidade 5' capeada, porém com ausência de

extremidade 3' poliadenilada, configurando apenas uma sequência de leitura aberta (ORF) composta por 10.233 nucleotídeos dos quais codificam proteínas virais (SANTOS et al., 2021).

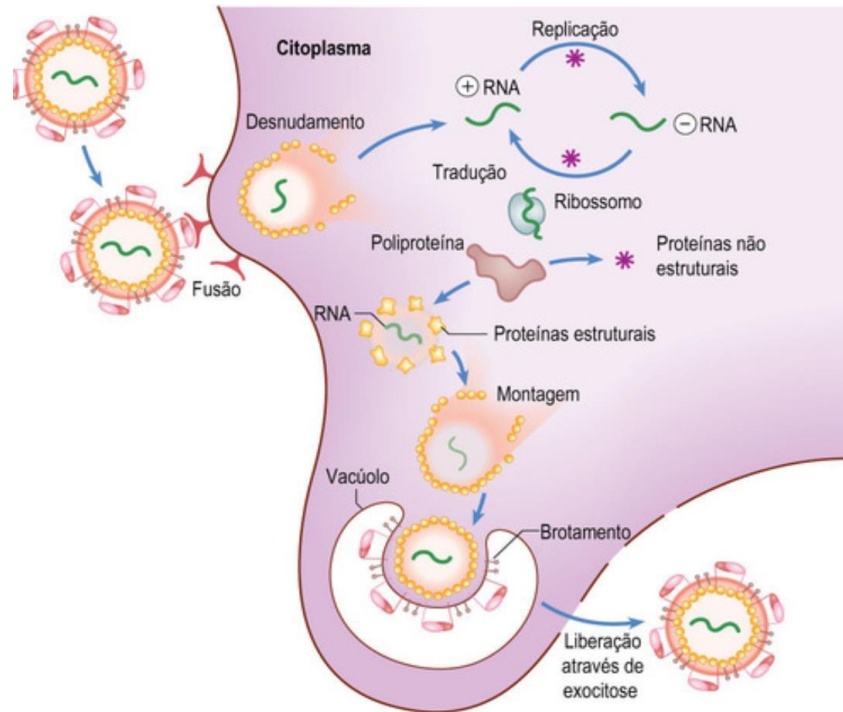
A ORF viral é cercada por duas regiões não codificantes de tamanhos variáveis, sendo a maior nomeada de 3' NCR, medindo em torno de 400-700 nm e uma menor, denominada 5' NCR mensurando por volta de 100 nm, estas regiões são essenciais para a regulação e expressão do vírus. O produto da tradução desta ORF consiste em uma poliproteína de aproximados 350 KDa, que durante sua produção é clivada por proteases, recém-formadas pela codificação do genoma viral, gerando 3 proteínas estruturais utilizadas na confecção de novos vírions (SIMÕES, 2019).

De acordo com SANTOS et al. (2021), a biossíntese dos flavivírus inicia com a adsorção da partícula viral à célula susceptível, adentrando-a mediante endocitose por vesículas revestidas por clatrina; em seguida ocorre a fusão do envelope viral com a membrana endossômica, o que acaba por liberar o nucleocapsídeo no citoplasma, este processo é dependente de pH e necessita da alteração conformacional prévia da proteína E.

O genoma viral atua no citoplasma como um RNAm da própria célula, sendo transportado para o retículo endoplasmático rugoso, onde será traduzido por uma atuação polirribossomal, iniciando-se a síntese da poliproteína, que será posteriormente clivada (SIMÕES, 2019; SANTOS et al. 2021).

Conforme o ilustrado pela Figura 3, mediante a clivagem da poliproteína, são liberadas proteínas estruturais e não estruturais, as primeiras são responsáveis pela estruturação da partícula viral, enquanto o segundo grupo se encarrega de participar da síntese de RNA (replicação), construção da partícula viral e modulação da imunidade da célula sequestrada. Findada a replicação genômica, o RNA resultante se associa com a proteína C do capsídeo, saindo do retículo endoplasmático mediante brotamento, adquirindo uma membrana de bicamada lipídica, sofrendo proteólise da proteína prM conduzida por furina no complexo de Golgi, resultando na formação da nova partícula viral, que será liberada por exocitose (KORSMAN et al. 2014; FUJIMURA, 2014).

Figura 3: Biossíntese Viral dos Flavivírus



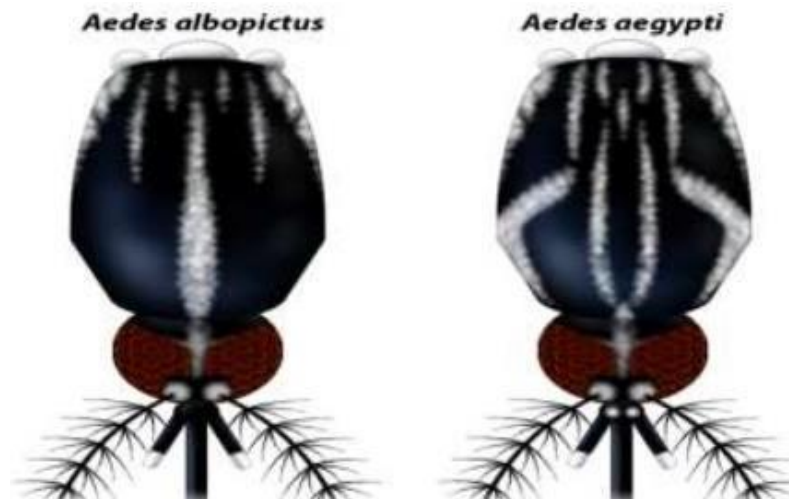
Fonte: Korsman *et al.* 2014

Aedes aegypti

Alguns estudos mostram que são três as espécies capazes de transmitir a dengue: *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti* e *Aedes polynesiensis*, sendo o último um vetor da dengue encontrado somente nos territórios da Polinésia, Fiji e nos arquipélagos Austrais. No Brasil, somente há registros de transmissão da doença pelo *Aedes aegypti*, já que o *Aedes albopictus* é encontrado somente na natureza e não possui características domiciliares, não sendo favorável para sua proliferação (FERREIRA, 2017; BARROS *et al.*, 2021).

O *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* possuem algumas diferenças entre si, seus formatos são iguais, porém apresentam um desenho em formato diferente em suas costas, enquanto o da primeira espécie apresenta listras brancas em formato de lira no dorso, a segunda apresenta apenas um risco longitudinal, como ilustrado na figura 4. O *Aedes aegypti* habita preferencialmente as áreas urbanas próximas ao homem, pois possuem características que são favoráveis para sua reprodução, como o acesso a reservatório de águas paradas (BARROS *et al.*, 2017).

Figura 4: Diferença do dorso do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus*.



Fonte: Barros et al., 2017.

A etologia do *Aedes aegypti* beneficia a sua proliferação, sendo raramente encontrados em ambientes silvestres, já que seus criadouros preferidos são recipientes artificiais abandonados a céu aberto, que servem como reservatórios de água de chuva, ou recipientes usados para armazenar água de uso doméstico. Os ovos dessa espécie possuem uma quiescência da qual lhes confere viabilidade, permitindo-lhes sobreviver as variações climáticas por até 492 dias na seca, e só eclodem após o contato com água (ZARA et al., 2016).

As larvas do mosquito vetor da espécie apresentam quatro ciclos, se alimentam de partículas orgânicas, possuem fotofobia e sua estrutura é dividida em: cabeça, tórax e abdômen. Elas possuem no abdômen um sifão respiratório responsável por permitir que a larva se desloque até a lâmina de água. Após 24 horas de desenvolvimento, seu exoesqueleto e suas asas já estão desenvolvidos, tornando o vetor capaz de voar e acasalar. Os machos da espécie se alimentam de seiva e néctar, enquanto a fêmea, responsável por proliferar o vírus, se alimenta de sangue, preferencialmente humano. Esses mosquitos possuem um ciclo de vida que varia entre 30 e 35 dias (BARROS et al., 2017).

História da Vacina e seu Potencial

O desenvolvimento da vacina da dengue sempre foi um grande desafio para os pesquisadores e laboratórios, em grande parte devido à complexidade do vírus, que possui quatro sorotipos conhecidos (DENV-1, -2, -3 e -4), mas também devido ao fenômeno denominado amplificação dependente de anticorpos (ADE – em inglês: Antibody Dependent Enhancement), o qual pode tornar os anticorpos adquiridos pelo paciente ambivalentes. Embora essenciais para imunidade, esses anticorpos podem, em alguns casos, aumentar a gravidade da doença (HUANG et al., 2021).

De acordo com THOMAS et al. (2022), o fenômeno da ADE do vírus da dengue atua

mediante replicação facilitada por anticorpos. Em situações em que os níveis de anticorpos são insuficientes ou incapazes de neutralizar a partícula viral, o vírus se liga aos receptores FC dos anticorpos para infiltrar nas células que expressam os receptores FCR, como monócitos e macrófagos, iniciando então sua replicação.

Atualmente encontram-se duas vacinas disponíveis no mercado a CYD-TDV (Dengvaxia®) e a TAK-003 (Qdenga®). A primeira a ser desenvolvida e aprovada foi a Dengvaxia® em 2015. Já a Qdenga® teve sua aprovação consolidada em 2022 (BRASIL, 2017; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTDA, 2023).

A Dengvaxia® (CYD-TDV) foi desenvolvida pelo laboratório francês Sanofi. Esta vacina foi criada substituindo os RNAs prM/E RNAs da cepa vacinal YF17D do vírus da febre amarela pelas sequências dos quatro sorotipos da dengue. Demonstrou melhor eficácia em pessoas com mais de 9 anos de idade, porém expressou maior risco de hospitalização para os vacinados em relação ao grupo placebo, três anos após a vacinação, e mostrou-se ineficaz contra o sorotipo DENV-2. Em 2018, a OMS recomendou que a vacinação com CYD-TDV fosse feita somente em indivíduos soropositivos para dengue, haja vista que a vacinação de indivíduos soronegativos com esta vacina aumenta o risco do desenvolvimento da doença em sua forma grave, fazendo-se necessários testes rápidos antes da vacinação (DENG *et al.*, 2020).

A vacina Qdenga® foi desenvolvida pela Takeda Pharmaceutical Company Ltda e vem sendo testada desde 2010 até sua aprovação em 2022. Criada a partir do sorotipo DENV-2 atenuado, ela fornece a base genética para as quatro variações de dengue, sendo indicada para pessoas de 4 a 60 anos de idade. A vacina apresentou 80% de eficácia na prevenção de casos de dengue sintomática após 12 meses após a vacinação, além da prevenção de 90% das hospitalizações após 18 meses da vacinação. Também obteve 55% de eficácia na prevenção de soropositivos e 79,3% de prevenção em hospitalizações após 4,5 anos da segunda dose. Sua aprovação pela ANVISA ocorreu somente no dia 03 de março de 2023 (RIVERA *et al.*, 2021; QDENG, 2023).

METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA

O atual projeto de pesquisa utiliza uma metodologia de natureza básica, visando ampliar o nível de conhecimento e aprofundar-se em relação ao vírus da dengue e à vacina para prevenção, não possuindo fins lucrativos. De forma qualitativa utilizou-se um problema comum, que é a dengue e seus aspectos, para construir o desenvolvimento dessa pesquisa.

O projeto foi realizado em forma de revisão bibliográfica, sendo feita, inicialmente, uma pesquisa de caráter exploratório, que potencializou a argumentação do assunto em questão, além de promover muitas informações importantes em relação ao tema, facilitando a delimitação do mesmo para a construção dos tópicos expostos ao decorrer do projeto.

As referências bibliográficas utilizadas na construção da pesquisa são atuais, sendo

publicadas entre os anos de 2014 e 2024. Foram utilizadas para encontrar referências seguras e obter dados, as plataformas do governo como a Anvisa, Secretaria de saúde e ambiente e a Sociedade brasileira de imunização, além dos livros disponibilizados pela biblioteca virtual da Faculdade Multivix e pelo Scientific Electronic Library Online (SCIELO). As pesquisas utilizadas como base foram artigos científicos, teses de mestrado e doutorado publicadas, livros e revistas científicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado o exposto, percebe-se que a dengue é uma doença com registros que vem desde a antiguidade, porém sua confirmação e estudos podem ser considerados recentes, especialmente a nível nacional, onde a primeira epidemia de dengue registrada ocorreu apenas na década de 80. Existem duas espécies do mosquito capazes de transmitir a dengue: o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, sendo que apenas o *Aedes aegypti* é comum no Brasil. A incidência desses mosquitos ocorre em países tropicais e subtropicais, onde as temperaturas elevadas, em torno dos 30° C, propiciam condições adequadas para sua proliferação.

A transmissão da dengue acontece através da picada do mosquito vetor. Inicialmente, o mosquito precisa picar um humano hospedeiro que já esteja infectado com o vírus, permitindo assim a proliferação do vírus no mosquito e sua transmissão para outros humanos, completando um ciclo. O vírus da dengue, ao infectar o corpo humano, provoca muitas alterações, incluindo reações inflamatórias, diminuição das plaquetas e do plasma sanguíneo, além de poder causar episódios de hemorragia. Os sintomas da dengue são dores no corpo, principalmente nas articulações, febre, dores de cabeça, vômito, e, no caso da dengue hemorrágica, sangramento, podendo até mesmo levar o indivíduo infectado a morte.

É de grande importância que a população esteja sempre sensibilizada em relação à dengue, pois é uma doença comum e séria que requer estratégias de controle para evitar a proliferação do vírus. O Ministério da Saúde é responsável por promover ações educativas para conscientizar a população em relação ao vírus da dengue, juntamente com o trabalho dos agentes de endemias e agentes comunitários que prestam visitas domiciliares. Durante essas visitas, são explicados os perigos da doença e são utilizando produtos químicos com potencial de eliminar o mosquito e suas larvas, contribuindo assim para o controle da doença.

O vírus da dengue possui quatro sorotipos, o que torna complexo o desenvolvimento de uma vacina que seja eficiente para todos. Além disso, o processo de criação de uma vacina é um procedimento muito caro e demorado, mesmo com os avanços na tecnologia. Vale ressaltar que a criação de vacina contra a dengue representa um marco na busca por estratégias de combate à doença, destacando-se dois produtos atualmente disponíveis no mercado, a Dengvaxia® e a Qdenga®. A Dengvaxia® foi a primeira a ser desenvolvida, porém sua utilização passou a ser restrita a indivíduos soropositivos para a dengue,

necessitando de testes antes da vacinação. Por outro lado, a Qdenga®, além de apresentar uma excelente eficácia, dispensa a necessidade de testes antes de sua aplicação e foi inserida no Plano Nacional de Imunização.

REFERÊNCIAS

ARSHAD, Hareem *et al.* Clinical Characteristics and Symptomatology Associated With Dengue Fever. **Cureus**, [S. l.], ano 7, v. 14, p. 1-8, 7 set. 2022. DOI 10.7759/cureus.26677. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9358055/>. Acesso em: 31 maio 2024.

AYUKEKBONG, James Ayukepi *et al.* Value of routine dengue diagnosis in endemic countries. **World journal of virology**, Ottawa, ano 1, v. 6, p. 9-16, 12 fev. 2017. DOI 10.5501/wjv.v6.i1. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/2220-3249/abstract/v6/i1/9.htm>. Acesso em: 17 abr. 2024.

BARROS, Adriano José; LINHARES, Sandro; ROMÃO, Ediene Monteiro; FREITAS, Aurilaine Ávila; DIAS, Dimária Aparecida Fernandes; VIEGAS, Grazielle. Uma revisão sobre o vírus da dengue e seus vetores. **Research, Society and Development**, v. 10, n.10. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18733/16839>. Acesso em 10 de jun.2024.

BEZERRA, Juliana Maria Trindade *et al.* Entry of dengue virus serotypes and their geographic distribution in Brazilian federative units: a systematic review. **Revista brasileira de epidemiologia**, [S. l.], v. 24, p. 1-18, 2 abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.1590/1980-549720210020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/z96xfD3n9nhNTqRqqPfwSYR/?lang=en>. Acesso em: 18 abr. 2024.

BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Ministério da Saúde. Dengue e outras arboviroses. **Centro de Operações de Emergências** (COE). COE nº 26, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-diario/informe-diario-coe-dengue-no-26.pdf/view>. Acesso em: 30abr. 2024.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Imunizações. **Nota técnica** [S.l.], p. 1-7. 19 de dez. 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nt-conjunta-sbim-sbp-sbi-sbmt-febrasgo-dengvaxia-171219.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2024

CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes. Trinta anos de dengue no Ceará: história, contribuições para ciências e desafios no cenário atual com tripla circulação de arbovírus. **Universidade Federal do Ceará**. Ceará, 2017. Disponível em: <https://unichristus.emnuvens.com.br/jhbs/article/view/1415/553>. Acesso em: 8 de jun.2024.

CHAN, Candice YY; OOI, Eng Eong. Dengue: an update on treatment options. **Future microbiology**, [S. l.], ano 12, v. 10, p. 1-15, 23 nov. 2015. DOI 10.2217/fmb.15.105. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/ref/10.2217/fmb.15.105?scroll=top>. Acesso em: 31 maio 2024.

COELHO, Antonio Cláudio do Rego *et al.* Impacto da dengue no Brasil no período de 2007 a

2012. **Revista científica de enfermagem**, [S. l.], ano 27, v. 9, 17 set. 2019. Artigos, p. 79-88. DOI 10.24276/rrecien2358-3088.2019.9.27.79-88. Disponível em: <https://www.recien.com.br/index.php/Recien/article/view/208>. Acesso em: 17 abr. 2024.

CUELLAR, Celia Martinez de. Dengue: una historia inacaba. **Pediatr. (Asunción)**, [S. l.], ano 2, v. 48, 1 ago. 2021. Asunción, p. 92-94. DOI <https://doi.org/10.31698/ped.48022021001>. Disponível em: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1683-98032021000200092&script=sci_arttext. Acesso em: 17 abr. 2024.

DENG, Sheng-Qun *et al.* A review on dengue vaccine development. **Vaccines**, [S. l.], ano 1, v. 8, p. 1-13, 2 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/vaccines8010063>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/1/63>. Acesso em: 2 jun. 2024.

EBI, Kristie L.; NEALON, Joshua. Dengue in a changing climate. **Environmental Research**, [S. l.], v. 151, p. 115-123, 29 jul. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.026>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935116303127>. Acesso em: 9 maio 2024.

FARES, Rafaelle C. G. *et al.* Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed research international**, [S. l.], v. 2015, p. 1-13, 30 ago. 2015. DOI <https://doi.org/10.1155/2015/321873>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/321873/#abstract>. Acesso em: 19 abr. 2024.

FERREIRA, Lucas Rafael Rosa. História da dengue: as apresentações no processo de combate da doença em Uberlândia – MG (1986-1993). Monografia. **Universidade Federal de Uberlândia**. Minas Gerais, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/20443/1/HistoriaDengueRepresentacoes.pdf>. Acesso em: 8 de jun. 2024.

FILHA, Lindomar Guedes Freire; SOUZA, Adriana Machado de Paula e. Evolução da dengue no mundo. **Gestão & Tecnologia**, [S. l.], ano 28, v. 1, 7 jan. 2019. A História da Educação, p. 33-50. Disponível em: <https://www.faculadadedelta.edu.br/revistas3/index.php/gt/article/view/4>. Acesso em: 17 abr. 2024.

FUJIMURA, Patrícia Tiemi. **Inibição da replicação do vírus da dengue em células de mamíferos**. Orientador: Carlos Ueira Vieira. 2014. 50 p. Tese (Doutorado em Genética e Bioquímica) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2014. Disponível em: https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/15748/1/InibicaoReplicacaoVirus_parte%201.pdf. Acesso em: 25 abr. 2024.

FURTADO, Amanda Naiala Ribeiro *et al.* Dengue e seus avanços. **Revista brasileira de análises clínicas**, [S. l.], ano 3, v. 51, 8 ago. 2019. Artigos, p. 196-201. DOI 10.21877/2448-3877.201900723. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/dengue-e-seus-avancos/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

HUANG, Chung-Hao *et al.* Dengue vaccine: an update. **Expert review of anti-infective therapy**, [S. l.], ano 12, v. 19, p. 1-8, 13 jul. 2021. DOI 10.1080/14787210.2021.1949983. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2021.1949983>. Acesso em: 2 jun. 2024.

KORSMAN, Stephen N. J. *et al.* **Virologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 233 p. ISBN 9788595151871. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151871/epubcfi/6/8\[%3Bvnd.vst.idref%3DaB9788535274769000604\]!/4/2/56/4](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151871/epubcfi/6/8[%3Bvnd.vst.idref%3DaB9788535274769000604]!/4/2/56/4). Acesso em: 22 abr. 2024.

MURRAY, Patrick R. **Microbiologia Médica Básica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. 223 p. ISBN 9788595151758. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151758/epubcfi/6/8\[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535290363000300\]!/4/2/2\[CN\]](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151758/epubcfi/6/8[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535290363000300]!/4/2/2[CN]). Acesso em: 7 maio 2024.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022. ISBN 9788595159662. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159662/>. Acesso em: 8 maio 2024.

MURUGESAN, Amudhan; MANOHARAN, Mythreyee. Evolution and spread of denguevirus vector: factors responsible for the global resurgence of dengue. *In*: ENNAJI, Moulay Mustapha. **Emerging and reemerging viral pathogens: fundamental and basicvirology aspects of human, animal and plant pathogens**. 1. ed. [S. l.]: Elsevier, 2019. cap. Dengue Virus, p. 281-359. ISBN 9780128194010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128194003/emerging-and-reemerging-viral-pathogens>. Acesso em: 10 maio 2024.

OLIVEIRA, Cintia Cryslaine da Silva; LIRA NETO, Paulo de Oliveira Paes. Vacina da dengue x sorotipo circulante: uma discussão da cobertura vacinal de acordo com a epidemiologia das regiões do Brasil. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**. Ano 7, Vol. VII, n.14, jan.-jul., 2024. Disponível em: <https://revistajrq.com/index.php/jrq/article/view/951/846>. Acesso em: 15 de jun. 2024.

POOJA, Chawla; AMRITA, Yadav; VINEY, Chawla. Clinical implications and treatment of dengue. **Asian pacific journal of tropical medicine**, [S. l.], ano 3, v. 7, p. 169-178, 20 mar. 2014. DOI 10.1016/S1995-7645(14)60016-X. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S199576451460016X>. Acesso em: 2 jun. 2024.

QDenga: pó liofilizado. Responsável técnico Alex Bernacchi. São Paulo: Takeda Pharma Ltda, 2023. Bula de remédio. Disponível em: https://assets-dam.takeda.com/image/upload/v1712937843/legacy-dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/Qdenga_Bula_do_Profissional.pdf. Acesso em: 2 jun. 2024.

RIVERA, Luis *et al.* Three-year efficacy and safety of takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). **Clinical infectious diseases**, [S. l.], ano 1, v. 75, p. 107-117, 4 out. 2021. DOI 10.1093/cid/ciab864. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/75/1/107/6381105>. Acesso em: 2 jun. 2024.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira *et al.* **Virologia humana**. 4. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. 760 p. ISBN 9788527738347. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738354/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]!/4/34/2](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738354/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]!/4/34/2). Acesso em: 22 abr. 2024.

SIMÕES, Rachel Siqueira de Queiroz. **Virologia humana e veterinária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2019. 352 p. ISBN 9788554650346. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788554651367/pageid/4>. Acesso em: 22 abr. 2024.

SOARES, Marília Amável Gomes; FRAGOSO, Viviane Muniz da Silva; CRUZ, Frederico Alan de Oliveira. Distribuição temporal de dengue no Rio de Janeiro, 1987-2015: análise e previsão. **Scientia amazonia**, [S. l.], ano 2, v. 6, p. 74-82, 28 mar. 2017. Disponível em: <https://scientia-amazonia.org/wp-content/uploads/2017/01/v6-n2-74-82-2017.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2024.

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTDA. Vacina QDENGAR (vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada)), da Takeda ▼ é aprovada no Brasil para uso independentemente de exposição prévia à dengue. **Press release**, [S. l.], p. 1, 3 mar. 2023. Disponível em: <https://www.takeda.com/pt-br/Newsroom/releases/2023/vacina-qdenga-vacina-dengue-1-2-3-e-4-atenuada-da-takeda-e-aprovada-no-brasil-para-uso-independentemente-de-exposicao-previa-a-dengue>. Acesso em: 2 jun. 2024.

THOMAS, Swapna *et al.* Antibody-Dependent Enhancement (ADE) an the role of complement system in disease pathogenesis. **Molecular immunology**, [S. l.], v. 152, p.172-182, 10 nov. 2022. DOI 10.1016/j.molimm.2022.11.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589022004710?via%3Dihub>. Acesso em: 2 jun. 2024.

VALLE, Denise; AGUIAR, Raquel; PIMENTA, Denise. Lançando luz sobre a dengue. **Ciência e Cultura**, São Paulo, ano 3, v. 67, p. 4-5, 1 set. 2015. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252015000300002. Acesso em: 9 maio 2024.

ZARA, Ana Laura S. Amâncio; SANTOS, Sandra Maria; OLIVEIRA, Ellen Synthia Fernandes. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Artigo de revisão. Brasília**, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/i/ress/a/dxD9DzpTvhQxZDYtnfbF8xz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 3 jun. 2024.