

Desafios no controle da dengue em países tropicais: avanços nas vacinas e perspectivas

Challenges in dengue control in tropical countries: advances in vaccines and prospects

Desafíos en el control del dengue en países tropicales: avances en vacunas y perspectivas

Caio Marcos de Matos Pinheiro¹, Gabriel Patrício Santos de Medeiros², Alice Maria Barbosa Soares³,
Marina Gervini Wendt⁴, Natasha Mayer Ferreira⁵, Ana Paula Almeida Silva⁶, Matheus Oliveira de
Macedo⁷ e Gabriela Bruce Figueiredo Tejo⁸

¹Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, Rio de Janeiro. ORCID: 0009-0006-2093-569X. E-mail: caiomapin@gmail.com;

²Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 00000-0002-3855-7408. E-mail: gabrielpsm@gmail.com;

³Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0009-0006-7706-8582. E-mail: alicemaria684@gmail.com;

⁴Graduada em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul. ORCID: 0009-0008-2957-4071. E-mail: marina.wendt@sou.ucpel.edu.br;

⁵Graduada em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul. ORCID: 0009-0002-8267-1723. E-mail: natashamferreira@gmail.com;

⁶Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, Piauí. ORCID: 0009-0007-6160-857X. E-mail: anapaula-almeidasilva@outlook.com;

⁷Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafapi, Teresina, Piauí. ORCID: 0009-0008-6559-0060. E-mail: matheus_oliveira@outlook.com;

⁸Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco. ORCID: 0009-0005-1754-2679. E-mail: gabriela.bruce@hotmail.com.

Resumo - Os mosquitos são vetores principais de doenças graves, como dengue, chikungunya e malária, com a dengue afetando 50 a 100 milhões de pessoas anualmente. Eles têm um impacto significativo nos ecossistemas e na saúde pública, uma vez que não há tratamentos específicos eficazes para muitas arboviroses. O *Aedes aegypti*, responsável pela transmissão de várias arboviroses, incluindo dengue, Zika e chikungunya, se destaca pela adaptação a ambientes urbanos. A falta de tratamentos específicos torna crucial a busca por soluções ecológicas e sustentáveis para controlar a proliferação dos mosquitos. Portanto, objetivo desta revisão é analisar os avanços recentes na vacinologia para o controle da dengue. Esta pesquisa é uma revisão qualitativa e descritiva sobre os avanços recentes em vacinas contra dengue e outros arbovírus, com material buscado nas bases SciELO e PubMed usando os termos “dengue vaccine” AND “arbovirus” AND “advances”. Conduzida em agosto de 2024, incluiu artigos originais e gratuitos dos últimos dez anos em português ou inglês, excluindo trabalhos incompletos ou repetidos. O vírus da dengue (DENV) se transmite através de interações entre humanos e mosquitos, com destaque para a transmissão vertical, que permite sua persistência em condições adversas. Estudos mostram que o DENV pode sobreviver e se propagar em diferentes estágios de desenvolvimento dos mosquitos. As vacinas tetravalentes, como CYD-TDV e QDENGGA®, representam avanços importantes, mas enfrentam desafios como a amplificação dependente de anticorpos (ADE) e a necessidade de uma resposta imune equilibrada. A eficácia das vacinas é complicada pela competição antigênica entre os quatro sorotipos do vírus, necessitando de mais pesquisa para melhorar segurança e eficácia. A continuidade da pesquisa e a integração de novas tecnologias serão essenciais para desenvolver vacinas mais eficazes e seguras contra a dengue.

Palavras-Chave: Dengue; Arbovírus; Vacinas Tetravalentes.

Abstract - Mosquitoes are the main vectors of serious diseases such as dengue, chikungunya and malaria, with dengue affecting 50 to 100 million people annually. They have a significant impact on ecosystems and public health, since there are no effective specific treatments for many arboviruses. *Aedes aegypti*, responsible for the transmission of several arboviruses, including dengue, Zika and chikungunya, stands out for its adaptation to urban environments. The lack of specific treatments makes it crucial to find ecological and sustainable solutions to control the proliferation of mosquitoes. Therefore, the objective of this review is to analyze recent advances in vaccinology for the control of dengue. This research is a qualitative and descriptive review of recent advances in vaccines against dengue and other arboviruses, with material searched in the SciELO and PubMed databases using the terms “dengue vaccine” AND “arbovirus” AND “advances”. Conducted in August 2024, it included original and free articles from the last ten years in Portuguese or English, excluding incomplete or duplicated works. The dengue virus (DENV) is transmitted through interactions between humans and mosquitoes, with



emphasis on vertical transmission, which allows it to persist in adverse conditions. Studies show that DENV can survive and spread at different stages of mosquito development. Tetravalent vaccines, such as CYD-TDV and QDENGAR®, represent important advances, but face challenges such as antibody-dependent amplification (ADE) and the need for a balanced immune response. Vaccine efficacy is complicated by antigenic competition between the four serotypes of the virus, requiring further research to improve safety and efficacy. Continuing research and integrating new technologies will be essential to develop more effective and safe vaccines against dengue.

Key words: Dengue; Arbovirus; Tetravalent Vaccines.

Resumen - Los mosquitos son los principales vectores de enfermedades graves como el dengue, la chikungunya y la malaria. El dengue afecta a entre 50 y 100 millones de personas al año. Tienen un impacto significativo en los ecosistemas y la salud pública, ya que no existen tratamientos específicos eficaces para muchos arbovirus. El *Aedes aegypti*, responsable de la transmisión de varios arbovirus, entre ellos el dengue, el Zika y el chikungunya, destaca por su adaptación a los entornos urbanos. La falta de tratamientos específicos hace crucial la búsqueda de soluciones ecológicas y sostenibles para controlar la proliferación de mosquitos. Por ello, el objetivo de esta revisión es analizar los avances recientes en vacunología para el control del dengue. Esta investigación es una revisión cualitativa y descriptiva de los avances recientes en vacunas contra el dengue y otros arbovirus, con material buscado en las bases de datos SciELO y PubMed utilizando los términos «dengue vaccine» AND «arbovirus» AND «advances». Realizada en agosto de 2024, incluyó artículos originales y libres de los últimos diez años en portugués o inglés, excluyendo trabajos incompletos o repetidos. El virus del dengue (DENV) se transmite a través de interacciones entre humanos y mosquitos, especialmente la transmisión vertical, que le permite persistir en condiciones adversas. Los estudios demuestran que el DENV puede sobrevivir y propagarse en diferentes etapas del desarrollo del mosquito. Las vacunas tetravalentes, como CYD-TDV y QDENGAR®, representan avances importantes, pero se enfrentan a retos como la amplificación dependiente de anticuerpos (ADE) y la necesidad de una respuesta inmunitaria equilibrada. La eficacia de las vacunas se complica por la competencia antigénica entre los cuatro serotipos del virus, lo que exige más investigación para mejorar la seguridad y la eficacia. La investigación continua y la integración de nuevas tecnologías serán esenciales para desarrollar vacunas más eficaces y seguras contra el dengue.

Palabras clave: Dengue; Arbovirus; Vacunas tetravalentes.

INTRODUÇÃO

Os mosquitos são um dos principais vetores de vírus responsáveis pela propagação de doenças graves e letais em todo o mundo (Roundy et al., 2017). Destacam-se como os maiores responsáveis pela disseminação de doenças como dengue, chikungunya, elefantíase e malária, entre outras, especialmente quando comparados a outros artrópodes (Khan, 2015). Nos últimos 50 anos, a incidência global da dengue aumentou drasticamente, com cerca de 50 a 100 milhões de infecções sintomáticas e 20.000 mortes relatadas anualmente em mais de 125 países (Messina et al., 2014; Stanaway et al., 2016).

Além de afetar diretamente a saúde humana, os mosquitos têm impacto significativo nos ecossistemas, competindo por recursos em cadeias alimentares aquáticas e terrestres (Kraus; Vonesh, 2012). Considerados os maiores inimigos da humanidade, eles são responsáveis por um enorme fardo de saúde pública devido à propagação de doenças mortais. Atualmente, não existem tratamentos específicos e eficazes para muitas dessas arboviroses, o que torna o controle do vetor uma abordagem essencial na luta contra essas enfermidades (Calzolari, 2016). Dessa forma, encontrar soluções ecológicas e sustentáveis para erradicar os mosquitos é visto como uma estratégia promissora para reduzir a incidência e a gravidade dessas doenças (Becker, 2020).

Com o surto de febre Zika se espalhando pela América Latina, muitos viajantes e moradores de áreas endêmicas se questionam sobre as melhores formas de proteção contra mosquitos. O *Aedes aegypti*, conhecido como mosquito da febre amarela tropical, é o principal vetor de transmissão da dengue e também tem grande importância

epidemiológica por disseminar outras arboviroses, como chikungunya e Zika. Este mosquito é predominantemente diurno e se destaca por sua habilidade de se adaptar a ambientes urbanos. Além do *Aedes aegypti*, o *Aedes albopictus*, ou mosquito tigre asiático, também pode atuar como vetor, contribuindo para a propagação dessas doenças (Reinhold; Lazzari; Lahondère, 2018; Egid et al., 2022).

Entre as arboviroses, a dengue é uma das doenças que mais rapidamente reemergem, impactando significativamente a economia e a saúde de muitos países (Marchi et al., 2018). Trata-se de uma doença viral aguda causada por um vírus de RNA de fita simples, pertencente à família Flaviviridae (Weaver; Vasilakis, 2009). Embora os sintomas sejam frequentemente evidentes, em alguns casos a dengue pode evoluir para formas graves, como a Síndrome do Choque da Dengue (DSS) ou a Febre Hemorrágica da Dengue (DHF) (Guzman; Alvarez; Halstead, 2013).

De acordo com um estudo cartográfico, estima-se que ocorram aproximadamente 390 milhões de infecções por dengue anualmente, das quais 96 milhões apresentam sintomas clínicos significativos (Bhatt et al., 2013). Apesar de não haver um tratamento específico para a doença, existe uma vacina tetravalente quimérica, desenvolvida a partir de sorotipos atenuados das cepas virais da dengue, que pode ajudar na prevenção (Osorio; Wallace; Stinchcomb, 2016).

Os países do terceiro mundo têm que arcar com o fardo das doenças tropicais negligenciadas na forma de privação de escolaridade para crianças, insegurança no emprego, fardo financeiro e comprometimento da assistência médica, entre outros. A gravidade do fardo da assistência médica ligado à infecção por dengue torna imperativo que os cientistas encontrem uma solução médica para a doença. Estudos de pesquisa em larga escala foram

conduzidos a esse respeito, e alguns agentes antivirais e protocolos de vacinação estão passando por fases experimentais para aprovação contra a infecção por dengue (Halstead, 1990; Bifani; Siriphanitchakorn; Choy, 2022).

Nesta revisão, a pesquisa tem por objetivo analisar os avanços recentes na vacinologia para o controle da dengue, focando em vacinas tetravalentes como Dengvaxia, QDENGGA® e TV003. Pretende-se discutir a eficácia dessas vacinas, os desafios enfrentados, e as diferenças entre vacinas vivas atenuadas e inativadas, incluindo suas implicações para a resposta imune e proteção contra formas graves da doença.

Este artigo se justifica devido ao crescente impacto das arboviroses, como a dengue, na saúde pública global e à necessidade urgente de estratégias eficazes para o seu controle. A revisão dos avanços recentes em vacinas é essencial para compreender melhor as inovações e desafios enfrentados na prevenção dessas doenças. Além disso, o estudo das diferenças entre vacinas e suas implicações para a resposta imunológica é crucial para otimizar as estratégias de vacinação e melhorar os resultados para os pacientes em regiões endêmicas.

Esta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica com abordagem qualitativa exploratória e descritiva, focando nos avanços recentes em vacinas contra a dengue e outros arbovírus. A busca por material foi realizada nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando os termos de busca “dengue vaccine” AND “arbovirus” AND “advances”.

O estudo foi conduzido em agosto de 2024, com critérios de inclusão para artigos originais e gratuitos publicados nos últimos dez anos, em português ou inglês, que forneçam informações relevantes sobre o tema. Foram excluídos trabalhos incompletos, repetidos ou que não atendam aos critérios estabelecidos.

RESULTADO E DISCUSSÕES

O mecanismo mais conhecido de transmissão do vírus da dengue (DENV) é a rota alternada de humano para mosquito e de mosquito para humano (transmissão horizontal). No entanto, a transmissão vertical, que ocorre quando fêmeas infectadas transmitem o vírus para sua progênie, pode explicar a persistência do DENV na natureza, mesmo na ausência de humanos infectados ou em condições ambientais desfavoráveis para a sobrevivência do mosquito adulto. Em tais condições, os ovos secos de mosquitos infectados com DENV podem permanecer dormentes até que a água (principalmente a água da chuva) os ative, resultando na emergência de novos mosquitos infectados (Danis-Lozano et al., 2019; Juhdi et al., 2019; Ferreira-de-Lima et al., 2020).

A transmissão vertical de DENV por *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* foi registrada em condições de laboratório no final dos anos 1970 e início dos anos 1980 (Rosen et al., 1983). Na América, os primeiros casos de transmissão vertical natural foram observados em populações de *Ae. albopictus* com DENV-1 no Brasil e de *Ae. aegypti* com DENV-4 em Trinidad e Tobago (Serufo et al., 1993). No

Brasil, foi documentada a transmissão vertical em larvas, machos adultos e adultos provenientes de ovos e larvas (VILELA et al., 2010). No México, a transmissão vertical de DENV-3 em *Ae. aegypti* e de DENV-1 em *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* também foi relatada (García-Rejón et al., 2011; Ferreira-de-Lima; Lima-Camara, 2018).

Para enfrentar os desafios na transmissão do vírus da dengue (DENV), foram desenvolvidas vacinas de vírus vivos tetravalentes, que incluem cepas representativas dos quatro sorotipos do vírus (Morrison et al., 2010; Kirkpatrick et al., 2015). O objetivo dessas vacinas é proporcionar uma imunidade robusta e duradoura contra todos os sorotipos simultaneamente, minimizando o risco de formas graves da doença. Embora sejam altamente eficazes em indivíduos previamente expostos ao vírus, é desafiador garantir uma resposta imune equilibrada contra todos os quatro sorotipos em populações não expostas, possivelmente devido à replicação desigual dos sorotipos da vacina (White et al., 2021).

Uma vacina ideal contra a dengue deve oferecer proteção eficaz contra todos os quatro sorotipos para reduzir o risco de amplificação dependente de anticorpos (ADE). A maioria das vacinas utiliza formulações tetravalentes com os mesmos imunógenos, geralmente proteínas prM e E, para todos os sorotipos. No entanto, a formulação tetravalente pode dificultar a indução de proteção equilibrada devido à competição antigênica, onde a resposta imune a um ou mais antígenos pode ser reduzida na presença de outros antígenos imunodominantes (Taussig, 1973).

Uma vacina atualmente aprovada é a CYD-TDV, também chamada Dengvaxia, feita pela Sanofi Pasteur. É uma vacina quimérica tetravalente viva atenuada, baseada na tecnologia de DNA recombinante, onde os genes estruturais PrM e E da cepa 17D atenuada contra febre amarela foram substituídos pelos dos quatro sorotipos da dengue. Após um programa de vacinação executado pelo Departamento de Saúde das Filipinas, o fabricante recomendou que a vacina fosse usada apenas em regiões endêmicas e em indivíduos previamente infectados, pois, em pessoas previamente não infectadas, a vacina pode levar a um risco maior de casos graves da doença, provavelmente devido ao ADE (Thomas; Yoon, 2019).

Além da Dengvaxia, outra vacina aprovada contra a dengue é a QDENGGA® (TAK-003), da Takeda Pharmaceutical, que é uma vacina tetravalente baseada na espinha dorsal do vírus sorotipo 2 vivo atenuado (Huang et al., 2013). A QDENGGA foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso em indivíduos soronegativos e soropositivos para DENV, com idade entre 4 e 60 anos (Takeda, 2023a). No entanto, em julho de 2023, a Takeda anunciou a retirada voluntária da vacina nos EUA devido a aspectos relacionados à coleta de dados (Takeda, 2023b).

Além dessas vacinas aprovadas, outra vacina viva atenuada contra dengue, a TV003 do Instituto Butantan, está atualmente na fase 3 de desenvolvimento e demonstrou eficácia de 89,5% contra o DENV-1 e 69,6% contra o DENV-2, indicando progressos significativos na busca por uma vacina eficaz contra a dengue (Instituto Butantan, 2022; Kallás et al., 2024).



As diferenças fundamentais entre as vacinas contra a dengue resultam em dificuldades para definir correlatos apropriados de proteção para infecção por DENV. Por exemplo, vacinas inativadas podem induzir respostas de anticorpos fundamentalmente diferentes quando comparadas às vacinas vivas e mesmo em indivíduos que atingem os mesmos títulos de anticorpos neutralizantes (nAb) com as duas vacinas diferentes, a função protetora e a qualidade das respostas de anticorpos podem diferir *in vivo* (Heinz; Stiasny, 2012).

Outra diferença crítica é que algumas das vacinas DENV não possuem os genes não estruturais DENV ou proteínas do capsídeo. Isso é de fundamental importância devido às células T CD8+ visarem principalmente proteínas não estruturais (NS) (Putnak et al., 2005; Kirkpatrick et al., 2016). As vacinas vivas atenuadas sem proteínas NS DENV diferem na qualidade e natureza de suas respostas de células T. Notavelmente, as vacinas vivas atenuadas que contêm todas as proteínas DENV demonstraram induzir células T CD8+ que provocam respostas semelhantes às respostas induzidas pela infecção natural (Weiskopf, 2015). Além disso, as células T CD4+ são capazes de funções citotóxicas que podem desempenhar um papel crítico na proteção contra doenças graves (Tian; Sette; Weiskopf, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, o mecanismo de transmissão do vírus da dengue (DENV) envolve a complexa interação entre humanos e mosquitos, destacando-se a transmissão horizontal e vertical como fatores cruciais para a persistência do vírus na natureza. A transmissão vertical, apesar de menos conhecida, oferece uma perspectiva significativa sobre como o DENV pode persistir e se disseminar mesmo em condições adversas. Estudos de transmissão vertical em condições laboratoriais e naturais demonstram a capacidade do DENV de sobreviver e se propagar através de diferentes estágios de desenvolvimento dos mosquitos, evidenciando a necessidade de uma abordagem mais aprofundada para entender e controlar a propagação do vírus.

Além disso, o desenvolvimento de vacinas tetravalentes representa um avanço significativo na luta contra a dengue. As vacinas CYD-TDV e QDENGGA® têm mostrado eficácia em diversos contextos, porém enfrentam desafios como a amplificação dependente de anticorpos (ADE) e a necessidade de uma resposta imune equilibrada. A vacina CYD-TDV, por exemplo, foi recomendada apenas para indivíduos previamente infectados devido aos riscos associados à vacinação em indivíduos não expostos. Já a vacina QDENGGA® foi aprovada para uso em diversas faixas etárias, embora questões relacionadas à coleta de dados tenham levado à sua retirada temporária dos EUA.

Os desafios na implementação e eficácia das vacinas contra a dengue são evidentes. A dificuldade em induzir uma resposta imune equilibrada contra todos os quatro sorotipos do vírus, devido à competição antigênica, é um obstáculo significativo. Além disso, as diferenças entre as vacinas inativadas e vivas atenuadas em relação às respostas de anticorpos e células T complicam a definição de correlatos apropriados de proteção. Estas questões

ressaltam a necessidade de mais pesquisas para melhorar a eficácia e segurança das vacinas, bem como para entender melhor as respostas imunes induzidas por diferentes formulações.

Para o futuro, é essencial continuar a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas contra a dengue, com foco na otimização das respostas imunes e na redução dos riscos associados à amplificação dependente de anticorpos. Além disso, a integração de novas tecnologias e abordagens, como vacinas que incorporam todos os antígenos relevantes, pode oferecer melhores perspectivas para uma proteção mais eficaz. A colaboração entre pesquisadores, instituições e autoridades de saúde será crucial para enfrentar os desafios persistentes e alcançar uma solução robusta e segura contra a dengue, promovendo a proteção global contra esta doença.

REFERÊNCIAS

- BECKER, Norbert et al. Mosquitoes: identification, ecology and control. Springer Nature, 2020.
- BHATT, Samir et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BIFANI, Amanda Makha; SIRIPHANITCHAKORN, Tanamas; CHOY, Milly M. Intra-host diversity of dengue virus in mosquito vectors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 888804, 2022.
- CALZOLARI, Mattia. Mosquito-borne diseases in Europe: an emerging public health threat. *Reports in Parasitology*, p. 1-12, 2016.
- DANIS-LOZANO, Rogelio et al. Vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* and its role in the epidemiological persistence of dengue in Central and Southern Mexico. *Tropical Medicine & International Health*, v. 24, n. 11, p. 1311-1319, 2019.
- EGID, Beatrice R. et al. Review of the ecology and behaviour of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Western Africa and implications for vector control. *Current research in parasitology & vector-borne diseases*, v. 2, p. 100074, 2022.
- FERREIRA-DE-LIMA, Victor Henrique et al. Silent circulation of dengue virus in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) resulting from natural vertical transmission. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 3855, 2020.
- FERREIRA-DE-LIMA, Victor Henrique; LIMA-CAMARA, Tamara Nunes. Natural vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: a systematic review. *Parasites & Vectors*, v. 11, p. 1-8, 2018.
- GARCÍA-REJÓN, Julián E. et al. Infestação de mosquitos e infecção pelo vírus da dengue em fêmeas de *Aedes aegypti* em escolas em Mérida, México. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 84, n. 3, p. 489, 2011.
- GUZMAN, Maria G.; ALVAREZ, Mayling; HALSTEAD, Scott B. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Archives of virology*, v. 158, p. 1445-1459, 2013.
- HALSTEAD, S. B. Global epidemiology of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1990.



- HEINZ, Franz X.; STIASNY, Karin. Flaviviruses and flavivirus vaccines. *Vaccine*, v. 30, n. 29, p. 4301-4306, 2012.
- HUANG, Claire Y.-H. et al. Genetic and phenotypic characterization of manufacturing seeds for a tetravalent dengue vaccine (DENVax). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n. 5, p. e2243, 2013.
- INSTITUTO BUTANTAN. Butantan's dengue vaccine has 79.6% efficacy, partial results from 2-year follow-up show. 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan%27s-dengue-vaccine-has-79.6-efficacy-partial-results-from-2-year-follow-up-show>. Acesso em: 31 ago. 2024.
- JUHDI, Isnadiyah et al. Ovitrap Index and Transovarial Transmission Rate of Dengue Virus of Male and Female *Aedes aegypti* Mosquitoes in Makassar, South Sulawesi, Indonesia. *Journal of Tropical Life Science*, v. 9, n. 1, 2019.
- KALLÁS, Esper G. et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan–Dengue vaccine in children and adults. *New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 5, p. 397-408, 2024.
- KHAN, MAHNA. Important vector-borne diseases with their zoonotic potential: present situation and future perspective. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, v. 13, n. 2, 2015.
- KIRKPATRICK, Beth D. et al. Robust and balanced immune responses to all 4 dengue virus serotypes following administration of a single dose of a live attenuated tetravalent dengue vaccine to healthy, flavivirus-naive adults. *The Journal of infectious diseases*, v. 212, n. 5, p. 702-710, 2015.
- KIRKPATRICK, Beth D. et al. The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model. *Science translational medicine*, v. 8, n. 330, p. 330ra36-330ra36, 2016.
- KRAUS, Johanna M.; VONESH, James R. Fluxes of terrestrial and aquatic carbon by emergent mosquitoes: a test of controls and implications for cross-ecosystem linkages. *Oecologia*, v. 170, p. 1111-1122, 2012.
- MARCHI, Serena et al. Emerging and re-emerging arboviral diseases as a global health problem. *Public Health: Emerging and Re-emerging Issues*. United Kingdom: IntechOpen, p. 25-46, 2018.
- MESSINA, Jane P. et al. A global compendium of human dengue virus occurrence. *Scientific Data*, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2014.
- MORRISON, Dennis et al. A novel tetravalent dengue vaccine is well tolerated and immunogenic against all 4 serotypes in flavivirus-naive adults. *The Journal of infectious diseases*, v. 201, n. 3, p. 370-377, 2010.
- OSORIO, Jorge E.; WALLACE, Derek; STINCHCOMB, Dan T. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Review of Vaccines*, v. 15, n. 4, p. 497-508, 2016.
- PUTNAK, J. Robert et al. An evaluation of dengue type-2 inactivated, recombinant subunit, and live-attenuated vaccine candidates in the rhesus macaque model. *Vaccine*, v. 23, n. 35, p. 4442-4452, 2005.
- REINHOLD, Joanna M.; LAZZARI, Claudio R.; LAHONDÈRE, Chloé. Effects of the environmental temperature on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes: a review. *Insects*, v. 9, n. 4, p. 158, 2018.
- ROSEN, Leon; et al. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 32, n. 5, p. 1108-1119, 1983.
- ROUNDY, Christopher M. et al. Variation in *Aedes aegypti* mosquito competence for Zika virus transmission. *Emerging infectious diseases*, v. 23, n. 4, p. 625, 2017.
- SERUFO, José C. et al. Isolation of dengue virus type 1 from larvae of *Aedes albopictus* in Campos Altos city, State of Minas Gerais, Brazil. [s.l.], p. 503-504, 1993.
- STANAWAY, Jeffrey D. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet infectious diseases*, v. 16, n. 6, p. 712-723, 2016.
- TAKEDA. QDenga Summary of Product Characteristics. 2023a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf. Acesso em: 31 ago. 2024.
- TAKEDA. Takeda announces voluntary withdrawal of U.S. Biologics License Application (BLA) for Dengue vaccine candidate TAK-003. 2023b. Disponível em: <https://www.takeda.com/newsroom/statements/2023/takeda-announces-voluntary-withdrawal-of-US-biologics-license-application-for-dengue-vaccine-candidate-TAK-003/>. Acesso em: 31 ago. 2024.
- TAUSSIG, Michael J. Antigenic competition. *Current Topics in Microbiology and Immunology: Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung*, p. 125-174, 1973.
- THOMAS, Stephen J.; YOON, In-Kyu. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human vaccines & immunotherapeutics*, v. 15, n. 10, p. 2295-2314, 2019.
- TIAN, Yuan; SETTE, Alessandro; WEISKOPF, Daniela. Cytotoxic CD4 T cells: differentiation, function, and application to dengue virus infection. *Frontiers in immunology*, v. 7, p. 531, 2016.
- VILELA, Ana P. P. et al. Dengue virus 3 genotype I in *Aedes aegypti* mosquitoes and eggs, Brazil, 2005–2006. *Emerging Infectious Diseases*, v. 16, n. 6, p. 989, 2010.
- WEAVER, Scott C.; VASILAKIS, Nikos. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. *Infection, genetics and evolution*, v. 9, n. 4, p. 523-540, 2009.
- WEISKOPF, Daniela et al. The human CD8+ T cell responses induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine are directed against highly conserved epitopes. *Journal of virology*, v. 89, n. 1, p. 120-128, 2015.
- WHITE, Laura J. et al. Defining levels of dengue virus serotype-specific neutralizing antibodies induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 3, p. e0009258, 2021.

