



## ***Segurança e Eficácia da Vacina Qdenga® (TAK-003) em Crianças de Até 12 anos: Uma Revisão Sistemática***

Gabriel dos Santos Medeiros<sup>1</sup>, Ana Caroliny Suassuna de Aquino<sup>1</sup>, Erinaldo Pinto de Almeida Júnior<sup>1</sup>, Luiz Antônio Barbosa de Figueiredo Medeiros<sup>1</sup>, Lucas Matheus Formiga Farias<sup>1</sup>, Henrique Jorge Rebouças Júnior<sup>1</sup>, Bárbara Maria Oliveira Bitencourt Nóbrega<sup>1</sup>, Ana Luísa Moreira Barreiro de Araújo<sup>1</sup>, Karolainy Formiga da Silva<sup>1</sup>, Neidivânia Medeiros da Nóbrega<sup>1</sup>, Maria Izadora de Caldas Francelino<sup>1</sup>, Milena Nunes Alves de Sousa<sup>1</sup>

### REVISÃO SISTEMÁTICA

#### RESUMO

**Introdução:** A dengue, uma doença viral transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, representa um desafio significativo para a saúde pública, especialmente no Brasil, onde ocorre uma epidemia. A vacina Qdenga (TAK-003) surge como uma promissora intervenção, considerando sua segurança e eficácia potencial. **Objetivo:** Analisar a segurança e eficácia do imunizante TAK-003 em crianças de até doze anos. **Método:** Uma revisão sistemática de intervenção foi conduzida, tendo como base a pergunta PICO “Qual a Segurança e Eficácia da Vacina Qdenga® (TAK-003) em Crianças de Até 12 anos?”. A busca dos textos foi efetuada em cinco bases de dados distintas (SciELO, U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM - PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Sistema Regional de Información en línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (LatinDex) e ScienceDirect.), e seguiu as diretrizes da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para maximizar a qualidade metodológica. **Resultados:** Os estudos demonstraram consistentemente a eficácia e segurança da vacina Qdenga em prevenir a infecção por dengue em crianças. A análise dos desfechos clínicos indicou uma boa eficácia geral e uma incidência mínima de eventos adversos graves relacionados à vacina. **Conclusão:** Com base nos resultados, é essencial disponibilizar a vacina Qdenga para crianças, dada sua eficácia e segurança comprovadas. A urgência de uma aceleração na vacinação é destacada, dada a vulnerabilidade das crianças à dengue e o potencial impacto negativo na saúde pública e nos custos associados à doença.

**Palavras-chave:** Dengue. Imunização. Pediatria.



# Safety and Efficacy of the QDenga Vaccine (TAK-003) in Children Under 12 Years: A Systematic Review

## ABSTRACT

**Introduction:** Dengue, a viral disease transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito, poses a significant challenge to public health, especially in Brazil, where epidemics occur. The Qdenga vaccine (TAK-003) emerges as a promising intervention, considering its safety and potential efficacy. **Objective:** Analyze the safety and efficacy of the TAK-003 vaccine in children up to twelve years old. **Method:** A systematic intervention review was conducted, based on the PICO question "What is the Safety and Efficacy of the Qdenga® Vaccine (TAK-003) in Children Up to 12 Years Old?". Texts were searched in five different databases (Scielo, U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM - PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Sistema Regional de Información en línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (LatinDex), and ScienceDirect), following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines to maximize methodological quality. **Results:** Studies consistently demonstrated the efficacy and safety of the Qdenga vaccine in preventing dengue infection in children. Analysis of clinical outcomes indicated good overall efficacy and minimal incidence of serious adverse events related to the vaccine. **Conclusion:** Based on the results, it is essential to make the Qdenga vaccine available for children, given its proven efficacy and safety. The urgency of accelerating vaccination is emphasized, given children's vulnerability to dengue and the potential negative impact on public health and associated costs.

**Keywords:** Dengue. Immunization. Pediatrics.

Instituição afiliada – Centro Universitário de Patos

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 29 de Maio e publicado em 19 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1771-1791>

**Autor correspondente:** Gabriel dos Santos Medeiros [gabrielmedeiros@med.fiponline.edu.br](mailto:gabrielmedeiros@med.fiponline.edu.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A dengue é uma doença viral sistêmica, não contagiosa, transmitida principalmente pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. Esse mosquito costuma utilizar de locais com acúmulo de água parada como criadouros para as fêmeas (Silva; Vargas, 2024). O vírus da dengue, carregado pelo mosquito, pertencente ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae*, possui envelope e um genoma composto por RNA de fita simples. No Brasil, existem quatro sorotipos do vírus em circulação, conhecidos como DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (Vasconcelos *et al.*, 2024).

A infecção pelo vírus da dengue pode manifestar-se de forma sintomática ou assintomática. Quando sintomática, desencadeia uma doença sistêmica com uma ampla gama de manifestações clínicas, que podem variar de casos leves a graves. O tratamento para manejo clínico da dengue é principalmente de suporte, com medidas para alívio dos sintomas e manter uma hidratação adequada, carecendo de uma medicação específica para a afecção. Nos quadros mais graves, os pacientes são internados e recebem fluidos intravenosos para corrigir a desidratação (Ministério da Saúde, 2024).

No Brasil, a primeira epidemia surgiu no início da década de 80, com os sorotipos DEN-1 e DEN-4 isolados no Estado de Roraima, afetando cerca de 11.000 pessoas. Posteriormente, várias epidemias e surtos foram registrados em diferentes regiões do país, como no sudeste (Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais) e nordeste (Alagoas e Ceará), com o sorotipo DEN-1 como principal fator causal. Na região norte, com exceção de Roraima, os casos só foram isolados a partir de 1995, com registros em cidades como Redenção e Rondon, no Pará, Manaus, no Amazonas, e Porto Velho, em Rondônia, além de outros estados como Acre, Amapá e Tocantins, em 1999 e 2000 (Costa *et al.*, 2011).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023a), o Brasil lidera o número de casos de dengue em todo o mundo, com 2,9 milhões de casos registrados em 2023. Além disso, o país ocupa o segundo lugar em casos graves, como os considerados hemorrágicos, ficando atrás apenas da Colômbia, que registrou 1.504 casos (OMS, 2023b). Esses números representam mais da metade dos 5 milhões de casos registrados globalmente. Segundo dados do Ministério da Saúde (MS, 2024), o Distrito Federal apresenta a pior taxa de incidência no país, com 8267 casos por 100 mil



habitantes. Em seguida, vêm os estados de Minas Gerais (5682), Acre (622), Paraná (3417) e Goiás (2714).

O impacto negativo da dengue se reflete também nos custos para a saúde pública. No Brasil, sob o Sistema Único de Saúde, o custo médio de hospitalização por dengue é de cerca de quatrocentos reais, podendo aumentar significativamente conforme a gravidade da doença (Bastos; Vieira, 2021; Luciano Nogueira Hayd *et al.*, 2020). Nesse contexto, a prevenção emerge como uma estratégia essencial na redução dos custos e na melhoria da saúde dos indivíduos passíveis de serem afetados (Dubé *et al.*, 2013). Recentemente, o Brasil alcançou um feito notável ao se tornar o primeiro país a oferecer um imunizante (TAK-003, ou QDenga®) contra a dengue por meio de seu sistema público de saúde (Alves, 2024).

A TAK-003 (ou QDenga®) é uma vacina tetravalente que contém os quatro sorotipos da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) em sua forma atenuada. Sua composição inclui uma cepa do sorotipo 2 da dengue (DENV-2) como componente principal, juntamente com os genes de pré-membrana e envelope dos sorotipos DENV-1, DENV-3 e DENV-4 (Patel *et al.*, 2023). Além de oferecer proteção aos indivíduos imunizados, a vacina também proporciona uma proteção indireta à comunidade em geral, retardando a propagação da doença, reduzindo o risco de infecção entre aqueles que ainda não foram vacinados e contribuindo para aliviar a carga sobre o sistema público de saúde (Dubé *et al.*, 2013).

Diante do cenário exposto e somado à comoção social recente em torno da problemática, a presente revisão sistemática pretende analisar a segurança e eficácia do imunizante para crianças de até doze anos.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo se propõe a realizar uma revisão sistemática de intervenção, utilizando de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para examinar de forma abrangente a eficácia e segurança da vacina QDenga (TAK-003) em crianças com até 12 anos de idade. Para garantir a solidez da pesquisa, seguimos uma metodologia estruturada, que será detalhada nos parágrafos subsequentes.

O processo de filtragem seguiu as diretrizes da *Preferred Reporting Items for*



*Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Galvão; Tiguman; Sarkis-Onofre, 2022) de modo a estabelecer um padrão de qualidade e garantia da transparência do processo de pesquisa. O protocolo foi registrado na *Open Science Framework*, sob o endereço <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/BE4YK>.

Portanto, a questão de pesquisa foi formulada seguindo a estrutura do acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Controle, *Outcomes*). Essa abordagem foi a base para direcionar a pesquisa e conduzir a investigação de maneira precisa. No contexto deste estudo, a pergunta formulada foi: "Em crianças de até 12 anos, a vacina QDenga é segura e eficaz comparada com o placebo?" Nessa formulação, os elementos do PICO foram definidos como segue: P para os Pacientes (Crianças de até 12 anos), I para a Intervenção (Vacina QDenga (TAK-003)), C referente ao Controle (Placebo) e O ao *Outcomes* (Eficácia e Segurança).

A busca por artigos foi conduzida em cinco bases de dados diferentes, incluindo Scielo, *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM - PubMed)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Sistema Regional de Información en línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (LatinDex)* e *ScienceDirect*. Utilizamos uma estratégia de busca abrangente, combinando descritores e os operadores booleanos adequados da forma que se segue: (dengue) *AND* (vaccine) *AND* (children) *AND* (Takeda). Os critérios de inclusão foram restritos a ensaios clínicos randomizados e publicações nos últimos 5 anos.

Após a busca inicial, foram identificadas 49 publicações nas bases de dados, com uma publicação adicional identificada por busca de citação. Foi realizada a triagem dos artigos, inicialmente por leitura de título e resumos e posteriormente texto completo. Foram removidos 11 estudos duplicados e 29 que não atendiam à questão da pesquisa ou aos critérios estabelecidos. Esse processo de triagem resultou em uma amostra final de 7 estudos que serão considerados para a análise final.

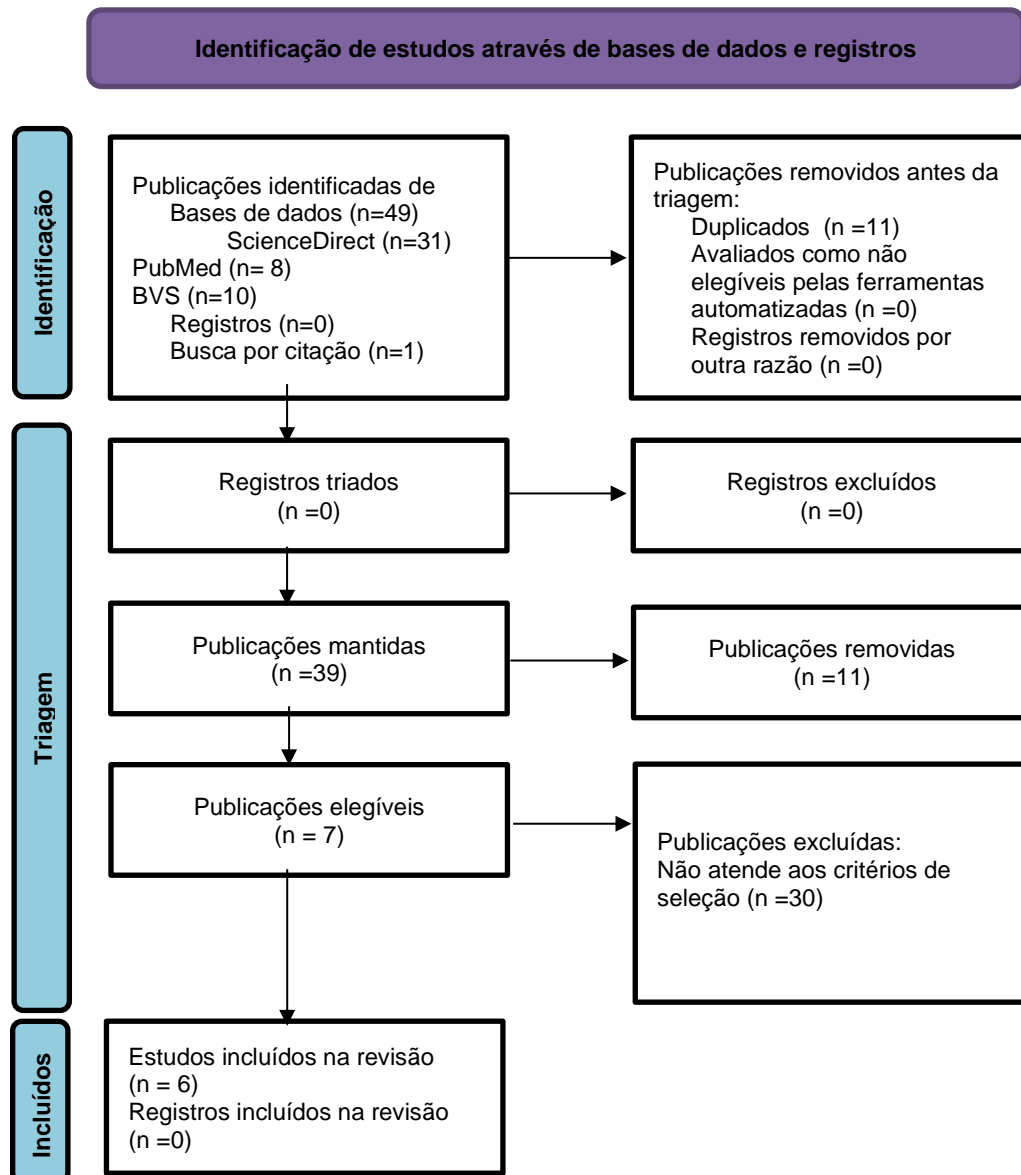


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma  
Fonte: Os autores, 2024.

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados, adotamos o sistema proposto por Jadad *et al.* (1996), que considera aspectos como randomização, cegamento e descrição de perdas no seguimento, sendo avaliados com escores que variam de 0 a 5. Estudos com escores maiores do que 3 são considerados de boa qualidade metodológica. A avaliação estará detalhada na seção de resultados.

## RESULTADOS

No quadro 1, compreende-se um panorama geral dos artigos selecionados.



Foram considerados o idioma, o periódico e o tipo de estudo. Todos os textos foram redigidos em inglês (n=7) e consistiam em ensaios clínicos randomizados (n=7). Destaca-se a proeminência do periódico Lancet, com 3 estudos publicados acerca do tema.

**Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.**

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Idioma</b>	<b>Periódico</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
Biswal et al. (2019)	<i>Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents</i>	Inglês	The New England Journal of Medicine	Ensaio Clínico Randomizado
Biswal et al. (2020)	<i>Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial</i>	Inglês	Lancet	Ensaio Clínico Randomizado
López-Medina et al. (2022)	<i>Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination</i>	Inglês	The Journal of Infectious Diseases	Ensaio Clínico Randomizado
Rivera et al. (2022)	<i>Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)</i>	Inglês	Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America	Ensaio Clínico Randomizado
Sirivichayakul et al. (2022)	<i>Long-term Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Children and Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study</i>	Inglês	The Journal of Infectious Diseases	Ensaio Clínico Randomizado
Tricou et al. (2020)	<i>Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial</i>	Inglês	Lancet	Ensaio Clínico Randomizado
Tricou et al. (2024)	<i>Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>	Inglês	The Lancet Global Health	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: Os autores, 2024.

O quadro 2 segue com a apresentação das características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática. Todos os estudos adotaram a vacina TAK-003 como intervenção, conforme a questão de pesquisa estabelecida. O tempo de seguimento variou entre os estudos, desde 9 meses até 5 anos após a aplicação da segunda dose.

O método avaliativo foi relativamente uniforme entre os estudos, consistindo na análise da eficácia da vacina em prevenir a infecção por dengue (mediante critérios clínicos e método RT-PCR ou ELISA), e na avaliação da segurança por meio do registro de efeitos adversos. Em todos os estudos o desfecho clínico foi favorável, confirmando

a eficácia e segurança da intervenção na população investigada.

**Quadro 2: Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática**

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenções</b>	<b>Tempo de seguimento</b>	<b>Método avaliativo</b>	<b>Desfecho Clínico</b>
Biswal <i>et al.</i> (2019)	12920 (crianças de 4 a 11 anos)	Vacina TAK-003	12 meses após segunda vacinação	Para as análises de eficácia, a dengue confirmada virologicament e é definida como doença febril ou clinicamente suspeita de ser dengue pelo investigador, associada a um resultado positivo de RT-PCR específico para o sorotipo. A gravidade da dengue confirmada virologicament e é avaliada por meio de duas abordagens: revisão mascarada pelo comitê de adjudicação de casos de dengue, utilizando critérios predefinidos, e com um programa para análise de dados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1997 para febre hemorrágica da dengue.	A eficácia geral da vacina na população de segurança foi de 80,9% (intervalo de confiança de 95% [IC], 75,2 a 85,3; 78 casos por 13.380 [0,5 por 100 pessoas-ano] no grupo da vacina vs. 199 casos por 6.687 [2,5 por 100 pessoas-ano] no grupo do placebo). Nas análises por protocolo, a eficácia da vacina foi de 80,2% (IC 95%, 73,3 a 85,3; 61 casos de dengue confirmada virologicament e no grupo da vacina vs. 149 casos no grupo do placebo), com eficácia de 95,4% contra dengue que levou à hospitalização (IC 95%, 88,4 a 98,2; 5 hospitalizações no grupo da vacina vs. 53 hospitalizações no grupo do placebo).
Biswal <i>et al.</i> (2020)	12917 (crianças de 4 a 11 anos)	Vacina TAK-003	18 meses após a segunda vacinação	Para avaliar a eficácia, a doença confirmada virologicament e (DCV) foi	O estudo mostrou que a vacina teve uma eficácia geral de 80,2% contra a





				definida como sintomas febris ou suspeita clínica de dengue, confirmada por RT-PCR específica do sorotipo. A análise considerou apenas o primeiro caso de DCV em cada participante estudo avaliou a eficácia da vacina TAK-003 em prevenir a DCV de qualquer sorotipo de dengue, ocorrendo 30 dias após a segunda vacinação até o final da parte 1.C	dengue, com variações na eficácia dependendo do sorotipo do vírus. Os eventos adversos graves foram raros e similares entre os grupos vacinados e placebo.
López-Medina <i>et al.</i> (2022)	13632 (crianças de 4 a 11 anos)	Vacina TAK-003	24 meses após a segunda dose de vacina	Crianças foram randomizadas para receber 2 doses de TAK-003 ou placebo com 3 meses de intervalo, e ficaram sob vigilância para detectar dengue por meio de RT-PCR específica para o sorotipo. Amostras de sangue foram coletadas de todos os participantes no início e 1 mês após a segunda dose para medir os anticorpos neutralizantes da dengue por meio do teste	A eficácia acumulada contra a dengue após aproximadamente 27 meses desde a primeira dose foi de 72,7%, com variações entre diferentes grupos, incluindo 67,0% em pessoas sem histórico de dengue e 89,2% contra casos de dengue hospitalizada. No segundo ano, houve uma queda na eficácia, especialmente entre crianças



				de microneutralização (MNT).	de 4 a 5 anos, atribuída parcialmente a mudanças na dominância dos sorotipos do vírus. Não foram registrados eventos adversos graves relacionados à vacina durante esse período.
Rivera <i>et al.</i> (2022)	13632 (crianças de 4-11 anos)	Vacina TAK-003	3 anos após segunda dose	Todos os participantes foram amostrados no início do estudo para avaliar o estado sorológico inicial e no mês 4 para auxiliar na avaliação de um correlato de proteção, respectivamente, utilizando um teste de microneutralização. Houve contatos semanais para possibilitar uma identificação robusta da dengue sintomática (tanto hospitalizada quanto não hospitalizada) ao longo do ensaio. Os casos são confirmados por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa específica para o sorotipo.	TAK-003 foi eficaz contra a dengue sintomática ao longo de 3 anos. A eficácia diminuiu ao longo do tempo, mas permaneceu robusta contra a necessidade de hospitalização.
Sirivichayakul <i>et al.</i> (2022)	286 (crianças de 1.5 a 11 anos)	Vacina TAK-003	36 meses	Os títulos de anticorpos neutralizantes	No mês 36, as taxas de soropositividade



				<p>para os 4 sorotipos do dengue (DENV) foram avaliados até o mês 36 na parte 1, e casos sintomáticos de dengue e eventos adversos graves (SAEs) foram monitorados até o mês 36.</p>	<p>e foram de 97,3%, 98,7%, 88,0% e 56,0% para DENV-1, -2, -3 e -4, respectivamente. As taxas de soropositividade e variaram significativamente para DENV-4 de acordo com o estado sorológico no início do estudo (89,5% em soropositivos versus 21,6% em soronegativos). Não foram relatados eventos adversos graves relacionados à vacina.</p>
<p>Tricou <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>1848 (crianças de 2 a 11 anos)</p>	<p>Vacina TAK-003</p>	<p>48 meses</p>	<p>Os participantes do subconjunto de imunogenicidade e receberam cartões para registrar eventos adversos locais solicitados (dor no local da injeção, eritema e inchaço) até 7 dias, eventos adversos sistêmicos (&lt;6 anos: febre, irritabilidade ou choradeira, sonolência, perda de apetite; ≥6 anos: febre, astenia, dor de cabeça, mal-estar, mialgia) até 14 dias, e eventos adversos não</p>	<p>TAK-003 provocou respostas de anticorpos contra os quatro sorotipos, que persistiram até 48 meses após a vacinação, independentemente do estado sorológico inicial. Não foram identificados riscos importantes de segurança. Foi observada uma redução de longo prazo no risco de doença sintomática pelo vírus da dengue nos vacinados.</p>



				<p>solicitados até 28 dias após cada vacinação. Eventos adversos graves e episódios febris (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> por 2 dias consecutivos) foram registrados dos participantes do estudo ao longo do ensaio. Amostras de sangue (cerca de 4 mL) foram coletadas dentro de 5 dias do início da febre para confirmação virológica da dengue por RT-PCR ou ELISA, e avaliações hematológicas de gravidade. A presença de vazamento plasmático, sangramento, trombocitopenia, dor de cabeça, erupção cutânea, dor abdominal, mialgia e artralgia foram revisadas para avaliação de dengue grave.</p>	
Tricou <i>et al.</i> (2024)	13632 (safety set 4-11 anos) 12923 (per-protocol set 4-11 anos)	Vacina TAK-003	5 anos após a segunda vacinação	Os participantes (ou seus pais ou responsáveis) foram contatados pelo menos semanalmente para monitorar doenças febris e auxiliar na identificação robusta de	TAK-003 demonstrou eficácia e segurança a longo prazo contra todos os quatro sorotipos do DENV em indivíduos previamente expostos e contra DENV-1



				casos sintomáticos de dengue. Os casos foram confirmados virologicamente e por RT-PCR específico para sorotipo), com o gerenciamento de casos realizado de acordo com a prática local.	e DENV-2 em indivíduos não expostos ao dengue.
--	--	--	--	--	--

Fonte: Os autores, 2024.

O Quadro 3 apresenta os principais resultados dos estudos selecionados para esta revisão sistemática. Nota-se uma maior eficácia entre os indivíduos de 6 a 11 anos, com taxas superiores a 60%, enquanto entre os indivíduos de 4 a 5 anos a eficiência é menor. Em alguns estudos, observa-se uma diferença significativa entre os dois grupos etários. Por exemplo, na revisão sistemática realizada por Rivera et al. (2022), constata-se uma diferença de 22,3% na eficácia entre os grupos. Além disso, nota-se que alguns estudos não segmentam claramente os grupos por faixa etária, embora o grupo de até 12 anos seja sempre majoritário.

**Quadro 3: Principais Resultados dos estudos selecionados na revisão sistemática**

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Eficácia Medida (evitar dengue virologicamente confirmada)</b>	<b>Segurança Medida</b>
Biswal et al. (2019)	4-5 anos: 72,8% 6-11 anos: 80,7%	3,1% apresentaram efeitos adversos sérios, contra 3,8% no grupo placebo.
Biswal et al. (2020)	4-5 anos soropositivos: 67,7% 6-11 anos soropositivos: 76,2% 4-5 anos soronegativos: 22,9% 6-11 anos soronegativos: 71,2%	4% apresentaram efeitos adversos sérios, contra 4,8% do grupo placebo.
López-Medina et al. (2022)	4-5 anos: 55,9% 6-11 anos: 75,4%	2% apresentaram efeitos adversos, contra 2,3% do grupo placebo.
Rivera et al. (2022)	4-5 anos: 42,3% 6-11 anos: 64,6%	3,5% apresentaram efeitos adversos, contra 2,9% do grupo placebo.*
Sirivichayakul et al. (2022)	Eficácia: 73,3%* Apenas 3 dos 203 (1,48%) pacientes na faixa etária tiveram dengue virologicamente confirmada, contra 2 de 83 (2,41%) do grupo placebo.	10,7% apresentaram efeitos adversos, contra 8,3% no grupo placebo
Tricou et al. (2020)	Eficácia 12 meses após segunda dose: 80,2%*	5% dos participantes no grupo de duas doses tiveram efeitos adversos sérios, contra 5% do grupo placebo.*
Tricou et al. (2024)	Eficácia 4-5 anos após segunda dose: 55,7%*	2,1% apresentaram efeitos adversos, contra 2% no grupo placebo*

\*O estudo não apresenta distinção de idade, embora considere predominantemente crianças na

amostra. Fonte: Os autores, 2024.

A avaliação da qualidade das pesquisas selecionadas foi realizada utilizando os critérios da escala de Jadad *et al.* (1996), atribuídos escores que variaram de 0 a 5. Observou-se, no Quadro 4, que todos os artigos escolhidos, ou seja, 100% (n=6), exibiram um baixo risco de viés (escore >3), com 100% (n=6) deles alcançando a pontuação máxima (5).

**Quadro 4: Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme escala de Jadad**

<b>Autores</b>	O estudo foi descrito como randomizado ?	A randomização foi descrita e é adequada	Houve comparações e resultados	As comparações e resultados foram descritos e são adequados	Foram descritas as perdas e exclusões	<b>Total</b>
Biswal <i>et al.</i> (2019)	1	1	1	1	1	5
Biswal <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	5
López-Medina <i>et al.</i> (2022)	1	1	1	1	1	5
Rivera <i>et al.</i> (2022)	1	1	1	1	1	5
Sirivichayakul <i>et al.</i> (2022)	1	1	1	1	1	5
Tricou <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	5
Tricou <i>et al.</i> (2024)	1	1	1	1	1	5

Fonte: Os autores, 2024.

## DISCUSSÃO

A dengue emergiu como um sério problema sanitário no Brasil, historicamente marcada pela ausência de uma terapia específica e vacinas pouco eficazes e, frequentemente, com o curso da doença evoluindo para desdobramentos negativos (Salles *et al.*, 2018). Especialmente entre os mais jovens, sua manifestação pode ser particularmente agressiva (Kumar *et al.*, 2020), sublinhando a necessidade premente de uma estratégia de prevenção primária robusta, dada sua influência preponderante no panorama de saúde (Rodrigues; Plotkin, 2020).

Os artigos analisados, considerando a importância da problemática exposta, buscavam investigar se o uso do imunizante desenvolvido pela farmacêutica Takeda era seguro e eficaz. O presente estudo, em particular, procurou delinear os resultados dos



estudos realizados em populações pediátricas, dada a sua maior vulnerabilidade. Todos os estudos evidenciaram a eficácia e segurança do imunizante, embora tenham sido observadas algumas variações de acordo com os sorotipos e as características individuais dos pacientes no momento da vacinação.

A avaliação de qualidade dos artigos selecionados foi realizada de acordo com os critérios da escala de Jadad *et al.* (1996), na qual são atribuídos escores que variam de 0 a 5. Onde pontuações entre 0 a 2 demonstram alto risco de viés metodológico e de 3 a 5 apontam baixo risco de viés. Diante disso, foi realizada uma análise no qual observou-se que todos os estudos selecionados para esta revisão sistemática alcançaram pontuação máxima (5), demonstrando um baixo risco de viés para a pesquisa.

Os ensaios clínicos de Tricou *et al.* (2024) e Tricou *et al.* (2020) avaliaram a eficácia e segurança da TAK-003 em participantes saudáveis de 4 a 16 anos em 26 centros médicos de 8 países endêmicos para a dengue, com um total de 20.099 participantes. A maior parte dos participantes (18.257) concluiu a parte 3 do estudo, sendo acompanhados por até cinco anos. O estudo atestou altos níveis de eficácia, mas que diminuíram com o passar dos anos.

Outro ponto importante ressaltado é a possibilidade de a vacina ter desfechos variáveis em resposta aos diferentes sorotipos da dengue. Os participantes do sorotipo DENV-3, particularmente, apresentaram índices de eficácia frente à vacina reduzidos, o que pode apresentar uma lacuna de conhecimento a ser mais bem analisada em estudos populacionais subsequentes, e abre a questão sobre a viabilidade da administração da vacina em populações onde este é o sorotipo mais circulante (Tricou *et al.*, 2024).

No ensaio clínico randomizado com 20.099 participantes conduzido por Rivera *et al.* (2024), 20.071 (94,6% dos participantes) foram acompanhados por três anos após a administração da segunda dose da vacina. No grupo de participantes soronegativos inicialmente, observou-se que o TAK-003 foi eficaz contra os sorotipos DENV-1 e DENV-2, resultando em menos pacientes que desenvolveram extravasamento plasmático e sangramentos em comparação com aqueles que receberam placebo. Da mesma forma, não foi observada eficácia contra o sorotipo DENV-3 em participantes soronegativos inicialmente.

Portanto, é relevante destacar que a maior dificuldade na profilaxia está



relacionada ao sorotipo DENV-3. Além de em alguns modelos a TAK-003 não se mostrar tão eficaz contra esse sorotipo, estudos anteriores já demonstraram que ele afeta os indivíduos com sintomas mais graves, apresentando uma chance 6,07 vezes maior de evoluir para choque em comparação com os infectados pelo DENV-2, sugerindo uma maior virulência desse sorotipo e a necessidade de hospitalização para os afetados (Costa; Santos; Barbosa, 2009).

Diferentemente, no estudo conduzido por Sirivichayakul *et al.* (2022), a medição dos níveis de anticorpos contra o sorotipo DENV-4 foram os menores relatados entre a população analisada, o que acabou modificando a formulação utilizada da TAK-003 para incluir um balanço melhor da proteção para todos os sorotipos. A análise por sorotipo é bastante pertinente, pois o maior desafio no desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura para a dengue é a proteção tetravalente, que historicamente se mostrou difícil de alcançar (Wilder-Smith, 2020).

Conforme Biswal *et al.* (2020), a eficácia da vacina variou de acordo com o sorotipo, sendo realizado um acompanhamento contínuo para avaliar o desempenho da vacina ao longo prazo. As taxas cumulativas de eventos adversos graves foram semelhantes nos vacinados, mas consistentes com os distúrbios médicos já esperados na população do estudo. A infecção emergiu como a causa predominante por trás de eventos adversos graves, uma tendência que parece ser inerente ao vírus, conforme já notado em eventos adversos associados a outras vacinas desenvolvidas (Halstead, 2018).

Nos estudos que acompanharam os pacientes por um período mais longo (Rivera *et al.*, 2022; Sirivichayakul *et al.*, 2022; Tricou *et al.*, 2024), a partir do segundo ano foi descrito um declínio na eficácia, principalmente nas crianças de 4-5 anos. López-Medina *et al.* (2022) afirmaram que a vacina TAK-003 possui eficácia variável de acordo com cada sorotipo e isso contribui parcialmente para as diferenças de eficácia ano a ano. Assim, uma das principais conclusões relatadas foi a diminuição da eficácia no segundo ano, principalmente referente à DENV-2, pois a vacina é baseada nesse sorotipo.

Dessa forma, ao vislumbrar uma estratégia de imunização em massa mais precisa e eficaz, é imperativo aprofundar a análise das variações entre os sorotipos e sua distribuição epidemiológica, uma lacuna que reconhecemos em nossa pesquisa. Outra





limitação foi a ausência de clareza na separação por idade nos estudos analisados, o que pode prejudicar a inferência de segurança e efetividade para as crianças observadas nos estudos. A realização de investigações adicionais nessa área, sobretudo para elucidar os motivos subjacentes à maior resistência do DENV-3, podem fornecer contribuições significativas para a ampliação das medidas de combate a essa patologia e o melhoramento da saúde pública.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em síntese, o presente trabalho permitiu avaliar a segurança e eficácia da vacina Qdenga (TAK-003) administrada em crianças de até 12 anos. Os ensaios clínicos analisados que usaram a vacina como intervenção mostraram eficácia em prevenir a infecção por dengue, além de bons índices de segurança. É digno de nota que todos os estudos obtiveram a classificação máxima na escala de Jadad, indicativo da excelência metodológica dos estudos selecionados.

Diante desses resultados, advoga-se a imprescindibilidade da disponibilização da vacina Qdenga (TAK-003) para o público infantil, juntamente com uma campanha informativa robusta, visando disseminar conhecimentos acerca da relevância, segurança e eficácia do imunizante, fomentando a adesão e confiança por parte do público-alvo.

Portanto, conclui-se a urgência de um maior envolvimento das autoridades governamentais na aquisição e distribuição da vacina destinada à população pediátrica. Tal necessidade se fundamenta na maior suscetibilidade das crianças à infecção por dengue, o que pode resultar em complicações mais graves e um risco aumentado de óbito em comparação com adultos. O investimento não apenas protegerá as crianças, mas também contribuirá para a redução do ônus socioeconômico associado à dengue, fortalecendo assim a saúde pública e o bem-estar geral da população

## **REFERÊNCIAS**

ALVES, Lise. Brazil to start widespread dengue vaccinations. **The Lancet**, v. 403, n. 10422, p. 133, 2024. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673624000461>. Acesso em: 17 de abril de 2024.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. **Fluxograma do Manejo Clínico da Dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BASTOS, Paulo Roberto Haidamus de Oliveira; VIEIRA, Raquel Da Silva. Impacto Econômico do Tratamento de Pacientes com Dengue no Brasil: uma Revisão Sistemática. **Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v.. 24, n. 5-esp., p. 678–683, 2021. Disponível em: <https://seer.pgskroton.com/index.php/ensaioeciencia/article/view/7840>. Acesso em 17 de abril de 2024.

COSTA, Allyson Guimarães da *et al.* Dengue: aspectos epidemiológicos e o primeiro surto ocorrido na região do Médio Solimões, Coari, Estado do Amazonas, no período de 2008 a 2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, p. 471–474, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/ZRXmSvMKcb3cpTc98QTCCTg/?lang=pt>. Acesso em 17 de abril de 2024.

COSTA, Cristóvão Alves da; SANTOS, Ilia Gilmaria Carvalho dos; BARBOSA, Maria da Graça. Detecção e tipagem de vírus dengue em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) na Cidade de Manaus, Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 42, p. 677–681, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/s7Qj87pW4LN56DTgBwgRbBB/> Acesso em: 11 maio 2024.

DUBÉ, Eve *et al.* Vaccine hesitancy: an overview. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 9, n. 8, p. 1763–1773, 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.24657>. Acesso em 17 de abril de 2024

GALVÃO, Taís Freire; TIGUMAN, Gustavo Magno Baldin; SARKIS-ONOFRE, Rafael. A declaração PRISMA 2020 em português: recomendações atualizadas para o relato de revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 31, p. e2022364, 2022. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ress/2022.v31n2/e2022364/> Acesso em: 11 maio 2024.

HALSTEAD, Scott B. Safety issues from a Phase 3 clinical trial of a live-attenuated chimeric yellow fever tetravalent dengue vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 14, n. 9, p. 2158–



2162, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482433/> Acesso em: 11 maio 2024.

HAYD, Ramão *et al.* Impacto econômico das principais arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes aegypti* em um estado do extremo Norte do Brasil. **Revista Brasileira de Ciências da Amazônia**, v. 9, n. 1, p. 9–18, 2020. Disponível em: <https://www.periodicos.unir.br/index.php/rolimdemoura/article/view/4763>. Acesso em 17 de abril de 2024.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, fev. 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8721797/>. Acesso em: 11 de maio de 2024.

KUMAR, Manoj *et al.* Dengue in children and young adults, a cross-sectional study from the western part of Uttar Pradesh. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 293–297, 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ress/2022.v31n2/e2022364/> Acesso em: 11 maio 2024.

MINISTERIO DA SAÚDE. **Painel de Monitoramento das Arboviroses**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 24 abr. 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Disease Outbreak News; Dengue – Global situation**. 21 de Dezembro de 2023 Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>. Acesso em 24 de abril de 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Alerta epidemiológico**. Circulação sustentada da dengue na Região das Américas. 5 de dezembro de 2023. Washington, D.C.: OPS/OMS, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/alerta-epidemiologico-circulacao-sustentada-da-dengue-na-regiao-das-americas-5-dezembro>. Acesso em 24 de abril de 2024.



PATEL, Sanjay S. *et al.* An open-label, Phase 3 trial of TAK-003, a live attenuated dengue tetravalent vaccine, in healthy US adults: immunogenicity and safety when administered during the second half of a 24-month shelf-life. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 19, n. 2, p. 2254964, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37846724/> Acesso em 17 de abril de 2024.

RODRIGUES, Charlene M. C.; PLOTKIN, Stanley A. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.01526/full>. Acesso em: 11 maio 2024.

SALLES, Tiago Souza *et al.* History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites & Vectors**, v. 11, n. 1, p. 264, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8> Acesso em: 11 maio 2024.

SILVA, Julia Marinho Borges Galão da; VARGAS, Emiliana Giusti de. Perfil Epidemiológico da Dengue em um Município do Extremo Oeste de Santa Catarina, Entre os Anos de 2015 a 2021. **Revista de Ciências da Saúde - REVIVA**, v. 3, n. 1, p. 1–16, 2024. Disponível em: <https://revistas.uceff.edu.br/reviva/article/view/496>. Acesso em 17 de abril de 2024.

VASCONCELOS, José Lucas Moura *et al.* Perspectivas emergentes no diagnóstico e manejo da dengue: Uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 1808–1814, 2024. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1486>. Acesso em 17 de abril de 2024.

WILDER-SMITH, Annelies. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. **Current Opinion in Virology**, v. 43, Viral elimination \* Special Section: Defeat Dengue, p. 71–78, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625720300948> Acesso em: 11 maio 2024.