

Prevalência de reações adversas após vacinação contra dengue em população jovem, no Paraná

Prevalence of adverse reactions after dengue vaccine in a young population, in Paraná

Danielle Ruiz Miyazawa Ferreira¹, Lucas Gabriel Capelari²,
Ivana Teixeira Motta³, Jaqueline Dario Capobiango⁴

Resumo

Objetivo: o presente estudo tem por objetivo demonstrar a prevalência de eventos adversos com uma vacina para dengue e sua correlação com características sociodemográficas e clínicas. **Material e Método:** trata-se de um estudo de coorte, foi aplicado questionário aos participantes e realizado contato telefônico após as doses da vacina. Foram também utilizados os dados do prontuário eletrônico do HU de Londrina, do Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná, do Sistema de Informação da Secretaria Municipal de Saúde e do aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Paraná. As associações entre as variáveis e a presença de reação vacinal foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado ou Exato de Fisher, após foi aplicada regressão logística binária. **Resultados:** dos 1.815 participantes, 6,5% tiveram alguma reação (sistêmica ou local) após a vacina. As reações mais prevalentes foram: cefaleia (59,6%), seguida de mal-estar (32,1%), febre (26,6%), mialgia (22%) e dor local (14,6%), sendo que a dor local foi a única reação que esteve presente nas três doses. Ocorreu maior chance de reação na primeira dose do que nas doses subsequentes ($p < 0,0001$). Ser do sexo feminino [OR 1,701 (1,144-2,5416), $p < 0,009$] aumentou a chance de reação vacinal; entretanto, ter doença de base [OR 0,001 (0,000-0,002), $p = 0,000$] foi um fator protetor. **Conclusão:** o estudo demonstrou baixa reação adversa na população vacinada com a vacina da dengue.

Palavras-chave: Imunização; Vacinação; Eventos adversos.

Abstract

Objective: the present study's purpose is to demonstrate the prevalence of dengue vaccine adverse events and its correlation with sociodemographic and clinical characteristics. **Material and Methodology:** as a cohort study, a questionnaire and phone interviews were applied to the young adults, and data was collected from a database of local services, the Laboratory Environment Manager

¹ Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil. Médica Infectopediatra no Hospital da Universidade Estadual de Londrina (HU-UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

² Graduação em Enfermagem pela Faculdade Pitágoras de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

³ Graduação em Enfermagem pela Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil. Enfermeira Responsável no LabImagem Laboratório, Londrina, Paraná, Brasil.

⁴ Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil. Docente do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: jaquedc@uel.br

of Paraná, and the Dengue Vaccination Control Application. The relation between variables and the presence of vaccine reaction was made via the chi-squared and Fisher exact tests, afterwards, the binary logistic regression method was applied. **Results:** from 1,815 participants, 6.5% have had some reaction, systemic or local, after receiving the vaccine dose. The most recurrent reactions identified were headaches (59.6%), followed by malaise (32.1%), fever (26.6%), myalgia (22%), local pain (14.6%), considering the last one the only reaction present in three vaccine doses. The first vaccine dose has had a greater chance of reaction comparing to the subsequent doses ($p < 0.0001$). Being female [OR 1.701 (1.144-2.5416), $p < 0.009$] increased the chance of vaccine reaction; however, to have an underlying disease [OR 0.001(0.000-0.002), $p = 0.000$] was a protective factor. **Conclusion:** the study demonstrated low adverse reactions in the population vaccinated with the dengue vaccine.

Keywords: Immunization; Vaccination; Adverse events.

Introdução

Anualmente, ocorrem 390 milhões de infecções pelo vírus da dengue (DENV) em todo o mundo, sendo que 500 mil pessoas com dengue necessitarão de internação e 20 mil irão a óbito quando a doença for severa.⁽¹⁾

Pertencente à família *Flaviviridae*, gênero Flavivírus, o DENV é um arbovírus (transmitido por artrópodes) com quatro sorotipos distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor da doença.⁽²⁾ Após a ocorrência de uma infecção por um sorotipo específico do vírus da dengue, é estabelecida uma imunidade duradoura contra esse sorotipo em particular. No entanto, a proteção conferida pela imunidade cruzada em relação aos outros sorotipos é apenas parcial e de curta duração. Como resultado, indivíduos previamente infectados estão sujeitos a um risco aumentado de desenvolver dengue grave quando expostos a infecções subsequentes causadas por sorotipos diferentes.⁽³⁾

Além da forma vetorial, a transmissão também pode ocorrer por transfusão sanguínea, transplantes de órgãos, acidentes com seringas, exposição mucocutânea⁽⁴⁻⁵⁾ e transmissão vertical.⁽⁶⁾

A ADE (*Enhancement Antibody-Dependent*) é um fenômeno imunopatológico que ocorre quando anticorpos produzidos durante uma infecção prévia, de natureza heterotípica e não neutralizante, se ligam às partículas virais em uma segunda infecção, porém não as neutralizam. Ao invés disso, a formação do complexo vírus-anticorpo resultante se liga aos receptores celulares presentes em

monócitos circulantes, facilitando a infecção dessas células. Esse processo desencadeia um aumento geral na replicação viral, levando ao agravamento da doença. A ADE tem sido observada em diferentes doenças virais e pode resultar em complicações clínicas mais graves. A interação dos complexos vírus-anticorpo com os monócitos circulantes promove a internalização do vírus nessas células, favorecendo sua replicação intracelular. O aumento na replicação viral induzido pela ADE pode levar a uma resposta inflamatória exacerbada, danos teciduais e uma resposta imune inadequada.⁽⁷⁾

A dengue foi identificada como uma das 10 ameaças à saúde global em 2019 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que destacou a necessidade urgente de uma vacina.⁽⁸⁾ Até o ano de 2050, devido às expansões territoriais previstas, o *Aedes aegypti* poderá colocar cerca de 49,13% da população mundial em risco para transmissão das arboviroses.⁽⁹⁾

Até 2022, a única vacina licenciada no mundo era a Dengvaxia® (CYD-TDV - Laboratório Sanofi). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu registro de aprovação em 2015.⁽¹⁰⁾ A CYD-TDV é uma vacina tetravalente, de vírus vivo atenuado, adquirida a partir da vacina contra febre amarela 17D (YFV-17D).⁽¹¹⁻¹³⁾ É indicada para pessoas de 9 anos a 45 anos e que tenham tido dengue prévia.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Diante das altas taxas de prevalência da dengue, principalmente em áreas endêmicas, como o Brasil, torna-se necessária a realização de estudos que analisem a segurança da vacina da dengue disponível para a população.

O presente estudo teve como objetivo demonstrar a prevalência das reações vacinais pós-vacina Dengvaxia® em adultos jovens da cidade de Londrina, estado do Paraná, e sua correlação com as características demográficas, clínicas e socioeconômicas, durante o período da campanha.

Material e Método

Estudo de coorte, após administração da vacina Dengvaxia®, cuja população de estudo correspondeu a adultos entre 18 e 27 anos de idade, funcionários ou estudantes da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e do Hospital Universitário de Londrina (HU) que aceitaram receber a vacina da dengue, fornecida gratuitamente, durante a Campanha de Vacinação contra a Dengue realizada pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, entre 2016 e 2018, incluindo a cidade de Londrina. Os critérios de escolha para os municípios participarem da campanha foram as altas taxas de incidência de dengue, hospitalização por dengue e faixa etária mais acometida pela doença. Logo, Londrina e outros 29 municípios do estado do Paraná foram contemplados por esses critérios. Calculou-se um tamanho da amostra de 700 pessoas, considerando uma população de 200 mil indivíduos dessa faixa etária, com prevalência de 50% de dengue, intervalo de confiança de 99% (IC 99%) e margem de erro de 5%, conforme *software* Epi Info 5.5.6. Não havia informação prévia laboratorial se os participantes tinham tido ou não dengue, apenas o relato individual de cada um.

Não foram elegíveis para vacinação os indivíduos que receberam imunoglobulina humana, sangue ou hemoderivados nos últimos 90 dias; receberam outra vacina nos últimos 30 dias, com febre ($\geq 37,8$ °C) no dia da aplicação da vacina; e gestantes, nutrízes e pessoas com deficiência imunológica congênita ou adquirida e reação alérgica grave a qualquer componente da vacina.

As variáveis independentes analisadas foram: sexo, cor, renda familiar, faixa etária, escolaridade, doença de base (doença cardiovascular, doença neurológica, doença hematológica ou

pneumopatia), presença ou não de dengue prévia e número de doses da vacina Dengvaxia®.

Os dados foram coletados por meio de um questionário aplicado previamente à vacinação e inseridos no Epi Info 3.5.4. As variáveis categóricas, como características demográficas, socioeconômicas e clínicas da população estudada, foram descritas por meio de frequências.

Informações como dengue prévia à vacinação e data das doses da vacina foram obtidas em bancos de dados como Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná (GAL), Medview (Hospital Universitário), SaúdeWeb (Prefeitura Municipal de Londrina) e Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná, Versão 0.0.13. As reações vacinais foram acompanhadas por meio de busca fonada com questionário após 30 dias da 1ª, 2ª e 3ª doses.

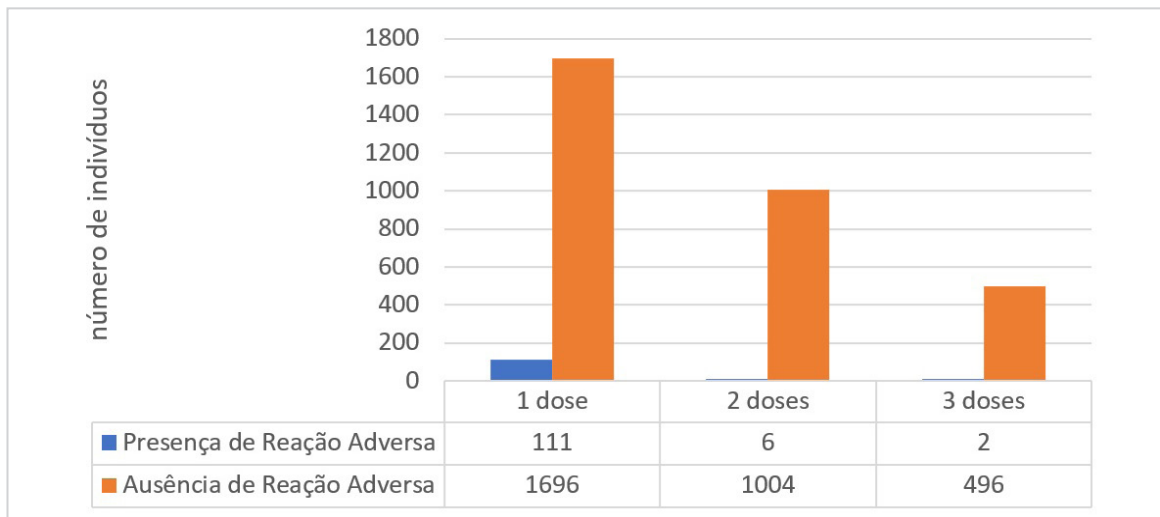
Para avaliar as associações entre as variáveis categóricas com reação vacinal foi utilizado o programa GraphPad Prism 8.0.1, utilizou-se o teste qui-quadrado ou teste Exato de Fisher e o programa SPSS 20 para cálculo de regressão logística binária, considerando estatisticamente significante quando $p < 0,05$ na análise bivariada. A medida de associação foi a *Odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, número do parecer: 1.730.740, com Certificado de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE) número: 59231516.6.0000.5231, em 16/09/2016.

Resultados

De um total de 1.815 indivíduos recrutados no estudo, todos receberam a primeira dose da vacina (100%), 1.010 receberam a segunda dose (55%), e 498 (27%) receberam a terceira dose. Foram encontradas 119 pessoas com eventos adversos, correspondendo a 6,5% do total de vacinados. As frequências de reações conforme a 1ª, 2ª e 3ª doses foram 6,1%, 0,6% e 0,4%, respectivamente (Figura 1).

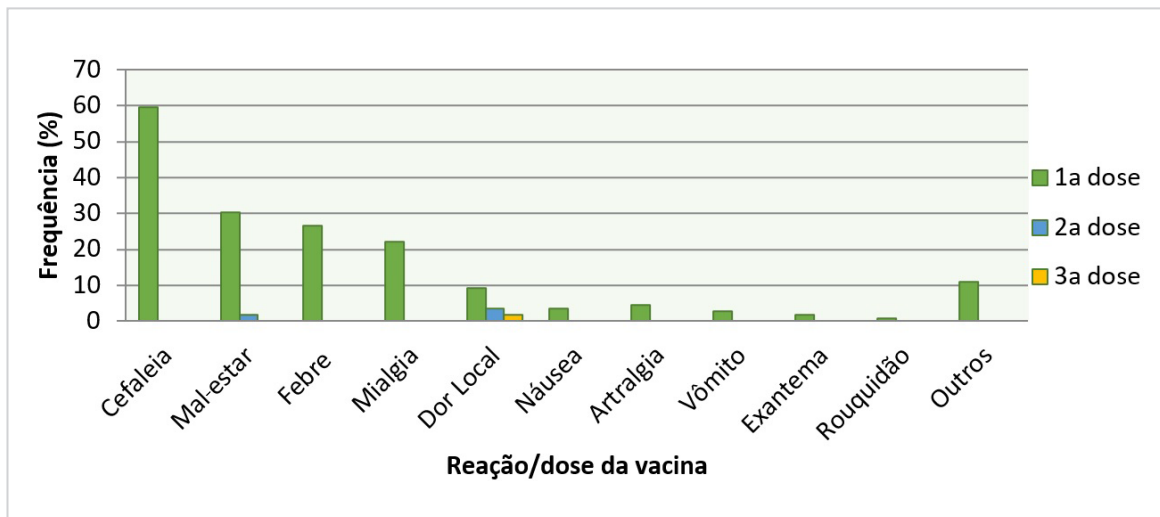
Figura 1 - Distribuição de reações vacinais entre os indivíduos após a administração de Dengvaxia® em uma população jovem de Londrina, Paraná.



Fonte: os autores.

A maioria das reações ocorreu após a 1ª dose de Dengvaxia®, sendo a cefaleia a mais citada. As reações sistêmicas e locais foram relatadas em 86% e 14% dos casos, respectivamente (Figura 2).

Figura 2 - Frequência dos principais sinais e sintomas relatados após primeira, segunda e terceira doses da vacina Dengvaxia® em uma população jovem de Londrina, Paraná.



Fonte: os autores.

A maioria dos participantes com reação vacinal era da cor branca; porém, não houve associação significativa entre as diferentes raças com a presença de reação vacinal. Isso ocorreu também com as variáveis renda familiar, faixa etária, escolaridade e dengue prévia, não havendo, portanto, associação com a presença de reação. No entanto,

ter doença de base mostrou associação com menor frequência de reação vacinal. As doenças de base mais citadas foram hipertensão arterial, enxaqueca, anemia e asma. As mulheres apresentaram 70% de chance a mais de ter uma reação vacinal comparadas aos homens. Os resultados são demonstrados na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1 - Apresentação de dados demográficos, socioeconômicos e clínicos e associação com reação vacinal à Dengvaxia® em uma população jovem de Londrina, Paraná.

Dados demográficos, socioeconômicos e clínicos	Total		Presença de reação adversa (119)	Ausência de reação adversa (1696)	p	OR (IC 95%)
	n	%	n (%)	n (%)		
Sexo						
Feminino	1059	58,3	83 (69,7)	976 (57,5)	<0,009*	1,701 (1,144-2,546)
Masculino	756	41,7	36 (30,3)	720 (42,5)		
Cor						
Branca (referência)	1201	66,2	79 (66,3)	1122 (66,2)	0,535**	
Amarela	115	6,3	9 (7,5)	106 (6,2)	0,609**	0,829 (0,405-1,700)
Indígena	3	0,2	0 (0)	3 (0,2)	0,999**	113745556,506 (<0,001-)
Parda	287	15,8	21 (17,6)	266 (15,7)	0,653**	0,892 (0,541-1,470)
Preta	107	5,9	2 (1,8)	105 (6,2)	0,071**	3,697 (0,896-15,255)
Ignorada	101	5,5	8 (6,8)	94 (5,5)	0,624**	0,827 (0,388-1,764)
Faixa etária						
18-20 anos (referência)	709	39,1	44 (37)	665 (39,2)	0,176**	
21-23 anos	696	38,3	40 (33,6)	656 (38,6)	0,717**	1,085 (0,698-1,687)
24-27 anos	410	22,6	35 (29,4)	375 (22,2)	0,144**	0,709 (0,447-1,125)
Renda familiar						
Renda desconhecida	224	12,3	13 (10,9)	211 (12,4)	0,484**	0,775 (0,377-1,587)
<1 salário	53	2,9	4 (3,3)	49 (2,9)	0,582**	0,818 (0,399-1,676)
1 a 3 salários	535	29,5	38 (32)	497 (29,3)	0,600**	0,725 (0,218-2,412)
4 a 6 salários (referência)	563	31	38 (32)	525 (31)	0,968**	
7 a 9 salários	261	14,4	16 (13,4)	245 (14,4)	0,926**	0,960 (0,411-2,244)
≥10 salários	179	9,9	10 (8,4)	169 (10)	0,812**	0,960 (0,401-2,045)
Escolaridade						
Escolaridade desconhecida	114	6,3	8 (6,8)	106 (6,3)	0,377**	1,599 (0,564-4,531)
Ensino fundamental completo	2	0,2	0 (0)	2 (0,1)	0,557**	1,186 (0,672-2,092)
Ensino médio completo	102	5,6	5 (4,2)	97 (5,7)	0,999**	13143532,778 (<0,001-)
Ensino superior incompleto (referência)	1400	77,1	91 (76,4)	1309 (77,2)	0,931**	
Ensino superior completo	197	10,8	15 (12,6)	182 (10,7)	0,846**	1,092 (0,448-2,662)
Dengue prévia						
Ausência de dengue prévia (referência)	1659	91,4	108 (90,7)	1551 (91,4)	0,935**	
Presença de dengue prévia	151	8,3	11 (9,3)	140 (8,2)	0,713**	0,886 (0,465-1,687)
Dose						
Primeira dose (referência)	1815	100	111 (93,2)	1696 (93,8)	<0,001**	
Segunda dose	1010	55,6	6 (5,1)	1004 (99,4)	<0,001**	10,857 (4,757-24,779)
Terceira dose	498	27,4	2 (1,7)	496 (99,5)	<0,001**	16,090 (3,960-65,372)

Continua

Continuação

Doença de base

Doença de base desconhecida	113	6,2	6 (5,1)	31 (1,2)	<0,001**	0,34 (0,012-0,099)
Presença de doença de base	37	2,0	11 (9,2)	1654 (97,5)	<0,001**	0,001 (<0,001-0,002)
Ausência de doença de base (referência)	1665	91,7	102 (85,7)	11 (1,3)	<0,001**	

Legenda: *Teste qui-quadrado(X^2). **Regressão logística binária. $P < 0,05$ estatisticamente significante.

Fonte: os autores.

Discussão

Nosso estudo avaliou 1.815 pessoas e as principais variáveis correlacionadas com reações vacinais após 1, 2 e 3 doses da vacina contra dengue. Obtivemos 119 pessoas com reações, correspondendo a 6,5% do total de vacinados, nenhum caso de reação grave.

Em estudo com 188 adultos, divididos em grupo vacinado com a Dengvaxia® e placebo, observou-se que as reações locais e sistêmicas foram mais frequentes no grupo que recebeu a vacina (9,5% e 19,0%, respectivamente) em comparação com o grupo que recebeu o placebo (4,9% e 6,6%, respectivamente). Dor local foi relatada após administração das três doses; porém, com maior frequência após 1ª dose.⁽¹⁶⁾ Desse modo, nosso estudo corroborou a literatura analisada.

Fischinger e colaboradores mostram que mulheres apresentam maior resposta imunológica, e conseqüentemente, maior concentração de anticorpos e mais reações adversas vacinais do que homens. Outros fatores também são influenciadores da imunidade humoral, como diferenças hormonais, genéticas e microbioma.⁽¹⁷⁾ Discute-se que o maior risco de reações adversas em mulheres ocorre por um aumento de citocinas inflamatórias produzidas pelas células dendríticas, como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina (IL) -1 β , IL-6 e quimiocina CXCL10 (CXCL10).⁽¹⁸⁾ Ruggieri e colaboradores relatam a influência do cromossomo X na resposta humoral e que sua expressão de genes é dez vezes maior do que a do cromossomo Y. Logo, níveis mais elevados de IgG basal, assim como maior quantidade de células B,

após vacinação ou infecção natural, em mulheres, gerariam respostas mais intensas de anticorpos.⁽¹⁹⁾ Portanto, nossa análise também apresentou a variabilidade na resposta imune entre os sexos e sua interação com a vacina demonstrando que o sexo feminino teve mais reações adversas do que o sexo masculino.

Nossa pesquisa não demonstrou diferenças estatísticas entre cor, faixa etária, classe social e escolaridade com reações vacinais. Porém, demonstramos que pessoas com doença de base tiveram menos reações adversas à vacina em relação às que não tinham doença. Um estudo que avaliou a resposta vacinal contra influenza em pacientes com comorbidades evidenciou uma baixa imunidade pela vacina, gerando a hipótese de que doenças de base resultariam em resposta atenuada à vacinação contra essa doença.⁽²⁰⁾ Populações de alto risco, como diabéticos e obesos, possuem respostas imunes e adaptativas menores à vacinação, pois seus sistemas imunológicos são desregulados. Estudo realizado entre pacientes com insuficiência cardíaca congestiva demonstrou que a vacinação contra influenza acarretou discreta resposta mediada por células Th2 e não produziu a mesma quantidade de anticorpos em comparação com os controles saudáveis.⁽²¹⁾ Nath e colaboradores, em um estudo observacional com indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) mostraram uma resposta imune humoral significativamente menor à vacina contra influenza em comparação com participantes saudáveis, com soro conversão de 90% dos participantes saudáveis, mas apenas em 43% dos pacientes com DPOC.⁽²²⁻²³⁾ Segerstrom e colaboradores relataram como os efeitos psicológicos

poderiam levar a respostas mais baixas de anticorpos em pessoas com vulnerabilidades individuais ou comportamentais.⁽²⁴⁾ Assim, mesmo não sendo encontrado na literatura dados de como as comorbidades podem ser fator protetor para as reações adversas para vacina da dengue, sabe-se que as doenças crônicas diminuem as respostas imunes e adaptativas e conseqüentemente a resposta vacinal e reações adversas.

Apesar de muitos participantes terem recebido a vacina sem conhecimento prévio de sua condição sorológica, o Brasil é considerado endêmico para dengue, portanto, consideramos que muitos dos participantes eram soropositivos para dengue e não sabiam. Estima-se que 70% da nossa população sejam soropositivos para dengue, boa parte dela sem nunca ter tido sintomas e, portanto, sem diagnóstico.⁽²⁵⁾ A partir de 2018, a ANVISA contraindicou a vacina para quem nunca tinha tido contato anterior com o vírus, pois ser soronegativo para a doença poderia apresentar um risco 0,5% maior de hospitalização e 0,2% para dengue grave, em comparação com as pessoas vacinadas previamente infectadas.⁽²⁶⁾ Entretanto, nosso estudo não demonstrou analogia entre ter ou não infecção prévia por dengue relatada pelo participante com reações vacinais.

As reações à vacina Dengvaxia® são na maioria de gravidade leve à moderada. As reações locais mais comuns são dor, eritema e inchaço com resolução em até 3 dias após a vacina, enquanto que as reações sistêmicas mais comuns são febre, cefaleia e mialgia que podem aparecer em até 14 dias.⁽²⁷⁾ Estudo realizado no Brasil, avaliando 150 crianças e adolescentes após a vacina CYD-TDV mostrou que as reações foram menores após cada dose.⁽²⁸⁾ Em estudo multicêntrico, cego, realizado em Cingapura com 317 crianças, 187 adolescentes e 696 adultos, divididos em grupos com vacina CYD-TDV e placebo demonstrou maior reatogenicidade em todos os grupos de CYD-TDV após a 1ª dose da vacina em comparação ao placebo e tendeu a decair com as doses subsequentes.⁽²⁹⁾ Em sua maioria, na 1ª dose, as reações adversas descritas

em nossa pesquisa foram cefaleia, mal-estar, febre, mialgia e dor local, sendo esta última presente nas três doses. De acordo com a OMS, as reações sistêmicas mais comuns após CYD-TDV foram dores de cabeça, mal-estar e mialgia. A febre ocorreu em 5% na população de 18 a 60 anos; as reações locais ocorreram em 49,6% no grupo que recebeu CYD-TDV em comparação com 38,5% do grupo placebo,⁽³⁰⁾ corroborando os dados expostos, exceto pela febre que foi maior em nosso estudo.

Este estudo apresenta achados relevantes, demonstrou-se por meio de dados clínicos e com um número adequado de participantes, que a vacina para dengue se mostrou segura. No entanto, uma das limitações do estudo foi que, com o anúncio da ANVISA em 2018 sobre a vacinação apenas em pessoas com diagnóstico prévio confirmado laboratorialmente de dengue, muitos participantes não completaram o esquema vacinal com as três doses. Portanto, nosso estudo se limitou a uma faixa etária específica e desistências no recebimento das doses subsequentes, já que os participantes relatavam ter tido dengue prévia baseados em experiência própria, e não com exames laboratoriais.

Além disso, outra fragilidade foi que, ao tentar realizar um acompanhamento longitudinal para determinar se os participantes contraíram dengue subsequente à administração da vacina, assim como a gravidade do quadro caso tivessem tido dengue após a vacinação, constatou-se que a maioria dos participantes mudaram seus dados cadastrais após o término de seus cursos universitários. Assim, não foi possível estabelecer contato por *e-mail*, telefone ou endereço, para tentar obter essa informação. Uma tentativa adicional foi o acesso ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do estado do Paraná a fim de buscar notificações relacionadas à dengue, entretanto, grande parte desses estudantes não estavam mais no estado do Paraná ou não tinham sido notificados nessa plataforma. Outra busca foi no SINAN nacional, porém não nos foi concedido o acesso. Logo, a maior fragilidade deste estudo se reflete na perda de seguimento desses participantes.

Conclusões

Diante do contexto mundial e das elevadas taxas de dengue, estudos envolvendo vacinas contra dengue já estão em andamento, pois é imprescindível que a vacina seja efetiva e segura, além de que oportunizem a sua administração em larga escala. Além disso, dados referentes aos efeitos adversos das vacinas para dengue em Londrina, no Paraná, ou até mesmo no Brasil, são escassos, portanto, conhecer as características dessas vacinas é fundamental para avançar na inclusão de vacina contra dengue no calendário nacional de imunização.

Com base no que foi aqui apresentado, a Dengvaxia[®] é uma vacina com poucas reações adversas e de baixa gravidade a curto prazo. Porém, cabe ressaltar que recentemente uma nova vacina contra a dengue (Qdenga[®]) foi aprovada pela ANVISA e autorizada a sua administração sem a necessidade de conhecimento prévio do estado sorológico do paciente, uma das barreiras para a administração da Dengvaxia[®].

Referências

- 1 Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 - recommendations. *Vaccine*. 2019;37(35):4848-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.063.
- 2 Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16055. doi: 10.1038/nrdp.2016.55.
- 3 Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Dengue [Internet]. 2021 [citado 2023 jun 13]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>
- 4 Busch MP, Sabino EC, Brambilla D, Lopes ME, Capuani L, Chowdhury D, McClure C, Linnen JM, Prince H, Simmons G, Lee T-H, Kleinman S, Custer B. Duration of dengue viremia in blood donors and relationships between donor viremia, infection incidence and clinical case reports during a large epidemic. *J Infect Dis*. 2016;214:49-54. doi: 10.1093/infdis/jiw122.
- 5 Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, Capuani L, McClure C, Chowdhury D, Di-Lorenzo-Oliveira C, et al. Transfusion-Transmitted dengue and associated clinical symptoms during the 2012 epidemic in Brazil. *J Infect Dis*. 2016;213:694-702. doi: 10.1093/infdis/jiv326.
- 6 Arragain L, Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Sigur N, Grangeon JP, Huguon E, et al. Vertical transmission of dengue virus in the peripartum period and viral kinetics in newborns and breast milk: new data. *J Pediatric Infect Dis. Soc.* 2017;6:324-31. doi: 10.1093/jpids/piw058.
- 7 Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nat Rev Microb*. 2007;5(7):518-28. doi: 10.1038/nrmicro1690.
- 8 Wilder-Smith A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. *Curr Opin Virol*. 2020;43:71-8. doi: 10.1016/j.coviro.2020.09.004.
- 9 Kraemer MUG, Reiner Jr RC, Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, Yi D, Johnson K, Earl L, Marczak LB, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol*. 2019;4:854-63. doi:10.1038/s41564-019-0376-y.
- 10 Sanofi Pasteur. Dengvaxia: um guia de referência rápido para auxiliar profissionais de saúde [Internet]. 2019 [citado 2023 jun 10]. Disponível em: <https://sbmt.org.br/wp-content/uploads/2019/03/PDF2.pdf>
- 11 Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Hj Muhammad Ismail HIH, Chotpitayasunondh T, Chua MN, Luong CQ, Rusmil K, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1358-65. doi:10.1016/S0140-6736(14)61060-6.
- 12 Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-1206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223.

- 13 Tully D, Griffiths CL. Dengvaxia: the world's first vaccine for prevention of secondary dengue. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2021;9:2515-1355211015839. doi: 10.1177/25151355211015839.
- 14 Kimberlin, David W; Barnett, Elizabeth, Lynfield Ruth, editors. Red Book 2021: report of the Committee on Infectious Diseases [Internet]. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2021 [cited 2023 Jun 10]. Available from: http://www.reddepadressolidarios.com/img/1rps_1634118322_a.pdf
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Dengue: CDC [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/>
- 16 Dubey AP, Agarkhedkar S, Chhatwal J, Narayan A, Ganguly S, Wartel TA, *et al.* Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016;12:512-8. doi: 10.1080/21645515.2015.1076598.
- 17 Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol.* 2019; 41:239-49. doi: 10.1007/s00281-018-0726-5.
- 18 Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:577-99. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060718.
- 19 Ruggieri A, Anticoli S, D'ambrosio A, Giordani L, Mora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52:198-204. doi: 10.4415/ANN_16_02_11.
- 20 Hirve S, Newman LP, Paget J, Azziz-Baumgartner E, Fitzner J, Bhat N, *et al.* Influenza seasonality in the tropics and subtropics - When to vaccinate? *PLoS One.* 2016;11(4):e0153003. doi: 10.1371/journal.pone.0153003.
- 21 Zimmermann P, Curtis N. Factors That influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18.
- 22 Nath KD, Burel JG, Shankar V, Pritchard AL, Towers M, Looke D, *et al.* Clinical factors associated with the humoral immune response to influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:51-6. doi: 10.2147/COPD.S53590.
- 23 Wiggins KB, Smith MA, Schultz-Cherry S. The nature of immune responses to influenza vaccination in high-risk populations. *Viruses.* 2021;13(6):1109. doi: 10.3390/v13061109.
- 24 Segerstrom SC, Hardy JK, Evans DR, Greenberg RN. Vulnerability, distress, and immune response to vaccination in older adults. *Brain Behav Immun.* 2012;26:747-53. doi: 10.1016/j.bbi.2011.10.009.
- 25 Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). Perguntas e respostas vacinação contra dengue [Internet]. Rio de Janeiro: SOPERJ; 2019 [citado 2023 jun 8]. Disponível em: <http://soperj.com.br/perguntas-respostas-vacinacao-contradengue/>
- 26 Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. ANVISA atualiza bula da vacina contra a dengue [Internet]. 2019 [citado 2023 jun 12]. Disponível em: <https://www.sbmt.org.br/portal/material-informativo-dengvaxia/>
- 27 Khobragade AW, Kadam DD. Efficacy of tetravalent dengue vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Community Med.* 2021;46:191-4. doi: 10.4103/ijcm.IJCM_608_20.
- 28 Dayan GH, Garbes P, Noriega F, Sadovsky ADI, Rodrigues PM, Giuberti C, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine in children and adolescents ages 9-16 years in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:1058-65. doi: 10.4269/ajtmh.13-0304.
- 29 Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S, Shek LP, Chong CY, Leong HN, *et al.* Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2-45 y: Phase II randomized controlled trial in Singapore. *Hum. Vaccines Immunother.* 2012;8:1259-71. doi: 10.4161/hv.21224.

- 30 World Health Organization (WHO). Background paper on dengue vaccines: prepared by the SAGE working group on dengue vaccines and WHO secretariat [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 10]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf

Recebido em: 15 maio 2023

Aceito em: 8 jul. 2023