Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

A eficácia da vacina Butantan-DV na prevenção da dengue na população brasileira

The efficacy of the Butantan-DV vaccine in preventing dengue fever in the brazilian population

La eficacia de la vacuna Butantan-DV en la prevención del dengue en la población brasileña

Baraci da Silva Lima Junior[1], Gabriel Costa Farias[1], Karoline Souza Carvalho[1], David Rocha Almeida[1], Yan Thiago Paes dos Santos[1], Marcos Pinto Siqueira[1], Adrielle Cilena Duarte da Costa[1], Rosiane Pinheiro Rodrigues[1], Thayse Moraes de Moraes[1].

RESUMO

Objetivo: Identificar a eficácia da vacina Butantan-DV entre brasileiros para quatro sorotipos da dengue, identificar possíveis lacunas no desenvolvimento da vacina e esclarecer fatores que influenciam a eficácia. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo, realizada entre maio e novembro de 2024 com buscas no PubMed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, ScienceDirect, Embase, Cochrane Library e Scopus. Foram incluídas obras com recorte temporal de 2019 a 2024; textos em inglês e português; textos completos. Foram excluídos artigos duplicados, monografias, trabalhos de conclusão de curso, estudos de revisão e aqueles não enquadrados nos objetivos propostos pelos pesquisadores. **Resultados:** A amostra foi composta de 5 literaturas, publicadas entre 2020 e 2024. A partir da bibliografia, foi constatada a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Butantan-DV contra à dengue. Todavia, a vacina não apresenta dados de eficácia satisfatórios para os sorotipos DENV-3 e DENV-4. **Considerações finais:** A vacina Butantan-DV tem potencial para mitigar os casos de dengue sintomática.

Palavras-chave: Vacinas contra dengue, Cobertura vacinal, Dengue.

ABSTRACT

Objective: To identify the efficacy of the Butantan-DV vaccine among Brazilians for four dengue serotypes, identify possible gaps in vaccine development, and clarify factors that influence efficacy. **Methods:** This is a scoping review, conducted between May and November 2024 with searches in PubMed/Medline, Virtual Health Library, ScienceDirect, Embase, Cochrane Library, and Scopus. Works with a time frame from 2019 to 2024 were included; texts in English and Portuguese; Full texts. Duplicate articles, monographs, course completion papers, review studies, and those that did not fit the objectives proposed by the researchers were excluded. **Results:** The sample consisted of 5 literatures, published between 2020 and 2024. From the bibliography, the efficacy, safety and immunogenicity of the Butantan-DV vaccine against dengue was verified. However, the vaccine does not present satisfactory efficacy data for the DENV-3 and DENV-4 serotypes. **Final considerations:** The Butantan-DV vaccine has the potential to mitigate cases of symptomatic dengue.

Keywords: Dengue vaccines, Vaccination coverage, Dengue.

RESUMEN

Objetivo: Identificar la eficacia de la vacuna contra Butantán-DV entre brasileños para cuatro serotipos del dengue, identificar posibles lagunas en el desarrollo de la vacuna y aclarar los factores que influyen en la eficacia. **Métodos:** Esta es una revisión de alcance, realizada entre mayo y noviembre de 2024 con búsquedas en PubMed/Medline, Virtual Health Library, ScienceDirect, Embase, Cochrane Library y Scopus. Se incluyeron obras con un periodo de 2019 a 2024; textos en inglés y portugués; Textos completos. Se excluyeron los artículos duplicados, monografías, trabajos de finalización de cursos, estudios de revisión y aquellos que no cumplían los objetivos propuestos por los investigadores. **Resultados:** La muestra constó de 5 literaturas, publicadas entre 2020 y 2024. A partir de la bibliografía, se verificó la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el Butantan-DV contra el dengue. Sin embargo, la vacuna no presenta datos de eficacia satisfactoria para los serotipos DENV-3 y DENV-4. **Consideraciones finales:** La vacuna contra Butantan-DV tiene el potencial de mitigar los casos de dengue sintomático.

Palabras clave: Vacunas contra el dengue, Cobertura de vacunación, Dengue.

[1] Universidade do Estado do Pará, Belém – PA.

SUBMETIDO EM: 11/2025 | **ACEITO EM: 12/2025** | **PUBLICADO EM: 1/2026**

INTRODUÇÃO

A dengue consiste em uma arbovirose causada pelo vírus da dengue (DENV) transmitida pelo mosquito Aedes aegypti (BRASIL, 2022). A espécie transmissora da doença caracteriza-se pela elevada adaptação às áreas urbanizadas, nas quais vive em íntima associação com as comunidades humanas e se reproduz em recipientes com água parada criados pelos próprios cidadãos. O vírus da dengue subdivide-se em quatro sorotipos (DENV-1-4), com diferentes características genéticas, e situa-se entre os arbovírus mais difundidos pelo mundo desde os anos de 1990, configurando-se como um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial e a arbovirose mais prevalente nas Américas, com destaque para o Brasil (BRASIL, 2022; BARCELLOS C, et al., 2024).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde, nos últimos 40 anos, a ocorrência de novos casos de dengue vem aumentando consideravelmente, tanto a nível global quanto no Continente Americano, o qual concentra 80% dos casos (OPAS, 2024). Além disso, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), na Pandemia de Covid-19, entre os anos de 2020 e 2022, foi registrado uma queda no número de casos de dengue. Todavia, em 2023, verificou-se um aumento significativo das pessoas infectadas pela doença em vários países, com a ocorrência de múltiplos surtos, espalhando-se por várias regiões anteriormente não afetadas (WHO, 2023).

Nesse contexto, o Brasil desponta como um dos países com grande crescimento da incidência de dengue, sendo registrado, nas primeiras cinco semanas de 2024, 455.525 casos, representando um acréscimo de 218% em relação à média dos últimos 5 anos (OPAS, 2024). De acordo com o Centro de Operações de Emergências (COE), em seu vaci Número 15, que considera o período entre as Semanas Epidemiológicas (SE) 01 a 20 de 2024, a Região Sudeste apresenta o maior coeficiente de incidência do país, ou seja, o maior número de casos novos de dengue, seguida pela Região Sul. Entre os estados que despontam com maiores quantidades de casos, destacam-se o Distrito Federal, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul (BRASIL, 2024).

Diante disso, é importante identificar rapidamente as pessoas infectadas pelo vírus, de forma eficiente e que consiga abranger muitas pessoas. Para isso, foram desenvolvidos Testes Rápidos para dengue, que são economicamente viáveis e contribuem para condicionar a conduta clínica mais oportuna no momento, apesar de não identificarem qual o sorotipo responsável pela infecção, o que limita seu papel para a vigilância em saúde. Estão disponíveis dois tipos de teste: um para detectar o antígeno NS1 e outro para averiguar os anticorpos de classe M e G para a dengue. Vale salientar que esses testes são oferecidos tanto em serviços públicos quanto privados (BORGES HCBG, et al., 2021).

O crescimento observado da dengue no país justifica-se por inúmeros fatores, dentre eles o aquecimento global, que contribuiu para o aumento da temperatura e de chuvas em várias regiões brasileiras, como o Planalto Central e a Região Sul, o que permitiu a manutenção da sobrevivência e transmissão do mosquito nesses locais anteriormente mais frios Barcellos C, et al. (2024). Além disso, a deficiência de saneamento básico, a exemplo de água encanada e tratada, as péssimas condições econômicas e a urbanização desenfreada motivam a população afetada a buscar acesso a água, muitas vezes contaminada com vários agentes patogênicos, ou a estabelecer moradias com pouca infraestrutura, o que permite o aumento dos locais de reprodução do vetor (WILDER-SMITH A, 2020; DE SOUSA, et al., 2021).

Vale ressaltar que a dengue é uma doença que não possui tratamento específico, sendo a profilaxia a melhor forma de evitá-la. Atualmente é realizada de duas formas: controle vetorial, abrangendo a remoção de criadouros potenciais, eliminação do acúmulo de água em recipientes e a pulverização de espaços com inseticidas, e medidas de proteção individual, como o uso de repelentes e roupas longas, a fim de reduzir o contato com o vetor (WHO, 2023).

Entretanto, a forma de prevenção ideal é a vacina, a qual deve proteger contra os quatro sorotipos do vírus, ter uma eficiente imunogenicidade, com ausência de reações graves e de dose única Wilder-Smith A, (2020); Torres-Flores JM, et al. (2022). Nesse contexto, o Instituto Butantan está em etapa de desenvolvimento da Vacina Butantan-Dengue (Butantan-DV), que se iniciou em 2016, baseada na formulação

da vacina TV003 produzida pelo National Institutes of Health (NIH), nos Estados Unidos. A Butantan-DV é uma vacina candidata viva, tetravalente, atenuada e de dose única, a qual está em período de testes clínicos, em realização no Brasil (KALLÁS EG, et al., 2024).

Os indicadores de dengue, no período compreendido entre a semana 01 e 20 do ano de 2024, apresentam 59.363 casos graves da doença com ou sem sinais de alarme, em sua maioria a população de 20 a 29 anos, chegando a 4,88% a letalidade de óbito em todos os casos graves. O maior número de óbitos tem sido observado na faixa etária de 80 anos ou mais (BRASIL, 2024). Em vista do aumento dos casos de dengue, principalmente situações graves da doença, as quais levam ao quadro de morte, faz-se necessário a presença de uma vacina eficiente e de aplicação viável e rápida para toda a população. Dessa forma, a Butantan-DV emerge como uma ferramenta promissora para a prevenção dessa doença.

A carência de estudos que sintetizem e revelem os dados referentes a vacina, além da possibilidade de fornecer um arcabouço de informações científicas que contribuam para a tomada de decisões na saúde pública motivam a realização da presente revisão. Portanto, tem-se como objetivo identificar a eficácia da vacina Butantan-DV entre brasileiros para quatro sorotipos da dengue, esclarecer fatores que influenciam a eficácia e identificar possíveis lacunas no desenvolvimento da vacina.

MÉTODOS

A revisão é guiada pelo Manual JBI para Síntese de Evidências, uma vez que detalha com rigor científico os passos metodológicos a serem seguidos em uma revisão de escopo (PETERS MD, et al., 2024). Somado a isso, para a realização da revisão de escopo foi utilizada a lista de verificação e explicação do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR), com o intuito de orientar a construção da pesquisa (TRICCO AC, et al., 2018). Ademais, para elaboração da pergunta norteadora foi adotada a estratégia População, Conceito e Contexto (PCC), sendo a população brasileira, a cobertura vacinal e a prevenção da dengue, respectivamente.

Para seleção da bibliografia foram consultadas as bases de dados eletrônicas PubMed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ScienceDirect, Embase, Cochrane Library e Scopus. Para isso, foram utilizados termos como “Brasil” e “Butantan-DV”, combinados com o emprego dos operadores booleanos “AND” e “OR”. As estratégias de busca foram adaptadas individualmente para cada base, conforme suas especificidades, restringindo com filtros os períodos de tempo estabelidos. A **Figura 1** apresenta o detalhamento das estratégias de busca avançada aplicadas.

Quadro 1 - Caracterização dos descritores utilizados em cada base de dados.

Base de dados	Descritores utilizados
PubMed	(Brazil OR Brasil OR Brazilian population OR População brasileira) AND (Butantan-DV). Filters: in the last 5 years.
BVS	((Brazil) OR (Brasil) OR (Brazilian population) OR (População brasileira)) AND (Butantan-DV).
Science Direct	((Brazil) OR (Brasil) OR (Brazilian population) OR (População brasileira)) AND (Butantan-DV)
Embase	('Brazil'/exp OR Brazil OR Brasil OR 'Brazilian population' OR (('Brazilian'/exp OR Brazilian) AND ('Population'/exp OR Population)) OR 'População brasileira' OR (População AND Brasileira)) AND 'Butantan DV'.
Cochrane Library	(Brazil OR Brasil OR Brazilian population OR População brasileira):ti,ab,kw AND (Butantan-DV):ti,ab,kw
Scopus	(Brazil OR Brasil OR Brazilian population OR População brasileira) AND Butantan-DV

Fonte: Junior BSL, et al., 2026.

Com relação aos critérios de seleção da bibliografia, foram utilizados os seguintes critérios para inclusão: obras com recorte temporal de 2019 a 2024, ou seja, com até 5 anos da data de publicação, por serem considerados atualizados e dentro do contexto de desenvolvimento e testes da vacina; textos completos com restrição para os seguintes idiomas: inglês e português, uma vez que são considerados relevantes para o tema debatido. Já em relação a retirada de bibliografias, foram utilizados os seguintes critérios para exclusão: artigos duplicados, monografias, trabalhos de conclusão de curso, estudos de revisão e os que não se enquadram nos objetivos propostos pelos pesquisadores.

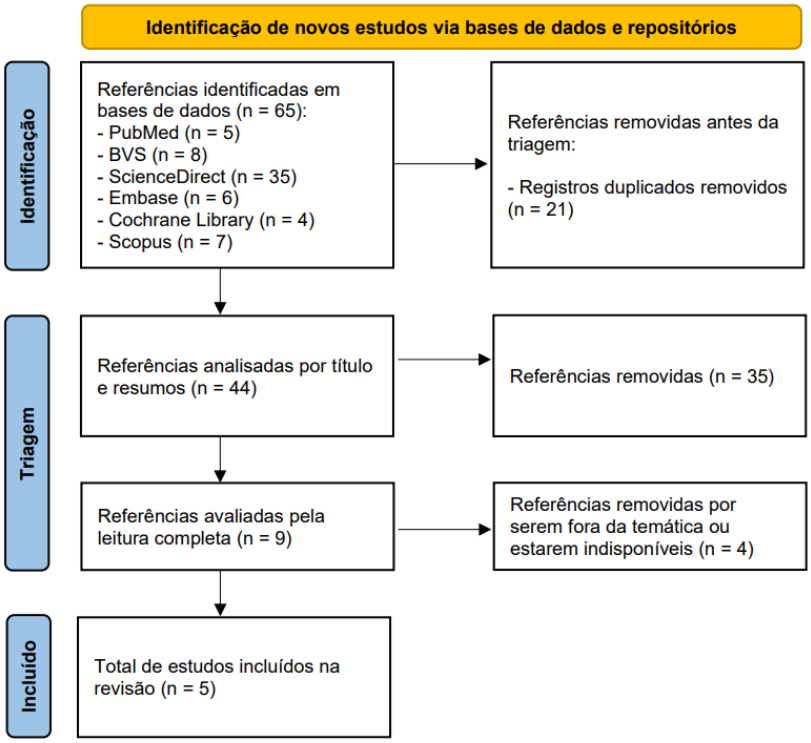
No que diz respeito ao manejo das informações, realizou-se o seguinte processo: utilização do software Rayyan para remover duplicatas na bibliografia. Após isso, foi feita a leitura de títulos e resumos, com o intuito de excluir os artigos que abordam tópicos irrelevantes para a pesquisa. Em um terceiro momento, os pesquisadores realizaram a leitura completa dos artigos. A partir disso, houve a extração e organização das informações dos artigos para a plataforma Microsoft Excel. Extraíram-se os dados de publicação (título, autores, ano de publicação, periódico, idioma e país de origem), objetivos do estudo, aspectos metodológicos (tipo de estudo), principais desfechos e conclusões.

Os dados extraídos foram alocados e analisados por meio de planilhas do Microsoft Excel, de acordo com os instrumentos de extração anteriormente definidos. Ademais, foram avaliados os dados da eficácia para cada sorotipo. Além disso, também foi feita a comparação entre o número de infectados e o número de óbitos por dengue, de modo a estimar a faixa etária ideal para a distribuição da vacina.

RESULTADOS

De acordo com as estratégias de busca, foram encontrados 65 artigos potencialmente elegíveis. A partir do uso do software Rayyan foram removidos 21 por duplicidade. Após a leitura dos títulos e resumos pelos pesquisadores, foram excluídos 35 artigos, restando 9 artigos que foram analisados na íntegra. Somente 5 incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos pode ser observado no fluxograma abaixo, baseado nas recomendações do PRISMA-Sc (PAGE MJ, et al., 2021) (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção das referências.



Nota: *Elaborado pelos autores seguindo o modelo do PRISMA-ScR (Tricco AC, et al., 2018). **Fonte:** Junior BSL, et al., 2026.

Dos estudos incluídos na revisão, observou-se que 1 foi publicado no ano de 2020, 1 em 2022 e 3 em 2024. Quanto ao idioma, todos os artigos estão em inglês. No que diz respeito ao tipo de estudo, 3 eram ensaios clínicos randomizados publicados no Brasil e nos Estados Unidos da América, enquanto 1 foi classificado como estudo de coorte e outro como estudo observacional analítico, ambos também provenientes desses dois países. A seguir, foram descritas as principais características dos artigos encontrados, como pode ser observado nos (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Caracterização dos estudos analisados segundo autores, país de origem, desenho metodológico, objetivos do estudo, principais resultados e discussões.

Autor (ano)	País	Objetivos	Metodologia	Resultados	Discussões
Nogueira ML, et al. (2024)	Brasil e EUA.	Avaliar a eficácia geral da vacina contra VCD (dengue confirmada virologicamente), por sorostatus basal, por sorotipo de DENV (DENV-1 e DENV-2), e contra dengue grave ou dengue com sinais de alerta.	Ensaio Clínico Randomizado	A eficácia da vacina contra VCD causada por qualquer sorotipo de DENV foi de 67,3%; casos causados por DENV-3 ou DENV-4 não foram observados. As proporções de participantes que tiveram eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento.	Butantan-DV foi tolerada e eficaz contra VCD sintomático (causado por DENV-1 e DENV-2) por uma média de 3,7 anos. Essas descobertas apoiam o desenvolvimento contínuo de Butantan-DV para prevenir a doença da dengue em crianças, adolescentes e adultos, independentemente do estado sorológico da dengue.
Silveira CGT, et al. (2022)	Brasil e EUA.	Acompanhar as respostas de plasmablastos após a administração de uma dose única de Butantan-DV. Investigar se anticorpos pré-existentes para sorotipos de DENV alteram a expansão de plasmablastos.	Estudo de coorte	Foi observado um pico no número de plasmablastos circulantes após a vacinação, tanto nos vacinados não expostos ao DENV quanto nos vacinados expostos.	As descobertas indicam que o Butantan-DV pode induzir respostas de plasmablastos em indivíduos não expostos ao DENV e expostos ao DENV, e demonstram a influência da imunidade pré-existente ao DENV nas respostas de células B induzidas pelo Butantan-DV.
Kallas EG, et al. (2020)	Brasil e EUA.	Avaliar a segurança e imunogenicidade do Butantan-DV em indivíduos expostos e não expostos à dengue (DENV) no Brasil.	Ensaio Clínico Randomizado (fase 2)	Butantan-DV foi imunogênica, bem tolerada e nenhuma reação adversa grave foi observada. Na etapa A, erupção cutânea foi o evento adverso mais frequente.	Butantan-DV e TV003 foram seguras e induziram respostas de anticorpos neutralizantes robustas e equilibradas contra os quatro sorotipos DENV.
Kallás EG, et al. (2024)	Brasil e EUA.	Avaliar a eficácia geral, eficácia específica para cada sorotipo e a segurança da vacina Butantan-DV contra a dengue sintomática.	Ensaio Clínico Randomizado (fase 3)	Eficácia geral da vacina foi de 79,6% — 73,6% entre os participantes sem evidência de exposição prévia à dengue e 89,2% entre aqueles com histórico de exposição. Eficácia contra DENV-1 foi de 89,5% e contra DENV-2 foi de 69,6%. DENV-3 e DENV-4 não foram detectados durante o período de acompanhamento. Eventos adversos foram mais comuns com Butantan-DV do que com placebo.	Uma dose única de Butantan-DV preveniu DENV-1 e DENV-2 sintomáticos, independentemente do estado sorológico da dengue no início do estudo, durante 2 anos de acompanhamento.
Pelletier AN, et al. (2024)	Brasil, EUA, Canadá e Arábia Saudita.	Identificar correlatos e mecanismos que promovem uma ampla resposta a nAbs, em participantes soronegativos.	Estudo observacional analítico	Vias anti-inflamatórias pré-vacinais associaram-se positivamente à produção de anticorpos neutralizantes amplos contra os quatro sorotipos do DENV. Vias pró-inflamatórias associaram-se negativamente com a resposta de anticorpos. O equilíbrio pré-vacinal entre essas vias e seus metabólitos determinou a amplitude da resposta humoral à vacina Butantan-DV/TV003.	O estado pré-vacinal metabólico do hospedeiro modula a replicação do vírus e a resposta imune. Oferece insights sobre a resposta a vacinas vivas atenuadas e o papel dos metabólitos na modulação das respostas anti e pró-inflamatórias.

Fonte: Junior BSL, et al., 2026.

DISCUSSÃO

Os dados sobre epidemias de dengue entre 2000 e 2024 sugerem uma expansão da doença. No Brasil, há circulação dos quatro sorotipos do vírus e presença do mosquito vetor em todas as regiões do país. Nesse cenário, o controle vetorial e a vacinação constituem estratégias fundamentais para a redução do número de casos. Em dezembro de 2023, o Brasil se destacou como pioneiro na incorporação da vacina TAK-003, desenvolvida pela farmacêutica Takeda e comercialmente conhecida como Qdenga®, no seu sistema público de saúde. Paralelamente, a vacina desenvolvida pelo Instituto Butantan encontra-se em fase avançada de pesquisa e desenvolvimento, com múltiplos ensaios clínicos de fase 3 em andamento (GURGEL-GONÇALVES R, et al., 2024).

A Butantan-DV demonstrou induzir uma soroconversão significativa para os quatro sorotipos do vírus da dengue, com uma resposta mais pronunciada frente aos sorotipos DENV-1 e DENV-2 (KALLAS EG, et al., 2020). Esta evidência é corroborada por dados recentes de um ensaio clínico de fase 3 em andamento, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, realizado em 16 locais no Brasil por um período de acompanhamento de 2 anos dos participantes, que constatou que a vacina possui eficácia geral contra a dengue sintomática, para qualquer sorotipo, de 79,6%. Os desfechos específicos de eficácia foram de 89,5% contra DENV-1 e 69,6% contra DENV-2, sem dados para os sorotipos DENV-3 e DENV-4 (KALLÁS EG, et al., 2024).

No geral, 64% dos participantes que não foram previamente expostos à DENV (DENV-naïve) atingiram uma resposta de anticorpo tetravalente, enquanto entre os participantes previamente expostos (DENV-expostos) essa resposta é de 55%. Aliado a isso, de acordo com o estudo, espera-se uma resposta imune da vacina Butantan-DV mais segura e ampla do que de vacinas baseadas na expressão da proteína estrutural DENV e, ainda, de vacinas compostas por proteínas não estruturais de apenas um sorotipo DENV (KALLAS EG, et al., 2020). Esses achados refletem a capacidade da vacina de gerar respostas imunes robustas, essenciais para o controle da dengue em regiões endêmicas com circulação simultânea de múltiplos sorotipos.

Identificou-se, a partir do mapeamento da literatura científica, que a Butantan-DV apresentou uma variação da taxa de eficácia para cada sorotipo da dengue. Esse fato pode ser explicado pela grande heterogeneidade existente para o vírus da dengue, tendo em vista a existência de quatro sorotipos, que por sua vez formam “quasispécies”, termo usado para descrever a variedade genética dentro de populações virais. Essa diversidade pode influenciar na virulência do virus e a expressão de proteínas específicas, o que resulta em um desafio para o desenvolvimento de vacinas que, no caso da dengue, tentam induzir resposta para os quatro sorotipos ao mesmo tempo (MALIK S, et al., 2023).

O trabalho científico de Kallás EG, et al. (2024) também apontou que a faixa etária com maior porcentagem de eficácia geral foi a de 18 a 59 anos (90%), seguida pela faixa de 2 a 6 anos (80,1%) e, por fim, de 7 a 17 anos (77,8%). Diferentemente de outras vacinas existentes, como a CYD-TDV, que provocou reações adversas graves em pacientes com exposição prévia a dengue, a Butantan-DV trouxe proteção para esse grupo em todas as faixas etárias analisadas, sem os efeitos anteriormente comentados. Entretanto, destaca-se uma lacuna nesse estudo: a ausência de dados de eficácia para DENV-3 e DENV-4, sorotipos que, apesar de pouco frequentes no Brasil, afetam outras regiões do mundo, como a Ásia, com histórico de surtos em alguns países, como a Indonésia (ROY SK e BHATTACHARJEE S, 2021).

Uma pesquisa que avaliou as taxas de cobertura vacinal e a aderência da população a uma vacina contra a dengue destacou que a maior adesão e menor taxa de abandono ocorreu na faixa de 9 a 14 anos e 28 a 44 anos. Além disso, indicou que a hesitação vacinal é um desafio, principalmente relacionada às novas vacinas e a doses múltiplas. É afirmado, então, a necessidade de adoção de estratégias que sejam elaboradas especificamente para cada faixa etária, a fim de promover uma boa cobertura vacinal (PRETO C, et al., 2021).

Conforme o ensaio clínico randomizado de Nogueira ML, et al. (2024), de fase 3, duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico no Brasil, nota-se a eficácia de uma dose única da vacina Butantan-DV na redução da incidência da dengue confirmada virologicamente (VDC), o que motiva o desenvolvimento contínuo do imunizante para prevenção da doença em crianças, adolescentes e adultos, com ou sem exposição prévia ao

vírus da dengue. A administração de uma única dose pode ser caracterizada como importante estratégia para cercear o desafio da recusa social pela vacinação.

Testes clínicos demonstraram que as respostas de nAbs foram predominantemente induzidas após a dose primária da vacina, apontando que a dose de reforço em avaliação não provocou aumento significativo nos títulos de anticorpos nem ampliou a resposta imunológica aos quatro sorotipos da dengue. Observou-se ainda que essa resposta foi menos duradoura para o DENV-3, que teve uma média de 111 dias de resposta soropositiva a nAbs comparado a 153 dias para o DENV-1, 133 para o DENV-2 e 149 para o DENV-4. Dentre os 35 participantes do estudo, todos soronegativos no momento da imunização, três não apresentaram respostas sorológicas detectáveis (TIER AN, et al., 2024).

Entre os sorotipos estudados, destacam-se os da DENV-1 e DENV-2 como os mais presentes no Brasil, sem registros de VDC por DENV-3 e DENV-4 no acompanhamento dos participantes. A eficácia na proteção contra DENV-1 foi de 75,8% e 59,7% contra DENV-2, atingindo os objetivos pré-especificados do estudo para sucesso. A vacina Butantan-DV demonstrou eficácia contra dengue com sinais de alerta ou dengue grave, independentemente da admissão hospitalar, sem eventos adversos sérios (NOGUEIRA ML, et al., 2024). Como fator que influenciou o estudo, a epidemia de Zika Vírus no Brasil, com pico em 2016, alterou a incidência de DENV no país, já que houve redução no número de casos de VDC. Somado a isso, é necessário investigar a correlação entre a prévia exposição por flavivírus e a resposta imune específica de DENV após infecção subsequente ou vacinação (NOGUEIRA ML, et al., 2024).

De forma semelhante, a vacina TAK-003, a qual serviu como base para o desenvolvimento da Butantan-DV, também apresenta incertezas quanto o desempenho contra os sorotipos DENV-3 e DENV-4, principalmente em indivíduos soronegativos basais. Testes já estão sendo feitos para avaliar esse parâmetro, cujos dados preliminares apontam para uma eficácia reduzida contra o DENV-3, enquanto, para o DENV-4, ainda não há evidências conclusivas (RIVERA L, et al., 2022). Esses achados demonstram a necessidade de realizar avaliações específicas também com a Butantan-DV, análoga a TAK-003, na tentativa de avaliar sua eficácia e segurança frente a esses sorotipos menos frequentes no Brasil.

De acordo com Silveira CGT, et al. (2022), um dos principais fatores que promovem uma boa ação da vacina Butantan-DV é a capacidade de melhorar a ação das células de defesa do organismo, protegendo-o contra as infecções por DENV.

O imunizante induz respostas que aceleram o desenvolvimento e a maturação das células B, as quais podem se diferenciar em plasmablastos, que são células imaturas, ainda capazes de proliferação, secretoras de anticorpos. Após a vacinação, houve aumento de plasmablastos circulantes tanto nos indivíduos DENV-naïve, quanto naqueles que já tiveram exposição prévia à DENV. Os níveis máximos de plasmablastos ainda são menores quando comparados aos indivíduos que são expostos naturalmente ao vírus. Porém, os níveis atingidos foram semelhantes à vacinação YF-17D e à coorte fase I do TV003.

Diferenças foram encontradas no que tange a quantidade dessas células presentes no organismo dos participantes do estudo, a qual foi maior em pessoas com exposição prévia à dengue. Todavia, em indivíduos DENV-naïve, a expansão de plasmablastos foi mais prolongada, persistindo além dos 22 dias após a vacinação. Em contraste, aqueles com histórico de soropositividade retornaram aos níveis basais de plasmablastos no 22º dia pós-imunização. Tal fato possibilita afirmar que a Butantan-DV permite expansão significativa de plasmablastos e soroconversão para o grupo DENV-naïve (SILVEIRA CGT, et al., 2022).

Além disso, a vacina da Butantan-DV foi capaz de induzir respostas de anticorpos neutralizantes (nAbs), fundamentais para a ativação da proteção imunológica, proporcionando, dessa maneira, uma resposta imune a longo prazo contra o vírus da dengue. Aqueles que foram vacinados tiveram aumentos nos níveis de nAb para cada sorotipo, em comparação com placebo. Contudo, em pesquisas realizadas, foram evidenciadas a baixa ocorrência desses anticorpos neutralizantes em indivíduos soropositivos para DENV-3, demonstrando, por conseguinte, um comportamento não previsível desse antiviral para todos os tipos de DENV estudados (SILVEIRA CGT, et al., 2022).

O estudo de imunologia sistêmica realizado por Pelletier AN, et al. (2024) objetivou identificar determinantes imunometabólicos pré-vacinais da resposta humoral à vacina Butantan-TV003. Os autores identificaram interações imunometabólicas associadas a vias anti-inflamatórias, nas quais a sinalização de TGF-β por monócitos $CD68^{low}$, induzida pelos metabólitos fosfatidilcolina (PC) e fosfatidiletanolamina (PE), correlacionou-se positivamente com respostas amplas de anticorpos neutralizantes contra o vírus da dengue. A inibição da detecção viral pelo TGF-β induzido por PC e PE foi confirmada por experimentos in vitro.

Em contrapartida, nas vias pró-inflamatórias, a indução de citocinas como IFN e IL-1 nos monócitos $CD68^{hi}$ pelos ácidos biliares primários e secundários foi relacionada de modo negativo à resposta neutralizante dos anticorpos contra o DENV. Os autores destacam que o equilíbrio entre os metabólitos e as vias anti-inflamatórias e pró-inflamatórias das células imunes inatas auxiliam numa resposta protetora mais eficaz e abrangente. Ademais, um possível efeito adverso do imunizante registrado pelos estudos é o surgimento de erupções cutâneas, registrado tanto por estudos de fase 2 quanto estudos de fase 3, o que pode ser uma resposta à vacina pela ativação do sistema imunológico.

Os estudos de fase 3 evidenciam uma redução na incidência de casos em comparação aos estudos de fase 2. Ainda assim, não houve necessidade de alguma intervenção médica, o que corrobora para definir a Butantan-DV como segura (SILVEIRA CGT, et al., 2022; KALLAS EG, et al., 2020; NOGUEIRA ML, et al., 2024; KALLÁS EG, et al., 2024).

Sendo assim, com o avanço dos estudos acerca da vacina Butantan-DV, é possível identificar uma melhora no perfil de segurança do imunobiológico. Apontam-se como fatores limitantes deste estudo a carência de um número satisfatório de artigos, a ausência de avaliação da qualidade dos dados obtidos e a inexistência de análises estatísticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise da literatura científica atual sobre o tema, a vacina mostrou eficácia para combater casos de dengue sintomática com uma única dose, sendo segura, imunogênica e com poucos efeitos colaterais. No entanto, os dados para os sorotipos DENV-3 e DENV-4 não são satisfatórios e a análise histórica da eficácia foi prejudicada, em virtude da epidemia de Zika, com pico no ano de 2016, e da pandemia da Covid-19, o que resultou em uma redução da amostra de participantes para o estudo. Vale ressaltar que os estudos analisados nessa pesquisa possuem a problemática de poderem não representar a realidade de todas as regiões do país. Em síntese, espera-se com esse artigo contribuir para esclarecer sobre o desenvolvimento da vacina Butantan-DV com seus dados pertinentes a respeito da eficácia e segurança. Além disso, deseja-se que com a presente pesquisa, ao identificar as lacunas da vacina, ocorra estímulo à elaboração de outros estudos futuros que possam buscar solucionar os problemas apresentados e aprimorar o imunobiológico.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecimentos à Universidade do Estado do Pará (UEPA) e ao Instituto Butantan.

REFERÊNCIAS

1. BARCELLOS C, et al. Climate change, thermal anomalies, and the recent progression of dengue in Brazil. Sci Rep, 2024; 14(1): 5948.
2. BORGES HCBG, et al. Avaliação dos testes rápidos para diagnóstico da dengue no Brasil. Vigilância Sanitária Em Debate, 2021; 9(1): 1-1.
3. BRASIL. Informe Semanal Edição Número 15 - Centro de Operações Emergenciais (COE) do Ministério da Saúde. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-no-15.pdf/view. Acessado em: 20 de maio de 2024.
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Centro de Operação de Emergência (COE). Informe semanal edição N°21. [Brasília]: COE, 2 jul. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses. Acessado em: 02 de julho de 2024.

5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022; 5.
6. DE SOUSA SC, et al. Factors associated with the occurrence of dengue epidemics in Brazil: a systematic review. Revista Panamericana de Salud Pública, 2021; 45(1): 84.
7. Dengue emergency in the Americas: time for a new continental eradication plan. The Lancet Regional Health – Americas, 2023; 22: 100539.
8. GURGEL-GONÇALVES R, et al. The greatest Dengue epidemic in Brazil: Surveillance, Prevention, and Control. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2024; 57: 203-2024.
9. KALLÁS EG, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults. The new england journal of medicine, 2024; 390(5): 397–408.
10. KALLAS EG, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. The Lancet Infectious Diseases, 2020; 20(7): 839–850.
11. MALIK S, et al. Tracing down the Updates on Dengue Virus—Molecular Biology, Antivirals, and Vaccine Strategies. Vaccines, 2023; 11 (8): 1328.
12. NOGUEIRA ML, 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, 2024; 1473309924003761.
13. OPAS. Alerta Epidemiológico: Dengue na Região das Américas - Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde. 2024. Disponível em: https://www.paho.org/pt/documentos/alerta-epidemiologico-aumento-casos-dengue-na-regiao-das-americas-16-fevereiro-2024.
14. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 2021; 71.
15. PELLETIER AN, et al. A pre-vaccination immune metabolic interplay determines the protective antibody response to a dengue virus vaccine. Cell Reports, 2024; 43 (7): 114370.
16. PETERS MD, et al. Scoping reviews. JBI Manual for Evidence Synthesis, 2024.
17. PRETO C, et al. Vaccination coverage and adherence to a dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil. Vaccine, 2021; 39 (4): 711–719.
18. RIVERA L, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clinical Infectious Diseases, 2022; 75(1): 107–117.
19. ROY SK e BHATTACHARJEE S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. Candian Journal of Microbiology, 2021; 67(10): 687–702.
20. SILVEIRA CGT, et al. Plasmablast Expansion Following the Tetravalent, Live-Attenuated Dengue Vaccine Butantan-DV in DENV-Naïve and DENV-Exposed Individuals in a Brazilian Cohort. Frontiers in Immunology, 2022; 13: 908398.
21. TORRES-FLORES JM, et al. Dengue Vaccines: An Update. BioDrugs, 2022; 36(3): 325–36.
22. TRICCO AC, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Annals of Internal Medicine, 2018; 169 (7): 467–473.
23. WHO. Disease Outbreak News: Dengue – Global situation. 2023. Disponível em: https://www.who.int /emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498.
24. WILDER-SMITH A. Dengue vaccine development: status and future. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2020; 63(1): 40–4.