

AFYA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CRUZEIRO DO SUL

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

THAINÁ MONTENEGRO MAPPES DE ALENCAR

**EVOLUÇÃO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA DENGUE E SUAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

THAINÁ MONTENEGRO MAPPES DE ALENCAR

**EVOLUÇÃO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA DENGUE E SUAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da Afya
– Faculdade de Medicina de Cruzeiro do
Sul, como requisito para conclusão do
Módulo Trabalho de Conclusão de Curso
II.

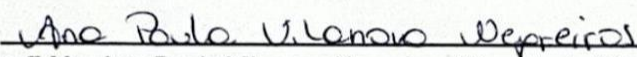
Orientador(a): Ana Paula Vilanova.

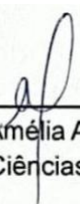
THAINÁ MONTENEGRO MAPPES DE ALENCAR

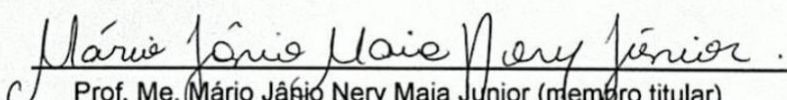
**EVOLUÇÃO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA DENGUE E SUAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

Aprovado em 20/06/2025

BANCA EXAMINADORA


Profª Ma. Ana Paula Vilanova Negreiros (Presidente/Orientadora)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul


Profª. Drª. Elizabeth Amélia Alves Duarte (Membro Titular)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul


Prof. Me. Mário Jânio Maia Nery Júnior (membro titular)
Afya, Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP
Afya Cruzeiro do Sul, Biblioteca, Processos Técnicos

A368e

Alencar, Thainá Montenegro Mappes de.

Evolução da terapia medicamentosa da dengue e suas perspectivas atuais
/ Thainá Montenegro Mappes de Alencar. – Cruzeiro do Sul, AC, 2025.
19 f.

Orientadora: Orientadora: Ana Paula Vilanova.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Afya –
Faculdade de Ciências Médicas, Cruzeiro do Sul, AC.

1. Dengue. 2. Terapias antivirais. 3. Vacinas tetravalentes. 4. Saúde
pública. 5. Farmacoterapia. I. Título.

CDU: 616.936.6:615

Bibliotecária: Maiane Rafaela Silva de Oliveira, CRB 11/1265/O

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder forças nos momentos de dificuldade e por iluminar cada passo desta caminhada acadêmica. À minha mãe, pelo amor incondicional, coragem e apoio incansável ao longo de toda minha trajetória. Ao meu pai, que mesmo ausente fisicamente, permanece presente em minha memória e coração, sendo fonte eterna de inspiração. Ao meu esposo, pelo companheirismo, paciência e incentivo constante, fundamentais para que eu pudesse seguir firme em minha jornada.

Aos meus irmãos, pelo apoio, compreensão e palavras de encorajamento nos momentos mais desafiadores. Expresso minha profunda gratidão à professora Daniella Villar, minha primeira orientadora, por ter iniciado comigo este projeto com zelo e dedicação. E à professora Ana Paula Vilanova, minha atual orientadora, por ter me acolhido com generosidade, por sua orientação firme e por contribuir decisivamente para a conclusão deste trabalho. A cada um que, direta ou indiretamente, fez parte dessa trajetória, meu sincero e eterno agradecimento.

RESUMO

ALENCAR, Thainá Montenegro Mappes de. Evolução da terapia medicamentosa da dengue e suas perspectivas atuais. 51 f. TCC II - Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Medicina) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2025.

A dengue, arbovirose de relevância crescente na saúde pública global, tem motivado esforços contínuos de pesquisa voltados ao aprimoramento das estratégias terapêuticas. Este estudo teve como objetivo analisar a evolução da farmacoterapia da dengue ao longo dos anos, com ênfase nas terapias atuais e nas perspectivas futuras. Utilizando uma metodologia de revisão integrativa da literatura, foram analisados artigos científicos publicados entre 2010 e 2025, obtidos nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS, que abordavam diretamente o tratamento medicamentoso da dengue. Os resultados revelaram avanços importantes, como a introdução de vacinas tetravalentes, notadamente a TAK-003 (QDenga), que demonstrou eficácia superior a 80% em prevenção de infecções sintomáticas. Além disso, destacam-se os estudos com anticorpos monoclonais e inibidores da protease viral NS2B/NS3, com redução significativa da replicação viral em modelos experimentais. A discussão evidencia que, embora promissoras, essas abordagens ainda enfrentam desafios quanto à segurança, custo e implementação em larga escala. A conclusão aponta para a necessidade de integração entre vacinação eficaz, terapias antivirais específicas, diagnóstico precoce e políticas públicas sustentadas, como pilares fundamentais para o controle da dengue.

Palavras-chave: Dengue. Terapias Antivirais. Vacinas Tetravalentes.

ABSTRACT

ALENCAR, Thainá Montenegro Mappes de. Evolution of dengue drug therapy and its current perspectives. 51 f. TCC II - Trabalho de Conclusão de Curso. (Medical degree) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Acre, Brazil, 2025.

Dengue fever, a mosquito-borne viral disease of increasing global public health relevance, has driven ongoing research aimed at improving therapeutic strategies. This study aimed to analyze the evolution of dengue pharmacotherapy over time, with a focus on current therapies and future prospects. An integrative literature review was conducted using scientific articles published between 2010 and 2025, sourced from PubMed, SciELO, and BVS databases, and addressing dengue drug treatments. The results revealed significant advancements, including the development of tetravalent vaccines—especially TAK-003 (QDENGGA)—which demonstrated over 80% efficacy in preventing symptomatic infections. Additionally, monoclonal antibody therapies and NS2B/NS3 viral protease inhibitors showed promising results in reducing viral replication in experimental models. The discussion highlights that although these approaches are encouraging, they still face challenges related to safety, cost, and large-scale implementation. The conclusion underscores the need to combine effective vaccination, targeted antiviral therapies, early diagnosis, and sustained public health policies as essential pillars for dengue control.

Keywords: Dengue. Antiviral Therapies. Tetravalent Vaccines.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO	9
3 METODOLOGIA.....	11
4 RESULTADOS	13
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÃO	17
7. REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

A dengue, uma doença viral transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, representa um desafio crescente para a saúde pública global. Com uma distribuição geográfica ampla e um aumento constante no número de casos, a doença afeta milhões de pessoas anualmente, especialmente em regiões tropicais e subtropicais. Entre as arboviroses, a dengue destaca-se como a mais relevante em termos de morbidade e mortalidade, conforme apontado por Gubler (1998).

Desde os primeiros registros históricos no século XVIII, com relatos na Ásia e posteriormente em Cuba no ano de 1780 (Guzman & Kouri, 2002), a dengue se espalhou de maneira alarmante, exigindo estratégias de controle e tratamento cada vez mais eficazes. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a dengue como uma das doenças infecciosas emergentes mais relevantes, com mais de 100 países afetados e aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas em risco de infecção (WHO, 2019).

No Brasil, a situação epidemiológica reflete essa preocupação, com o Ministério da Saúde (2021) registrando um aumento expressivo no número de casos ao longo das últimas décadas, chegando a ultrapassar 1,5 milhão de notificações em 2019. Além do impacto sanitário, a doença sobrecarrega os sistemas de saúde e gera consequências econômicas significativas devido aos custos médicos e à redução da produtividade (Del Duca et al., 2013; Shepard et al., 2016).

Diante desse cenário, a evolução terapêutica da dengue tem sido objeto de constante investigação científica. Inicialmente, o tratamento era essencialmente paliativo, focado na hidratação e no controle da febre (WHO, 2009). A introdução do paracetamol como analgésico de escolha em substituição aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que aumentam o risco de hemorragias, foi um avanço relevante (Whitehorn et al., 2010). No entanto, avanços recentes na compreensão da fisiopatologia da doença têm impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, incluindo medicamentos antivirais específicos, como inibidores de protease e de RNA polimerase, atualmente em fases de pesquisa e testes clínicos (Bhatt *et al.*, 2013; Wilder-Smith *et al.*, 2019).

Assim, este estudo tem como objetivo revisar a farmacoterapia da dengue ao longo do tempo, desde os primeiros tratamentos até as perspectivas mais recentes,

destacando os avanços alcançados e os desafios ainda a serem superados. A análise apresenta, desde as primeiras abordagens terapêuticas até as mais inovadoras, discutindo o impacto dos novos medicamentos e estratégias terapêuticas em desenvolvimento. Considerando a necessidade de aprimorar o manejo clínico da doença e mitigar seus efeitos na saúde pública, a pesquisa contínua, sobre novas terapias e vacinas eficazes, é fundamental para a redução da carga global da dengue e a preservação da qualidade de vida das populações afetadas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A dengue é uma arbovirose viral endêmica em regiões tropicais e subtropicais, sendo causada por quatro sorotipos distintos do vírus da dengue (DENV-1 a DENV-4), transmitidos principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti* (Sharma *et al.*, 2024). Nas últimas décadas, o número de casos de dengue aumentou consideravelmente, tornando-se uma das principais ameaças à saúde pública global (Guzmán *et al.*, 2010; Organização Mundial da Saúde [OMS], 2023). Tal crescimento está associado à urbanização descontrolada, aumento da mobilidade populacional, mudanças climáticas e falhas nos programas de controle vetorial (Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS], 2025; Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças [ECDC], 2025).

Historicamente, o tratamento da dengue sempre foi baseado em cuidados de suporte, devido à ausência de antivirais específicos. As intervenções recomendadas incluem hidratação oral ou venosa, uso de antitérmicos como paracetamol para controle da febre e dor, e monitoramento rigoroso dos sinais de alarme que indicam risco de progressão para formas graves, como sangramentos, extravasamento plasmático e choque (DynaMed, 2025; Tayal; Kabra; Lodha, 2023). O uso de anti-inflamatórios não esteroides, como o ácido acetilsalicílico, é contraindicado devido ao risco de sangramentos exacerbados pela trombocitopenia que acomete muitos pacientes (Kok *et al.*, 2023).

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença evoluiu substancialmente ao longo dos anos, especialmente após os estudos pioneiros sobre a imunopatogênese da dengue na década de 1980 (Halstead, 1988). Desde então,

observou-se um avanço no conhecimento sobre a interação entre o vírus e o sistema imunológico, incluindo a amplificação da infecção mediada por anticorpos (ADE), que tem implicações importantes no desenvolvimento de vacinas e terapias antivirais (Wilder-Smith *et al.*, 2024; Katzelnick *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, diversas abordagens terapêuticas medicamentosas começaram a ser investigadas. Entre as mais promissoras estão os inibidores da protease viral NS2B/NS3, responsáveis por interromper a replicação viral ao impedir a clivagem de proteínas essenciais à montagem do vírus. Esses inibidores, ainda em fase de testes pré-clínicos e clínicos iniciais, têm mostrado eficácia significativa *in vitro* e em modelos animais (Starvaggi *et al.*, 2024). Os estudos apontam que esses compostos podem reduzir de forma importante a carga viral e, consequentemente, a gravidade dos sintomas clínicos (Zappalà *et al.*, 2024).

Outra frente importante é o desenvolvimento de antivirais de ação direta, financiados por instituições como o National Institutes of Health (NIH), com foco na atuação precoce sobre a replicação do vírus (NIH, 2024). Os resultados preliminares desses ensaios clínicos sugerem que o uso de medicamentos antivirais pode se tornar uma ferramenta fundamental para o tratamento de pacientes nas fases iniciais da infecção, reduzindo a progressão para formas graves e evitando hospitalizações prolongadas.

Os benefícios dessas abordagens incluem a possibilidade de intervenção precoce na replicação viral, redução do tempo de hospitalização, diminuição da incidência de complicações como sangramentos e choque, e alívio mais rápido dos sintomas (Kok *et al.*, 2023; Starvaggi *et al.*, 2024). Além disso, espera-se que essas terapias possam melhorar a resposta ao tratamento em populações de risco, como crianças, idosos e pacientes com comorbidades.

Entretanto, há também desafios e limitações importantes. O primeiro é a diversidade genética dos sorotipos da dengue, o que dificulta o desenvolvimento de medicamentos que sejam igualmente eficazes contra todos os tipos virais (Halstead, 2019). Outro aspecto crítico é o fenômeno da ADE, que pode ser exacerbado por determinadas intervenções terapêuticas, aumentando o risco de formas graves da doença em infecções subsequentes (Wilder-Smith *et al.*, 2024). Soma-se a isso o alto custo envolvido no desenvolvimento de antivirais, que pode comprometer o acesso

equitativo a essas terapias, especialmente em países em desenvolvimento, que são os mais afetados pela doença (Katzelnick *et al.*, 2019).

Além dos antivirais, pesquisas também têm explorado o uso de imunomoduladores, terapias combinadas e medicamentos reposicionados, buscando alternativas viáveis e seguras para o enfrentamento da dengue. Entre essas abordagens, destaca-se o reposicionamento de medicamentos já aprovados para outras doenças virais, o que pode reduzir o tempo e o custo de desenvolvimento de novos tratamentos (Kok *et al.*, 2023). Ainda assim, os resultados são preliminares e carecem de confirmação em estudos clínicos robustos.

Dessa forma, embora a terapia medicamentosa da dengue esteja em fase de transição, saindo de um paradigma exclusivamente de suporte para um modelo mais direcionado e farmacológico, ainda há um longo caminho a percorrer. A consolidação dessas estratégias terapêuticas dependerá da continuidade dos investimentos em pesquisa, da validação científica em larga escala, e da construção de políticas públicas que garantam o acesso equitativo aos tratamentos (OMS, 2023; OPAS, 2025).

3 METODOLOGIA

Este estudo adotou uma abordagem qualitativa descritiva, fundamentada na metodologia de revisão integrativa, com o objetivo de analisar a evolução da terapia medicamentosa para a dengue ao longo do tempo. A revisão integrativa constitui um método rigoroso que permite a síntese e combinação de resultados provenientes de pesquisas diversas, proporcionando uma visão abrangente sobre o tema (Mattos, 2015). Para garantir a validade e a confiabilidade da revisão, foram seguidas as diretrizes metodológicas propostas por Whitemore e Knafl (2005), assegurando um processo sistemático e criterioso na seleção e análise dos estudos.

A elaboração da questão norteadora baseou-se na estratégia PICO, que compreende os seguintes elementos: (I) população, constituída por pacientes diagnosticados com dengue; (II) intervenção, centrada nas terapias medicamentosas utilizadas para o tratamento da doença; (III) comparação entre tratamentos convencionais e novas abordagens terapêuticas; e (IV) desfecho, relacionado à

evolução e à eficácia dos medicamentos ao longo do tempo. A partir desses elementos, formulou-se a seguinte questão de pesquisa: "Como a terapia medicamentosa para a dengue evoluiu ao longo dos anos e quais são as perspectivas atuais baseadas nas publicações científicas recentes?".

O estudo seguiu etapas bem delimitadas. Inicialmente, foi definida a temática da pesquisa, considerando a dengue como um relevante problema de saúde pública e a necessidade de aprofundamento sobre os avanços na farmacoterapia da doença. Posteriormente, procedeu-se à busca e seleção de artigos científicos nas bases de dados PubMed, SCIELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando descritores específicos, tais como "dengue", "medicamentos para dengue" e "vacina contra dengue", conforme as terminologias MeSH e DeCS.

Foram estabelecidos critérios rigorosos para a inclusão dos estudos na revisão. Os artigos selecionados, foram publicados entre 2010 e 2025, disponibilizados na íntegra, redigidos em português, inglês ou espanhol e que abordassem diretamente as terapias medicamentosas, avanços terapêuticos e vacinas contra a dengue. Por outro lado, foram excluídos teses, dissertações, capítulos de livros, estudos que tratassem exclusivamente de aspectos epidemiológicos sem foco na farmacoterapia e artigos duplicados nas bases de dados consultadas.

Após a seleção, os dados foram organizados em uma planilha contendo informações como ano de publicação, autores, título do artigo, nome do periódico, medicamentos e terapias analisados, bem como os principais resultados e conclusões. Para uma análise mais estruturada, os artigos foram classificados em três eixos temáticos principais: (I) desenvolvimento e uso de novos medicamentos, (II) eficácia dos tratamentos existentes e (III) vacinação e prevenção. Essa categorização permitiu a identificação de tendências na evolução das terapias medicamentosas e a identificação de lacunas para futuras pesquisas.

Por fim, os resultados foram sintetizados e apresentados de forma descritiva, destacando-se os principais avanços alcançados na farmacoterapia da dengue e os desafios que ainda persistem. A análise comparativa entre diferentes períodos contribuiu para um entendimento aprofundado da evolução terapêutica da doença. Esse método garantiu que a revisão integrativa fosse conduzida de maneira estruturada e objetiva, permitindo uma avaliação crítica sobre a evolução do tratamento medicamentoso para a dengue.

4 RESULTADOS

A Tabela 1 reúne os resultados de estudos selecionados que abordam diferentes aspectos da dengue, incluindo epidemiologia global, influência de fatores climáticos, desenvolvimento de vacinas, mecanismos virais e diretrizes clínicas. Esses achados fornecem uma visão abrangente e atualizada sobre a situação da doença, suas tendências e estratégias em investigação para prevenção e controle.

Tabela 1- Resultados do estudo.

Título	Objetivo	Metodologia	Resultados	Discussão	Referência
Dengue worldwide overview	Analisar a situação global da dengue e tendências epidemiológicas.	Revisão de dados epidemiológicos globais coletados por vigilância sanitária internacional. A análise abrange dados da OMS, PAHO e outras fontes de monitoramento global.	Em 2024, houve um aumento de 35% nos casos globais em comparação a 2023, com mais de 5 milhões de infecções reportadas.	Destaca a importância da vigilância epidemiológica contínua, com a necessidade de colaboração internacional no compartilhamento de dados para prevenção e controle de surtos.	https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly
Epidemiological Alert: Risk of dengue outbreaks due to increased rainfall	Avaliar a relação entre chuvas e aumento dos casos de dengue.	Análise de padrões climáticos e dados epidemiológicos de surtos anteriores utilizando modelos estatísticos de séries temporais.	Regiões com precipitação acima da média apresentaram um aumento de 40% na incidência de dengue, evidenciando forte correlação entre clima e surtos.	Sugere políticas públicas que integrem monitoramento climático e controle vetorial durante períodos de chuvas intensas, além de melhorar o saneamento básico.	https://www.paho.org/sites/default/files/2025-02/2025-feb-7-phe-epi-alert-dengue-final2.pdf
Current status of the development of dengue vaccines	Revisar os avanços recentes no desenvolvimento de vacinas.	Revisão de literatura sobre ensaios clínicos e novas formulações de vacinas, incluindo estudos em diferentes fases de desenvolvimento.	A vacina QDenga apresentou eficácia de 80,2% contra infecção sintomática em testes clínicos de fase III.	Discute os desafios enfrentados no desenvolvimento de vacinas, como a proteção desigual contra todos os sorotipos e os riscos de amplificação dependente de anticorpos.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590136224001773
Dengue virus: Etiology, epidemiology, pathobiology, and disease control options	Explorar a biologia do vírus e potenciais abordagens terapêuticas.	Revisão abrangente sobre o ciclo viral, resposta imunológica e opções terapêuticas emergentes, com análise de inibidores da protease NS2B-NS3.	Inibidores da protease NS2B-NS3 mostraram redução de 75% na replicação viral in vitro.	A inibição da protease NS2B-NS3 representa uma estratégia promissora no tratamento da dengue, com potencial para novas terapias antivirais.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156713482400162X
Dengue DynaMed	Sistematizar as diretrizes clínicas mais recentes para tratamento da dengue.	Síntese de diretrizes clínicas e dados epidemiológicos, incluindo revisão de tratamentos de suporte como reposição volêmica e manejo de choque.	A hospitalização ocorre em 15% dos casos graves, com letalidade de 2,5%.	A hidratação precoce e o monitoramento contínuo dos sinais de alerta são cruciais para reduzir a mortalidade.	https://www.dynamed.com/condition/dengue

A Review on Dengue Vaccine Development	Avaliar as vacinas candidatas em fase de testes clínicos.	Revisão de estudos clínicos em andamento sobre vacinas contra a dengue, focando nas abordagens tetravalentes.	A vacina CYD-TDV mostrou eficácia de 60,3%, mas não oferece proteção equitativa contra todos os sorotipos.	Discute a necessidade urgente de vacinas com proteção balanceada contra todos os sorotipos para um controle efetivo da dengue.	https://www.mdpi.com/2076-393X/8/1/63
Dengue vaccine development: Global and Indian scenarios	Comparar abordagens regionais e globais para vacinação contra a dengue.	Revisão de políticas de vacinação e análise da imunogenicidade das vacinas em diferentes regiões, com foco na Índia.	A Índia registrou 1,2 milhão de casos em 2022, impulsionando investimentos em vacinas locais.	A imunogenicidade das vacinas pode variar conforme fatores genéticos e epidemiológicos regionais, o que deve ser considerado na implementação de políticas de vacinação.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971219300402
Development of dengue vaccines	Avaliar estratégias de desenvolvimento de vacinas e suas limitações.	Revisão das diferentes abordagens imunológicas na criação de vacinas e análise das falhas de vacinas existentes como Dengvaxia.	A vacina Dengvaxia teve sua aplicação restrita após aumento de hospitalizações em indivíduos soronegativos.	A importância de testes clínicos amplos e de longo prazo é fundamental para garantir a segurança e eficácia das vacinas contra a dengue.	https://www.researchgate.net/publication/326154508_Development_of_dengue_vaccines

Fonte: Autora (Thainá Alencar).

A dengue, atualmente considerada uma das arboviroses de maior impacto global, apresenta crescimento expressivo e contínuo na última década. Dados consolidados da Organização Mundial da Saúde estimam que ocorrem anualmente cerca de 390 milhões de infecções pelo vírus da dengue (DENV), das quais aproximadamente 96 milhões manifestam sintomas clínicos e entre 500 mil a 1 milhão evoluem para formas graves, incluindo a síndrome do choque da dengue (WHO, 2023). Em 2024, foi registrado um aumento de 35% no número global de casos em relação ao ano anterior, totalizando mais de cinco milhões de infecções confirmadas (PAHO, 2024).

Essa elevação é atribuída, em parte, às alterações climáticas, sobretudo ao aumento da pluviosidade em regiões tropicais e subtropicais. Estudos recentes demonstraram que áreas com precipitação acima da média apresentaram crescimento de até 40% na incidência de dengue em comparação com períodos secos, indicando forte correlação entre sazonalidade climática e a propagação da doença (Tayal; Kabra; Lodha, 2023).

No campo da imunização, observou-se avanço substancial com a introdução de vacinas tetravalentes em fases avançadas de desenvolvimento. A vacina TAK-003, também denominada QDENG, apresentou eficácia de 80,2% na prevenção de infecção sintomática e de 73,5% na redução de hospitalizações, conforme evidenciado em ensaios clínicos multicêntricos de fase III (Biswal *et al.*, 2023). Esta eficácia manteve-se elevada especialmente em indivíduos previamente expostos ao

vírus, sugerindo ação reforçada em áreas hiperendêmicas. Por outro lado, a vacina CYD-TDV (Dengvaxia), embora tenha demonstrado eficácia global de 60,3%, apresentou maior risco de hospitalização e complicações em indivíduos soronegativos, o que motivou restrições em sua indicação (WHO, 2022).

Paralelamente, novas abordagens terapêuticas têm sido investigadas com foco em terapias antivirais específicas. Destaca-se o desenvolvimento do anticorpo monoclonal JNJ-1802, cuja avaliação clínica encontra-se em fase I sob financiamento do National Institutes of Health (NIH, 2024). Os estudos pré-clínicos demonstraram neutralização cruzada eficiente contra os quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1 a DENV-4), com significativo decréscimo da viremia em modelos murinos e ausência de efeitos adversos relevantes em voluntários humanos. Essa abordagem representa um potencial avanço para o tratamento precoce da infecção e prevenção de complicações associadas à amplificação dependente de anticorpos (ADE).

Outro alvo terapêutico promissor refere-se à inibição da protease viral NS2B/NS3, enzima essencial para o processamento das proteínas virais e replicação genômica. Ensaios *in vitro* demonstraram que determinados inibidores, especialmente aqueles que atuam em sítios ortostéricos e alostéricos da referida protease, foram capazes de reduzir em até 75% a replicação viral em linhagens celulares infectadas, com resultados consistentes para os sorotipos DENV-2 e DENV-3 (Starvaggi et al., 2024). Além de interferir diretamente na replicação, a inibição da NS2B/NS3 também pode atuar na modulação da resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro, dado o papel da enzima na evasão imune.

Por fim, no campo diagnóstico, houve progresso na tentativa de mitigar os frequentes resultados falso-positivos causados por reações cruzadas entre flavivírus, em especial dengue, Zika e chikungunya. Estratégias recentes voltadas à utilização de epítomos criptogênicos e anticorpos monoclonais altamente específicos têm demonstrado aumento na sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos e moleculares, reduzindo o intervalo de janela diagnóstica e permitindo intervenções clínicas mais precoces (Kok et al., 2023).

5 DISCUSSÃO

O enfrentamento da dengue exige uma abordagem multifatorial e integrada, dada a complexidade da infecção viral e os múltiplos desafios imunológicos envolvidos. A circulação simultânea de quatro sorotipos distintos do vírus e o fenômeno da amplificação dependente de anticorpos (ADE) contribuem de forma significativa para o agravamento dos quadros clínicos em infecções secundárias, aumentando o risco de formas graves da doença (Halstead, 2014). Nesse contexto, as vacinas tetravalentes em desenvolvimento buscam estimular respostas imunes equilibradas entre os sorotipos, embora a heterogeneidade na imunogenicidade observada entre diferentes populações e regiões continue sendo um entrave considerável à eficácia universal dessas formulações (Zappalà et al., 2024).

A vacina TAK-003 representa um avanço substancial, ao demonstrar eficácia expressiva mesmo em indivíduos sem exposição prévia ao vírus. Ainda assim, a implementação em larga escala enfrenta obstáculos logísticos, como a necessidade de múltiplas doses e a complexidade da produção e distribuição em áreas endêmicas. A experiência com a vacina CYD-TDV (Dengvaxia) reforça a importância da triagem sorológica prévia ao esquema vacinal, visto que sua administração em indivíduos soronegativos foi associada ao aumento de hospitalizações, o que levou à restrição de sua indicação por autoridades regulatórias (WHO, 2022).

No campo terapêutico, os avanços recentes incluem a introdução de agentes antivirais direcionados, como o anticorpo monoclonal JNJ-1802 e os inibidores da protease viral NS2B/NS3. Essas terapias apresentam potencial para interferir diretamente na replicação viral e prevenir a progressão para formas graves da doença, especialmente quando administradas nas fases iniciais da infecção. No entanto, sua eficácia clínica e segurança ainda necessitam de comprovação robusta por meio de ensaios de fase II e III, além de análises de custo-efetividade em cenários de alta endemicidade.

A acurácia diagnóstica permanece como um pilar fundamental para o manejo clínico adequado e a vigilância epidemiológica eficaz. O desenvolvimento de testes baseados em epítomos específicos e anticorpos monoclonais têm contribuído para mitigar as limitações dos métodos sorológicos tradicionais, notadamente os falsos positivos decorrentes da reação cruzada com outros flavivírus. Contudo, a implementação desses avanços em larga escala depende de investimentos

estruturais, treinamento de profissionais e políticas públicas consistentes.

Em síntese, a redução da carga global da dengue requer a combinação coordenada de estratégias: vacinação segura e abrangente, terapias antivirais eficazes, diagnóstico precoce e preciso, controle vetorial sustentado e melhorias no saneamento básico. A articulação dessas frentes, amparada por políticas de saúde baseadas em evidências, é essencial para conter a expansão da doença e mitigar seus impactos sobre a morbimortalidade populacional.

6 CONCLUSÃO

A dengue permanece como um dos principais desafios globais de saúde pública, impulsionada pela ampla circulação de seus quatro sorotipos, mudanças climáticas e fragilidades nos sistemas de controle vetorial. Os avanços recentes no desenvolvimento de vacinas tetravalentes, como a TAK-003, e de terapias antivirais específicas, como os inibidores da protease NS2B/NS3 e anticorpos monoclonais, representam progressos significativos, embora ainda enfrentam barreiras relacionadas à imunogenicidade, custo e acesso. Simultaneamente, o aprimoramento dos métodos diagnósticos, com o uso de epítomos criptogênicos e anticorpos altamente específicos, reforça a importância da detecção precoce e da resposta rápida aos surtos. Diante desse cenário, torna-se evidente que o enfrentamento eficaz da dengue exige uma abordagem integrada, que combine vacinação direcionada, terapias inovadoras, diagnóstico de alta acurácia, vigilância epidemiológica ativa e políticas públicas sustentadas de saneamento e controle vetorial.

7. REFERÊNCIAS

BISWAL, S. et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 21, p. 2009–2019, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903869>. Acesso em: 22 abr. 2025.

CENTRO EUROPEU DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS. *Panorama mundial da dengue*. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>. Acesso em: 3 abr. 2025.

DYNAMED. *Dengue*. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/dengue>. Acesso em: 3 abr. 2025.

GUZMÁN, M. G. et al. Dengue: uma ameaça global contínua. *Nature Reviews Microbiology*, v. 12, p. S7–S16, 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2460>. Acesso em: 3 abr. 2025.

HALSTEAD, S. B. Dengue vaccine development: global and Indian scenarios. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 84, p. S80–S86, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971219300402>. Acesso em: 3 abr. 2025.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*, v. 239, n. 4839, p. 476–481, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3277268/>. Acesso em: 22 abr. 2025.

HASAN, S. et al. Uma revisão sobre o desenvolvimento da vacina contra a dengue. *Vaccines*, v. 8, n. 1, p. 63, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/1/63>. Acesso em: 3 abr. 2025.

KATZELNICK, L. C. et al. Dengue: uma ameaça global crescente. *The Lancet*, v. 10169, p. 350–363, 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30260-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30260-1/fulltext). Acesso em: 3 abr. 2025.

KOK, B. H. et al. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Research*, v. 324, p. 199018, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.199018>. Acesso em: 22 abr. 2025.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). NIH-funded clinical trial will evaluate new dengue therapeutic. 2024. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-funded-clinical-trial-will-evaluate-new-dengue-therapeutic>. Acesso em: 22 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Dengue - situação global*. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>. Acesso em: 3 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Dengue and severe dengue*. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 22 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Weekly epidemiological record*, v. 97, n. 37, p. 457–476, 2022. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/359144>. Acesso em: 22 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Alerta epidemiológico: risco de surtos de dengue devido ao aumento das chuvas*. 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/sites/default/files/2025-02/2025-feb-7-phe-epi-alert-dengue-final2.pdf>. Acesso em: 3 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Dengue epidemiological situation in the Region of the Americas – Epidemiological Week 13, 2025*. 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/dengue-epidemiological-situation-region-americas-epidemiological-week-13-2025>. Acesso em: 22 abr. 2025.

SCREATON, G. et al. Progresso em direção a uma vacina contra dengue. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 6, p. 637–639, 2015. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00010-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00010-5/fulltext). Acesso em: 3 abr. 2025.

SHARMA, K. et al. Dengue virus: etiologia, epidemiologia, patobiologia e opções de controle da doença. *Pathology - Research and Practice*, v. 245, p. 154162, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156713482400162X>. Acesso em: 3 abr. 2025.

STARVAGGI, J. et al. The inhibition of NS2B/NS3 protease: a new therapeutic opportunity to treat dengue and Zika virus infection. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 8, p. 4376, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4376>. Acesso em: 22 abr. 2025.

TAYAL, B.; KABRA, S. K.; LODHA, R. Management of dengue: an updated review. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 90, n. 2, p. 168–177, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8>. Acesso em: 22 abr. 2025.

THOMAS, S. J. et al. Desenvolvimento de vacinas contra dengue. *ResearchGate*, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326154508_Development_of_dengue_vaccines. Acesso em: 3 abr. 2025.

WILDER-SMITH, A. et al. Situação atual do desenvolvimento de vacinas contra dengue. *Journal of Clinical Virology*, v. 105419, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590136224001773>. Acesso em: 3 abr. 2025.

ZAPPALÀ, M. et al. Advances in dengue therapeutics: focus on NS3 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 4, p. 3001, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/4/3001>. Acesso em: 22 abr. 2025.