



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES
SCS, Quadra 04, Ed. Principal, 4º andar,
Brasília/DF, CEP 70.304-000
Tel.: (61) 3213.8297

Critérios para orientar o processo de decisão para introdução da vacina contra dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI)

Relatório do Grupo de Trabalho do Ministério da Saúde

I –INTRODUÇÃO

O PNI vem obtendo um conjunto de conquistas nos seus 43 anos de existência, concretizadas na erradicação da circulação autóctone do vírus selvagem da poliomielite, eliminação da circulação dos vírus autóctone da rubéola, drástica diminuição da incidência das principais doenças imunopreveníveis como sarampo, difteria, tétano, coqueluche e diarreia por rotavírus e, mais recentemente, das meningites e pneumonias. A credibilidade das ações desenvolvidas sob a Coordenação deste Programa como uma das principais e mais relevantes intervenções em Saúde Pública é uma realidade. Muito respeitado pela sociedade brasileira e no plano internacional, o PNI do Brasil é um exemplo para vários países. Tal como ocorre nos países desenvolvidos, o Calendário Nacional de Vacinação do Brasil contempla não só as crianças, mas também adolescentes, adultos, idosos, gestantes e povos indígenas. Anualmente, o PNI distribui em torno de 300 milhões de doses de 44 diferentes imunobiológicos (entre vacinas, soros e imunoglobulinas).

Atualmente, as vacinas passaram a ter um alto valor agregado, em função dos avanços tecnológicos decorridos dos processos de produção, diferentemente daquelas que foram introduzidas nos primeiros calendários vacinais, que tinham custos mais acessíveis. Assim, para definir se uma nova vacina deve ser incorporada ao PNI considera-se não somente o impacto na morbimortalidade da doença, como também seu custo efetividade, ou seja, se produz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dias de trabalho/estudo perdidos pelo paciente e ou seus familiares e sobrevida). Para isso, o PNI tem se fundamentado nos resultados de estudos de custo efetividade, um importante método utilizado para avaliar se a incorporação de uma nova vacina no calendário traz maiores ou menores efeitos positivos para a saúde, em relação a outro tipo de intervenção já utilizado pelos serviços de saúde. Este é o método mais empregado para ajudar os gestores na tomada de decisão, por permitir comparar os custos e a efetividade de uma ou mais intervenções, e a pertinência da substituição e/ou adição de uma nova tecnologia. Portanto, a incorporação de um imunobiológico ao Calendário Nacional de Vacinação é precedida da avaliação da relação entre o custo da utilização para todas as pessoas a serem contempladas nas ações de vacinação e o real impacto desta ação no comportamento epidemiológico da doença. Desde 2006, a partir da introdução da vacina rotavírus, todas as outras vacinas incluídas no PNI, foram precedidas deste tipo de estudo: pneumocócica 10 valente, meningocócica C, varicela, hepatite A, dTpa para gestantes e HPV.

A tomada de decisão de introdução de novas vacinas ainda é subsidiada por discussões realizadas pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações - CTAI (Portaria Ministerial nº 232 de 25/11/2012). Instituído desde 1991, este Comitê se constitui em fórum permanente de assessoramento à Secretaria de Vigilância em Saúde, sobre aspectos técnicos e científicos, referentes às ações do PNI nas questões de imunizações. O Comitê é integrado por representação de várias instituições ou organizações reconhecidas nacional e internacionalmente por sua atuação em áreas que se vinculam direta ou indiretamente às imunizações, tais como a Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm; Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI; Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP; Sociedade Brasileira de Imunologia - SBI; Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo; Organização Pan-Americana da Saúde – Opas; Associação Brasileira de Saúde Coletiva – Abrasco; Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – SBMT; Conselho Federal de Enfermagem – Cofen; Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde – Conasems. Esse Comitê analisa os dados de morbimortalidade, resultados dos estudos de custo efetividade, aspectos imunológicos da vacina, dentre outros. Ao emitir parecer positivo, as esferas de decisão do Ministério da Saúde (Ministro da Saúde e Secretários de Vigilância e de Ciência e Tecnologia) avaliam o parecer e recomendam a análise da incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Aliado a isto, do ponto de vista legal, é necessário atender aos mecanismos de incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos no SUS instituídos por meio da Lei nº 12.401/2011. Esta Lei define fluxos, responsabilidades e critérios de análise dos pleitos de incorporação e atribuiu a responsabilidade de deliberação ao Ministério da Saúde, assessorado pela CONITEC.

Este Relatório foi elaborado pelo Grupo de Trabalho, constituído pelo Ministério da Saúde, que tem como objetivos analisar a situação da Dengue no país, avaliar os estudos de eficácia e segurança das vacinas contra esta doença e orientar o processo de decisão sobre pertinência e a definição de critérios para uso de vacina contra dengue na população brasileira.

II–SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA DENGUE NO BRASIL

A dengue é uma arbovirose transmitida por vetores do gênero *Aedes*. Seu agente etiológico é um vírus RNA do gênero *Flavivirus* que pertence à família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos distintos (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4) que podem causar desde infecções assintomáticas até formas mais graves, levando eventualmente ao óbito. O número estimado de pessoas que vive em países endêmicos é de 3,6 bilhões. Anualmente, o número de casos de dengue aproxima-se dos 100 milhões.

Esta doença infecciosa sistêmica apresenta amplo espectro clínico, na qual a maioria dos pacientes se recupera após um quadro autolimitado. Apenas uma pequena parcela evolui para a forma grave da doença, caracterizada principalmente por extravasamento plasmático (com ou sem hemorragia). A reidratação intravenosa é a terapia de escolha, podendo essa intervenção reduzir a taxa de letalidade para menos de 1% dos casos graves.

As atuais medidas de controle e prevenção para a transmissão da dengue estão centradas no combate ao vetor, o que é de suma importância por também contribuir para o controle de outras doenças transmitidas por esse mesmo vetor. Apesar da subnotificação dos casos, a doença vem apresentando crescimento em todo o mundo. Por apresentar um padrão

epidemiológico de hiperendemicidade determinado pela circulação dos múltiplos sorotipos, a dengue tem acarretado impacto negativo na saúde humana e na economia dos países. Neste contexto, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra os quatro sorotipos do vírus da dengue configura-se cada vez mais como avanço necessário para ampliar as medidas efetivas relacionadas ao controle da doença.

No Brasil, a primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu em 1981-1982, na cidade de Boa Vista/RR e foi ocasionada pelos sorotipos 1 e 4. A partir de 1986 ocorreram epidemias que atingiram a região metropolitana do estado do Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste. Desde então, a dengue vem ocorrendo no Brasil de forma continuada, intercalando-se com a ocorrência de epidemias geralmente associadas à introdução/recirculação de seus diferentes sorotipos.

O padrão epidemiológico da dengue no nosso país tem variado ao longo dos anos. Entre as principais alterações observadas, destacam-se o maior número de casos graves e hospitalizações, em especial de pessoas em idades extremas (crianças e idosos) e o agravamento do processo de interiorização da transmissão, havendo registro de casos em municípios de diferentes portes populacionais. A recente dinâmica de circulação do vírus caracteriza-se pela alternância no predomínio dos seus diferentes sorotipos virais. Em 2009, observou-se uma maior circulação do DENV2 sendo em seguida substituído em 2010 pelo sorotipo DENV1. Em 2013, observou-se a circulação predominante de DENV4 e DENV1, e em 2015, novamente, pelo DENV1. No país a dengue possui um padrão sazonal de ocorrência, com risco de epidemias entre os meses de outubro a maio. A susceptibilidade ao vírus da dengue é universal. No entanto, fatores de risco individuais como idade, etnia, presença de comorbidades e infecção secundária podem determinar a gravidade da doença.

O *Aedes aegypti* é o único vetor transmissor da dengue em nosso país, estando amplamente presente em 4.534 municípios. O *Aedes albopictus*, importante vetor da dengue na Ásia, está presente em 3.285 municípios, no entanto, não existem evidências de seu envolvimento na transmissão da doença em nosso território.

Os condicionantes da expansão da dengue no Brasil, assim como nas Américas, referem-se em grande parte ao modelo de desenvolvimento econômico implementado na região, caracterizado pelo crescimento desordenado dos centros urbanos com importantes lacunas no setor de infraestrutura, tais como dificuldades para garantir o abastecimento regular e contínuo de água e a coleta e o destino adequado dos resíduos sólidos. Ressalta-se que mais de 80% da população do país está concentrada na área urbana. Outros fatores, como a acelerada expansão da indústria de materiais não biodegradáveis, além de condições climáticas favoráveis, conduzem a um cenário que dificulta a proposição de ações visando à erradicação do vetor transmissor.

Vale destacar que as iniciativas de controle do *A. aegypti* existentes e outras ainda em caráter experimental (p.ex., bactéria *Wolbachia*) que interessam a outras arboviroses, além da dengue, continuarão sendo altamente relevantes, mesmo depois do licenciamento de vacinas contra a dengue.

III - VACINAS CONTRA O DENGUE: SÍNTESE DO ESTADO DA ARTE

As atividades de prevenção e controle da dengue têm sido baseadas nas estratégias focadas no combate ao *Aedes (aegypti e albopictus)* desde a reintrodução da doença no país, em meados da década de 1980. Atualmente, o controle destes mosquitos tem sido mais intenso ainda devido à recente introdução no Brasil dos arbovírus zika (ZIKV) e Chikungunya (CHIKV).

Nesse contexto, a real perspectiva de desenvolvimento de vacinas contra a dengue que possam vir a contribuir para a sua prevenção levou o PNI, juntamente com o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), a criar um Grupo de Trabalho composto por membros do Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Dengue, CTAI, técnicos da CGPNI e da

CGPNCD (lista anexa), com o objetivo de definir os principais estudos que deveriam ser realizados, visando ampliar o conhecimento sobre o atual quadro epidemiológico do dengue no país, acompanhar os resultados dos estudos clínicos das vacinas candidatas que vêm sendo publicados e definir critérios, embasados cientificamente e que considerem a factibilidade operacional para subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde quanto à pertinência de introdução de vacina contra dengue no Calendário Nacional de Vacinação no momento apropriado.

Nesse sentido, esse Grupo de Trabalho avaliou o estágio de desenvolvimento das vacinas candidatas contra os quatro sorotipos do vírus da dengue, de diferentes laboratórios produtores, que se encontram em ensaios clínicos de fase I, II ou III (Quadro 1). É importante aqui destacar que qualquer produto, inclusive vacinas, só pode ser utilizado em seres humanos após a conclusão destes estudos, os quais investigam efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos (e outros efeitos), segurança, eventos adversos, (reações locais e sistêmicas) e eficácia (proteção contra a doença-alvo). Na atualidade, considera-se que os ensaios clínicos conduzidos sob condições controladas representam os “melhores cenários” à proteção de indivíduos e populações e, assim, estas investigações são obrigatoriamente requeridas antes do licenciamento de qualquer produto para uso em seres humanos. É fundamental que todos os passos sejam devidamente seguidos para que haja garantia de que ao final do processo só serão licenciados produtos seguros e eficazes que não tragam prejuízos para a saúde de indivíduos ou populações.

Como se pode observar no Quadro 1, as abordagens tecnológicas que vêm sendo conduzidas para o desenvolvimento das vacinas contra dengue têm sido por meio de atenuação e quimera viral, sempre incluindo os quatro sorotipos do vírus (Quadro 1).

Quadro 1: VACINAS DENGUE SEGUNDO LABORATÓRIO PRODUTOR E FASE DE DESENVOLVIMENTO, DEZEMBRO 2015.

Laboratório produtor	Vacina Dengue (composição)	Esquema vacinal	Estudos clínicos	Descritivo dos estudos
GSK/WRAIR/ Fiocruz	Vírus inativados e purificados.	Duas doses com intervalo de 30 dias.	Fase I – coorte pediátrica iniciada em Fortaleza, Manaus, Salvador, Campinas (SP) e Campo Grande (MS) e Rio de Janeiro (parceria com a Fiocruz).	Cada dose contém 1 µg de antígeno viral purificado, com adjuvante (alumínio). Realizado ensaio de “prova de conceito”, fase 1, com 20 voluntários humanos, de uma formulação monovalente (DENV1 + alumínio), no qual não se observaram eventos adversos graves ou inesperados. Ensaios em fase 1 de formulação tetravalente, em dois sítios, EUA (área não endêmica) e Porto Rico (área endêmica), com 100 voluntários cada, em andamento. Demonstrada intensa indução de anticorpos, contra os quatro sorotipos, tanto em indivíduos sem imunidade prévia quanto naqueles com imunidade anterior, após 2 doses, com intervalo de um mês entre elas. Estudos epidemiológicos (coortes): coorte pediátrica, com base em escolas, iniciada em Fortaleza; e outra com base domiciliar em Salvador, Rio de Janeiro e Manaus, em parceria com a FIOCRUZ.
MERCK (HAWAII, Biotech)	Vacina recombinante de subunidades, desenvolvida a partir de uma proteína do envelope do vírus (DEN-80E). Adjuvante Iscomatrix(saponina+colesterol+fosfolipídio).	Três doses com intervalo de 30 dias	Fase I em andamento	Criado um sistema de expressão da proteína em células de Drosophila. Proteína recombinante do envelope com a configuração da proteína dos vírus “selvagens”. Realizado ensaio em fase 1 em 20 voluntários, com formulação monovalente (DENV1), com três doses, um mês de intervalo entre elas. Demonstrada segurança da vacina. A maioria dos EA foram leves e temporários. Imunogenicidade entre 80% e 100%. Com a compra da empresa que a desenvolveu pela Merck, decidiu-se realizar nova fase pré-clínica em PNH, usando o adjuvante desenvolvido pela Merck, o Iscomatrix (saponina + colesterol + fosfolipídio). Ensaio em fase 1 de formulação tetravalente em execução na Austrália, em voluntários jovens, saudáveis, sem imunidade prévia para flavivírus, com adjuvante e escalonamento de dosagem. 3 doses (intervalos mensais), e três dosagens (alta, média e baixa).
TAKEDA PHARMACE UTICALS (DenVax)	Vírus vivos atenuados, base DENV2, DENV1+DENV3+DENV4 quiméricos; Formulação tetravalente	Duas doses com intervalo de 90 dias	Dois ensaios em andamento: ○ Fase Ib em andamento – EUA - com o objetivo de aprimorar a resposta ao DENV4. Em 3	Vacina viva atenuada construída com a base do vírus DENV2 atenuado por 53 passagens em cultura de células. Mutações que conferem atenuação identificadas, nos genes NS1, NS3 e na 5' UTR. Vacinas quiméricas DENV1, DENV3 e DENV4 construídas pela transferência dos genes prM e E desses vírus ao DENV2 atenuado. Ensaio em Fase 1 realizado na Colômbia, com n=96, em duas dosagens, “baixa” e “alta”, em duas doses (0 e 90 dias), e com

			<p>sítios nos EUA, usando duas doses com 90 dias de intervalo, ou duas doses no mesmo dia, em cada um dos braços do voluntário.</p> <p>Fase II em andamento – Porto Rico, Tailândia, Singapura, Colômbia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Início dos ensaios em fase 3 programado para 2016. 	<p>diferentes vias de administração (SC e ID). Demonstrada segurança da vacina. Ocorrência de EA locais, de curta duração. Formulação de “alta” dosagem induziu a títulos de anticorpos mais altos. Títulos mais baixos para o DENV4. Com a administração ID, títulos mais balanceados entre os sorotipos. Com a dosagem “alta”: (SC) 58% de soroconversão para os 4 sorotipos, e com a (ID) 71%. Dois ensaios em andamento: (a) Fase 1b – com o objetivo de aprimorar a resposta ao DENV4. Em 3 sítios nos EUA, usando duas doses com 90 dias de intervalo, ou duas doses no mesmo dia, em cada um dos braços do voluntário; (b) Fase 2 – com escalonamento de idade, 4 grupos etários (21 – 45), (12 -20), (6 -11) e (1,5 – 5), em Porto Rico, Colômbia, Tailândia e Singapura. Iniciado em Novembro de 2011, em PR, e posteriormente nos outros países. Recrutamento concluído. Em fase de acompanhamento. Início dos ensaios em fase 3 programado para 2016.</p>
NIH/Instituto Butantan	Vírus vivos atenuados, Formulação tetravalente	Monodose	<p>Fase II concluída –alta indução anticorpos, exantema como evento adverso.</p> <p>Fase III – protocolo autorizado pela ANVISA.</p>	<p>A vacina é uma monodose de vírus vivo atenuado, a exemplo da vacina contra febre amarela e outros flavivirus. Trata-se de vacina injetável (subcutânea), simulando a via de aquisição do vírus, e que se pretende que seja de baixo custo. Os 4 (quatro) vírus da dengue – DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4 - foram testados primeiramente de forma isolada.</p> <p>Os Ensaios Clínicos Fase I foram realizados nos Estados Unidos com vacinas monovalentes para cada um dos sorotipos virais, contando com aproximadamente 700 candidatos saudáveis e todos flavivirus negativos. Nessa etapa, as vacinas mostraram-se seguras e fortemente imunogênicas.</p> <p>Ainda em relação aos Ensaios Fase I, no que se refere à formulação tetravalente para os 4 sorotipos do vírus da dengue, também realizada nesses adultos, esta demonstrou, após 3 (três) meses, resposta tetravalente de aproximadamente 74%. O efeito adverso que mereceu destaque nessa fase foi o exantema máculopapular assintomático, presente em cerca de 50% dos vacinados. O seu surgimento foi fortemente preditivo de resposta imune tetravalente.</p> <p>As conclusões dos Estudos Fase I foram que a vacina tetravalente monodose para dengue se mostrou segura, com baixos níveis virêmicos, tanto em indivíduos flavivirus positivo como em indivíduos flavivirus negativo e com o mínimo de booster (memória imunológica). Sendo assim, a 1ª Etapa da fase II inclui o total de 50 (cinquenta) voluntários sem contato prévio com o vírus de dengue, escolhidos aleatoriamente (randomizados), onde 20 (vinte) voluntários foram vacinados com a formulação líquida da vacina desenvolvida originalmente pelo NIH (com estabilidade de apenas 4 horas de refrigeração), outros 20 voluntários com uma versão liofilizada desenvolvida</p>

				<p>pelo Butantan (com maior estabilidade e validade) e outros 10 (dez) voluntários com o placebo. Os voluntários da 1ª etapa receberam 2 (duas) doses de vacina (líquida, liofilizada ou placebo) em um intervalo de 6 (seis) meses.</p> <p>Já a 2ª etapa dos Ensaio Clínicos Fase II conta com a participação de mais 250 voluntários, da mesma faixa etária dos participantes da 1ª etapa, sendo que uma parte deles (200 participantes) já teve contato com o vírus da dengue anteriormente e a outra parte (50 participantes) ainda não teve contato prévio com a dengue.</p> <p>Nessa 2ª etapa, dos 200 participantes com exposição prévia, 150 receberão a formulação liofilizada do Butantan e outros 50 receberão placebo. Daqueles 50 participantes sem exposição prévia, 40 receberão a formulação liofilizada do Butantan e 10 receberão placebo.</p> <p>Ao final das 1ª e 2ª etapas, 20 (vinte) voluntários terão recebido a formulação líquida, 210 (duzentos e dez) terão recebido a formulação liofilizada e 70 (setenta) terão recebido placebo, totalizando os 300 voluntários dos Estudos Clínicos fase II.</p> <p>Todos os participantes dessa etapa serão acompanhados por um período de 5 (cinco) anos para que seja feita uma avaliação contínua da segurança, além da imunogenicidade e da ocorrência de casos de dengue entre eles.</p> <p>No fim de abril deste ano, os pesquisadores do instituto submeteram à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o protocolo dos Ensaio Clínicos Fase III da vacina, com o intuito de conseguir obter mais rapidamente a autorização para iniciar essa última etapa, em que deve ser demonstrado que a vacina é eficaz para combater a dengue. Será um estudo randomizado, controlado com placebo para avaliação da eficácia e segurança da vacina viva atenuada contra os 4 sorotipos de dengue do Instituto Butantan, considerando o resultado das etapas anteriores. Em 11 de dezembro de 2015 foi aprovado pela Anvisa o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)</p> <p>O desenho desse estudo envolverá 17.000 (dezesete mil) voluntários, distribuídos em 3 (três) grupos etários: (a) 2 a 6 anos; (b) 7 a 17 anos e (c) 18 a 59 anos. A duração dos estudos nessa fase dependerá desse contingente de voluntários e de questões epidemiológicas favoráveis, como a circulação dos 4 (quatro) sorotipos virais, durante o período de realização dos testes. Esses ensaios serão realizados em centros de pesquisa e/ou unidades básicas de saúde e/ou hospitais distribuídos em diversas regiões do país. Os locais de estudo atuarão de forma integrada, permitindo o acompanhamento dos participantes e a obtenção de dados conforme protocolo.</p>
--	--	--	--	---

<p>SANOFI PASTEUR (CYD-TDV)</p>	<p>Vírus vivos atenuados, base vírus Febre Amarela, DENV1, DENV2, DENV3, DENV4 quiméricos.</p>	<p>Três doses intervalos 6 meses (0-6-12)</p>	<p>Fase III concluída. Registro aprovado pela Anvisa em dezembro de 2016.</p>	<p>Vacina de vírus atenuados quiméricos construída com base no vírus vacinal contra a febre amarela 17 D, no qual foram inseridos genes para as proteínas da pré-membrana (prM) e do envelope (E) dos quatro vírus da dengue.</p> <p>A vacina tetravalente desenvolvida pela Sanofi Pasteur (CYD-TDV) encontra-se em estágio mais avançado, com publicação de estudos clínicos de Fase III (referências). No momento, aguardando liberação da Anvisa para seu uso, após registro.</p> <p>Os estudos recentemente publicados tinham como objetivos primários garantir segurança e eficácia na prevenção da doença sintomática e laboratorialmente comprovada até um ano após a finalização do esquema vacinal de três doses administradas com intervalo de 6 meses. Objetivos adicionais incluíram avaliar a reatogenicidade e imunogenicidade. Foram realizados dois ensaios em fase 3:</p> <p>O primeiro na Ásia, realizado entre junho e dezembro de 2011, em centros da Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia e Vietnã, envolvendo 10.275 crianças entre 2 e 14 anos de idade (6.851 vacinadas e 3.424 no grupo controle).</p> <p>O segundo na América Latina, realizado entre junho de 2011 a março de 2012, em centros do Brasil, Colômbia, Honduras, México e Porto Rico. A população de estudo consistiu de 20.869 crianças entre 9 e 16 anos de idade (13.920 vacinadas e 6.949 no grupo controle).</p> <p>O protocolo dos estudos também incluiu o seguimento de base hospitalar por período de quatro anos, atualmente em andamento.</p> <p>Os resultados destes estudos indicam que a eficácia da vacina, para crianças que completaram totalmente o protocolo instituído, foi de 56,5% (IC95%, 43,8-66,4%) na Ásia e 60,8% (IC95%, 52,0-68,0) na América Latina. A eficácia para crianças com protocolo incompleto, isto é, receberam pelo menos uma dose da vacina foi de 54,8% (IC95%, 46,8-61,7) e 64,7% (IC95%, 58,7 – 69,8%), respectivamente para o estudo da Ásia e da América Latina. Destaque-se que 98% das crianças envolvidas no estudo da Ásia e 95% no estudo da América Latina completaram o protocolo. A eficácia por sorotipo e faixa etária encontra-se nas figuras 1 a 4 (em anexo).</p> <p>Avaliação de eficácia contra dengue hemorrágica indica 80% (IC95% 52,7 – 92,4) para vacinados na Ásia e 95,0% (IC95%, 64,9 – 99,9) para América Latina. Para dengue severa os resultados foram 70% (IC95% 35,7 – 86,6) e 95,5% (IC95% 68,8 – 99,9), respectivamente para Ásia e América Latina.</p> <p>A proteção para hospitalizações foi registrada nas publicações como 67,2% (IC95%, 50,3 – 78,6%) 80,3% (IC95% 64,7 – 89,5).</p> <p>Ambos estudos avaliaram reatogenicidade e imunogenicidade em subgrupo</p>
---	--	---	---	--

			<p>de vacinados e não vacinados, indicando que 68% das crianças da Ásia e 79,4% das crianças da América Latina apresentavam anticorpos preexistentes para um ou mais sorotipos do vírus dengue. A eficácia na população de estudo com anticorpos preexistentes foi maior (figuras 3 e 4, em anexo).</p> <p>Os eventos adversos relatados não foram expressivos (menores de 1% dentre os vacinados), similar aos eventos no grupo controle e com recuperação total. Não houve registro de reações anafiláticas severas nem casos de doença viscerotrópica nos estudos. Os óbitos registrados no período dos estudos não foram relacionados às vacinas.</p> <p>Publicação deste ano sobre acompanhamento das crianças e adolescentes envolvidos nos estudos anteriores (Asia e América Latina) nos 25 meses subsequentes ao encerramento da vacinação (ou seja terceiro ano de acompanhamento) aponta que o risco de hospitalização foi menor no grupo vacinado de crianças entre 2 e 16 anos. No entanto, um inexplicável maior incidência de hospitalização foi identificada em menores de 9 anos, necessitando de cuidadoso monitoramento a longo prazo.</p>
--	--	--	---

IV – CONSIDERAÇÕES SOBRE AS CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA DE DENGUE

É consenso na comunidade científica e entre organizações governamentais e não governamentais da área de saúde que a vacina ideal contra dengue deverá proteger simultaneamente contra os quatro sorotipos, conferir imunidade em dose única, ter eficácia de longa duração e não produzir efeitos adversos graves. Mesmo entendendo que no atual estágio de desenvolvimento dos imunobiológicos contra dengue nenhum produto apresenta, ou ainda não investigou todas estas características, o Grupo de Trabalho elegeu estes quatro parâmetros como diretrizes para a análise das atuais vacinas candidatas. Inicialmente, foram analisadas informações sobre as principais características das vacinas contra dengue que já se encontram em estágio de desenvolvimento clínico, cujos resultados já estão disponíveis na literatura científica, conforme sumarizadas no Quadro 1.

Desta forma, apresenta-se a seguir informações, questões e comentários acerca de características técnicas emanados das discussões no Grupo de Trabalho à luz das características e resultados dos estudos clínicos da Vacina CYD-TDV (Laboratório SanofiPasteur), por se encontrar em estágio mais avançado de desenvolvimento e ser a única licenciada junto à ANVISA para comercialização no Brasil.

Características Técnicas

a) Apresentação e Posologia - A vacina CYD-TDV está recomendada pelo fabricante para uso em população de 9 a 45 anos, em três doses (0 - 6 - 12 meses) e apresentada em frascos de cinco doses, que deve ser utilizada em até 6 horas após o frasco ter sido aberto. Não há estudos publicados sobre: utilização em concomitância com outros imunógenos; possibilidade do uso em pessoas portadoras de comorbidades, e uso em gestantes. Assim, maiores detalhes sobre recomendações e contra indicações só serão obtidos após publicação da bula do produto.

b) Duração da Proteção – a duração da proteção de uma vacina contra infecções pelo vírus da dengue representa um atributo essencial para o seu controle, em função do comportamento sazonal que esta doença apresenta em consequência da maior proliferação do vetor no primeiro semestre de cada ano, em grande parte do país. Com relação a CYD-TDV, ainda não se conhece quanto tempo a proteção se mantém, estando em desenvolvimento estudos de acompanhamento das crianças vacinadas na Ásia e América Latina. Adicione-se o fato de que estudos pós-licenciamento serão necessários.

c) Reatogenicidade – os estudos clínicos publicados mostraram que a Vacina CYD-TDV tem baixa reatogenicidade.

d) Indução de resposta imunológica para todos os sorotipos – a vacina apresentou excelente imunogenicidade para os quatro sorotipos, independentemente de sexo ou idade e a soropositividade, após a 3ª dose, que foi mantida satisfatoriamente durante pelo menos para o período de um ano.

e) Segurança a médio e longo prazo – a ocorrência do fenômeno de *antibody enhancement/ADE*, devido a presença de anticorpos IgG em baixa concentração ou não protetores produzidos pela vacina, quando da ocorrência de infecção pelo vírus selvagem do dengue, é uma possibilidade que tem sido aventada pela comunidade científica. Portanto, não se tem conhecimento se o uso de vacina poderia aumentar o risco de ocorrência de dengue hemorrágica ou invés de diminuir. O aumento de risco de hospitalizações em crianças de 2 a 5 anos, dois anos após a vacinação com CYD-TDV, no estudo da Ásia (WHO, 2015), é uma grande preocupação para a Saúde Pública. Ao que tudo indica, visando minimizar este problema o Laboratório produtor da vacina passou a só indicar seu uso a partir dos nove anos de idade.

f) Eficácia para os sorotipos - os estudos realizados até o presente momento demonstraram um acentuado conflito entre os resultados de imunogenicidade e a proteção contra a doença. Estudo de meta-análise no qual avaliou os resultados de sete estudos, a eficácia vacinal foi de apenas 55% [IC_{95%} (15% - 80%)] para a prevenção de infecções sintomáticas. Além disso, a eficácia foi mais baixa em crianças e indivíduos soronegativos para dengue antes da vacinação. Houve evidências de proteção contra hospitalizações por dengue comprovada virologicamente [67,2% (IC_{95%} (50,3 - 78,6))] e dengue hemorrágica [80,3% (IC 95%; (0,02 - 0,82)]. Por sua vez, a eficácia por sorotipo para casos graves e síndromes hemorrágicas foi inconclusiva, dado o limitado número de casos incluídos nos estudos. Para hospitalizações, foi demonstrada proteção, – com intervalo de confiança 95% próximo a zero, exceto para DENV2 no estudo da Ásia.

O conflito entre imunogenicidade e eficácia clínica é uma questão crítica e está sendo objeto de muitas análises. Entre os possíveis fatores de explicação estão incluídos o tipo de célula utilizada nos Testes de Neutralização, o ponto de corte para soropositividade ou variações intratípicas dos vírus de dengue, causando um *mismatch* (desencontro) entre os vírus vacinais e os vírus circulantes. Os anticorpos não protetores induzidos pela vacina podem, teoricamente, contribuir para ocorrência de *antibodyenhancement*, e infecções graves por dengue em pessoas vacinadas.

Considerações sobre Questões Operacionais

A inclusão de um novo imunógeno no PNI depende primordialmente das características técnico-científicas do produto e do custo-benefício. Contudo, não se pode desconsiderar as questões administrativas operacionais tais como disponibilidade de recursos orçamentários e financeiros, infra-estrutura da rede de serviços de saúde disponível que em última instância são os responsáveis pela condução dos procedimentos necessários para garantir boas práticas e alcance da cobertura vacinal definida na(s) população(ões) alvo que, por sua vez, é determinada em acordo com a

epidemiologia da doença e objetivo a ser alcançado com esta ação de Saúde Pública. Desse modo as questões operacionais têm que ser analisadas desde início do processo de decisão de introdução de uma nova vacina no PNI, razão pela qual os aspectos mais relevantes estão postos a seguir, no propósito de subsidiar a tomada de decisão.

a. **Planejamento da aquisição do produto:** a apresentação, enfrascagem e estabilidade precisam ser compatíveis com o uso do imunobiológico, especialmente em grande escala. Neste planejamento, a logística de distribuição, espaço para armazenamento, composição de equipes de profissionais, quantitativo de vacinas a ser adquirida, incluindo perdas técnicas e físicas¹ e as jornadas de trabalho deverão ser calculadas no início da introdução de uma nova vacina no PNI. Como a apresentação da CYD-TDV é em frascos de cinco doses a ser utilizados até seis horas após sua abertura, torna-se importante quantificar as possíveis perdas oriundas deste tipo de embalagem que gira em torno de 50%, quando realizadas nas ações de rotina das salas de vacina. Observar e planejar a manutenção de estoques estratégicos, em torno de 40%, para garantir sustentabilidade da ação. Assim, para se vacinar 100 indivíduos, deve-se adquirir 190 doses de vacinas, ao se iniciar a distribuição da vacina aos serviços de saúde.

b. **Estratégia de vacinação:** para que haja uma menor perda de vacinas, a melhor estratégia a ser adotada para uso de um imunobiológico com esta característica seria a vacinação da população sob a forma de campanha, o que exigirá um esforço adicional dos serviços de saúde, pois haveria necessidade de realização de duas campanhas anuais específicas para dengue, em populações diferentes, em virtude de o esquema ser 0 – 6 – 12 meses. Exemplo: se no primeiro ano for vacinar a população de 14 a 16 anos, teria que haver duas campanhas, para aplicar a primeira e segunda dose. No ano seguinte, teria que convocar essa população para receber a 3ª dose, junto com a 1ª dose da população de 12 a 14 anos. Segue abaixo, o atual calendário das campanhas de vacinação do PNI. Como pode ser observado, incluir mais duas campanhas anuais tornará muito mais complexa a realização dessa estratégia de vacinação que já vem sendo adotada para diferentes vacinas do Calendário Nacional de Vacinação.

Mês	Campanha de vacinação
Março	HPV
Abril e maio	Influenza
Junho	Atualização da caderneta de vacinação
Agosto	Poliomielite
Setembro	HPV

¹ A perda técnica é considerada uma perda justificável, pois ocorre devido à abertura de um frasco multidoses em que ocorre o vencimento do prazo de uso da vacina após o frasco aberto, por não haver pessoas suficientes a serem vacinadas. Para a perda física são consideradas as quebras de frasco, erros de manipulação, problemas com a rede de frio, prazos de validade vencidos.

Observe-se que o uso concomitante com outros imunobiológicos é muito desejável considerando que a faixa etária alvo para a qual a CYD-TDV foi liberada (9 a 45 anos), tendo em vista que este grupo populacional já dispõe de calendário de vacinação específico, com a inclusão de diferentes vacinas. Contudo, ainda não existem estudos publicados que demonstrem não haver interferência do uso da CYD-TDV com outras já existentes, ou seja, que indique o seu uso concomitante com outras vacinas, seja nas ações de rotina ou em campanhas. Portanto, até o presente momento, não se pode lançar mão de estratégias que incluam a aplicação de outras vacinas em uma mesma oportunidade, pois ocasionará grande sobrecarga de trabalho para os profissionais da área de imunização e, conseqüentemente, a necessidade de contratação de pessoal.

c. **Capacitação de recursos humanos:** destaca-se que as ações de vacinação se concretizam a partir da Unidade de Saúde sob coordenação da esfera gestora municipal, com apoio, suporte e cooperação das esferas estadual e nacional. A implantação de uma de nova vacina exige a qualificação das equipes de coordenação e execução, previsão de monitoramento e atendimento a eventos adversos e acompanhamento da homogeneidade de cobertura vacinal. O custeio destas atividades não pode estar alijado da programação.

d. **Rede de frio:** atualmente a rede de frio do Brasil encontra-se no limite da sua capacidade instalada. Em 2011, o MS realizou o diagnóstico das redes de frio estadual, capitais e de 307 regionais, cujo resultado evidenciou a necessidade premente de investimento para sua reestruturação. O MS tem apoiado as Unidades Federadas nessa adequação, o que permitiu a inclusão de novas vacinas em um curto espaço de tempo (poliomielite inativada, pneumocócica 10 valente, meningite C conjugada, hepatite A, dTpa para gestantes, varicela, HPV, ampliação da oferta da vacina de influenza para, além dos indivíduos com 60 anos ou mais de idade, para crianças de seis meses a menores de cinco anos, gestantes, puérperas, trabalhadores de saúde, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional. No entanto, os recursos financeiros ainda não foram suficientes para a total readequação dessa rede e qualquer introdução de uma nova vacina deverá ser realizada com a garantia de importantes investimentos na rede de frio das três esferas de governo. Cumpre destacar que condições inadequadas de armazenamento do insumo na rede de frio podem ter conseqüências graves, como perda da potência de todas as vacinas armazenadas, diminuindo ou anulando eficácia dos produtos, o que poderá reduzir a imunidade da população e implicar que doenças erradicadas, eliminadas ou com baixa incidência voltem a recrudescer no país, comprometendo os avanços conquistados pelo PNI nos últimos 43 anos.

e. **Monitoramento de eventos adversos:** para introdução de uma nova vacina no PNI, também são considerados os padrões internacionais de qualidade e segurança. Qualquer vacina pode induzir a reações adversas e este aspecto deve ser incluído na avaliação do seu impacto global. Como referido, a segurança de uma nova vacina é avaliada por meio de ensaios clínicos (Fase I, II e III) antes de ser considerada para uso em populações. No entanto, estes ensaios não conseguem capturar eventos adversos raros. Assim, torna-se mandatório estabelecer a vigilância pós-comercialização

visando monitorar o perfil de segurança, após a comercialização quando o novo produto passa a ser utilizado em larga escala. Diante da complexidade das infecções produzidas pelo vírus do dengue, que apresenta quatro sorotipos distintos (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4), que causam desde infecções assintomáticas até formas mais graves, levando eventualmente ao óbito, uma vacina que não proteja igualmente contra os quatro sorotipos precisa ser muito bem monitorada para que se possa avaliar se seu uso trará mais complicações a este cenário epidemiológico.

f. **Possibilidade de uso para fins de Saúde Pública:** tem-se a informação que a disponibilidade de produção da vacina CYD-TDV é limitada, tornando-se necessário estabelecer grupos e/ou regiões prioritárias. Os estudos clínicos foram realizados em indivíduos saudáveis, na faixa etária entre dois e 16 anos. O Laboratório solicitou o registro no Brasil para população de 9 a 45 anos. Esta população no Brasil corresponde a 116.317.094 habitantes, o que torna inviável a vacinação deste contingente populacional, tendo em vista a necessidade de três doses para imunizar cada indivíduo. Embora as Regiões endêmicas possam ser priorizadas, no Brasil esta área corresponde a mais de 2/3 da população do país. Assim, caso em algum momento se avenge a possibilidade de se utilizar a vacina CYD-TDV para atender a um ou mais objetivos de uma intervenção de Saúde Pública, faz-se necessário estabelecer critérios para seleção da população alvo a ser vacinada, lembrando que os estudos sobre a CYD-TDV apontam maior imunogenicidade em população já soropositivas para dengue (IgG) e que a eficácia vacinal é distinta para os diferentes sorotipos. Reafirma-se a necessidade de desenvolver o monitoramento dos possíveis eventos adversos e estudos pós-licenciamento visando identificação precoce de eventos adversos graves e adoção de medidas de proteção para a população. A alta adesão ao esquema proposto dos participantes dos estudos analisados, não possibilitou a avaliação da eficácia da vacina CYD-TDV com aplicação de apenas uma ou duas doses. Portanto, como o esquema proposto é de três doses com intervalos de seis meses, não existe indicação deste produto para controle de surtos de dengue na medida em que não confere na rapidez necessária proteção coletiva capaz de reduzir a força de transmissão do vírus.

g. Custo acessível – Os gastos do MS com aquisição de uma nova vacina são avaliados, conforme já demonstrado, dentro do contexto de custo-efetividade. Evidentemente que se leva em conta o impacto sobre a morbimortalidade da doença, mas também se a intervenção a ser implantada é custo efetiva, ou seja, se produz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dias de trabalho/estudo perdido do paciente e ou de seus familiares, sua sobrevivência).

Ainda desconhece-se o preço real da vacina CYD-TDV, desse modo ainda não foram conduzidos estudos desta natureza. Por importante, deve-se destacar que os insumos necessários para viabilizar sua utilização também precisam ser incorporados (seringas, agulhas, material de descarte, destinação de resíduos sólidos, etc), além do custo operacional da logística, conforme descrito anteriormente.

V. ESTUDOS NECESSÁRIOS PARA APORTAR SUBSÍDIOS À TOMADA DE DECISÃO

Sem dúvida, constitui-se um grande avanço para o conhecimento se dispor de uma vacina contra dengue que, após ser submetida à avaliação técnico científica, pela ANVISA e Agências Regulatórias de outros países, tenha obtido o registro para comercialização. Não obstante, os resultados dos estudos clínicos da CYD-TDV evidenciam a existência de limitações, especialmente, quando se busca analisar na perspectiva de sua utilização para fins de Saúde Pública, conforme descritas neste documento e também explicitadas naqueles produzidos pelo Comité Technical Advisory Group da OMS.

Por sua vez, a partir da consulta das publicações sobre vários aspectos da epidemiologia e apresentações clínicas do dengue no Brasil, constatou-se ser necessária a realização de algumas investigações, com vistas à definição de critérios mais objetivos para seleção de populações alvo. Desse modo, esse Grupo de Trabalho propôs a realização de alguns estudos e o Ministério da Saúde já adotou iniciativas visando a execução de parte destas investigações, ao tempo em que aguarda informações adicionais sobre a(s) vacina(s), a exemplo do custo de comercialização, dentre outras.

Logo de início foi proposta a realização de estudos de Custo Efetividade visando estratégia metodológica que permite avaliar se o investimento de uma nova intervenção de Saúde Pública traz resultados para a saúde das populações em relação a outro tipo de intervenção, muitas vezes já utilizada pelos serviços de saúde. Este é o método mais empregado para apoiar a tomada de decisão, já que permite comparar os custos e a efetividade de uma ou mais intervenções.

Diante da complexidade das ações de controle da dengue, e da importância deste tipo de estudo visando à implantação de uma vacina contra esta doença, já se encontra na fase preparatória a “*Avaliação Econômica da Introdução da Vacina da Dengue*”, estudo financiado pelo Programa Nacional de Imunização e realizado por pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/USP. Destaca-se que esse estudo contribuirá para avaliar o impacto da vacinação, no contexto em que todas as demais ações para controle do dengue deverão continuar a ser implementadas.

Também estão em andamento quatro estudos concatenados, que conjuntamente, permitirão melhorar a compreensão da dinâmica da infecção pelo vírus da dengue no território nacional, envolvendo aspectos da dinâmica de transmissão, da morbiletalidade associada a esta patologia, da imunopatologia da dengue e da dengue com complicações. Os resultados dessas pesquisas indicarão variáveis epidemiológicas críticas necessários para o planejamento da introdução da vacina contra a dengue no Brasil, bem como para propiciar análises competitivas de custo-efetividade e custo-benefício entre as possíveis diferentes estratégias de introdução de uma vacina contra a dengue na população. Esses quatro estudos são:

- a) **Caracterização da transmissão, morbidade e letalidade da dengue:** revisão e análise sistemática dos dados de morbidade e letalidade da dengue no Brasil, disponíveis nos vários sistemas e bancos de dados do Ministério da Saúde.
- b) **Estudos transversais de soroprevalência:** estratificados por faixas etárias (de 1 ano a 20 anos) em 23 UF e 63 municípios selecionados, A execução desse estudo foi, em parte, acoplada à “Campanha Nacional de Vacinação contra a Poliomielite de 2015”. A seleção dos municípios teve como critério cidades brasileiras com população entre 100 mil e 1 milhão de habitantes e que tenham apresentado incidência por dengue acima de 300 casos/100 mil habitantes, em pelo menos dois anos entre 2008 e 2012.
- c) **Determinação dos alvos da resposta das células T** - específicas em indivíduos infectados pelo vírus da dengue. Identificar os passos intracelulares da cadeia de mediadores inflamatórios envolvidos na resposta primária e secundária aos vírus da dengue, identificando diferenças críticas nos padrões de ativação intracelular entre as formas clássica e com complicações da dengue. Adicionalmente, considerando que a vacina da Sanofi será produzida a partir de uma quimera com vírus da febre amarela, avaliar as respostas de células T em três diferentes coortes de indivíduos infectados com dengue: pacientes que foram e que não foram expostos a dengue antes; com e sem vacina prévia para flavivirus (DENV e FA); e, finalmente, bebês que nasceram de mães soropositivas e soronegativas.
- d) **Elaboração de modelo de suporte a decisão** baseado em lógica nebulosa para definir qual a melhor estratégia para introdução da vacina contra a dengue no Calendário Nacional de Vacinação, considerando as variáveis epidemiológicas, de morbimortalidade, das respostas imune protetoras e hiperinflamatórias, dos riscos associados à vacinação em diferentes faixas etárias e, finalmente, as possibilidades estruturais que permitam a efetiva aplicação das eventuais estratégias vacinais propostas idealmente. O resultado final desse trabalho subsidiará o Ministério da Saúde nas discussões da proposição da melhor estratégia vacinal para o controle da dengue no Brasil, considerando a idade ótima para a introdução da vacina no Calendário Nacional de Vacinação, a distribuição das regiões prioritárias para vacinação e a eventual proposição de uma campanha vacinal inicial destinada a acelerar os efeitos protetores da introdução da vacinação no Brasil.

Importante destacar que o Ministério da Saúde firmou convênio com a Universidade de São Paulo e estes estudos serão desenvolvidos sob a coordenação do

Professor Marcelo Burattini (USP e UNIFESP), conjuntamente com o Programa Nacional de Controle de Dengue e o PNI.

VI- CONCLUSÃO:

Há consenso de que o desenvolvimento de vacina para prevenção de dengue é um grande avanço para o controle desta doença. No entanto, conforme explicitado os resultados dos estudos que estão em andamento são imprescindíveis para definições da utilização da vacina no Brasil, destacando-se as avaliações de custo efetividade, que devem ser conduzidas a partir do conhecimento do valor comercial do imunobiológico e das estimativas do custo da carga da doença. Os resultados deste tipo de avaliação irão aportar maiores subsídios para o planejamento dos recursos financeiros/orçamentários e fundamentar sob firme base técnico-científica a decisão político institucional de inclusão ou não inclusão de uma vacina contra dengue no Calendário Nacional de Vacinação.

Dessa forma e diante do exposto, com os dados disponíveis associados à busca incessante por resultados que representem o impacto real da vacinação contra a dengue para diminuir a carga da doença no país, o Grupo de Trabalho não recomenda a introdução da CYD-TDV **de forma imediata** no Calendário Nacional de Vacinação, apesar da liberação do registro da vacina para uso no país pela ANVISA.

É importante ressaltar que mesmo com a introdução de uma vacina no PNI, não haverá diminuição do número de casos em curto prazo de tempo dada as limitações dessa vacina, principalmente relacionada à eficácia e do esquema vacinal indicado, uma vez que a dengue é endemo-epidêmica no Brasil, ocorre em todas as faixas etárias e que não tem indicação de uso para contenção surtos e epidemias. Nestas condições, as ações de controle do vetor não poderão ser abandonadas e deverão ser reforçadas em curto prazo de tempo.

Entretanto, destaca-se, que a decisão de incorporação no SUS (Sistema Único de Saúde) continua sendo objeto de estudo, dada a prioridade de Dengue na agenda do Ministério da Saúde, visando garantir o maior benefício para a população que sempre será pautada à luz das evidências científicas disponíveis.

ANEXOS

REFERÊNCIAS:

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW et al. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496: 504–507. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SVS nº 232, de 25 de novembro de 2011. Institui o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAD), com a finalidade de assessorar a Secretaria de Vigilância em Saúde sobre aspectos técnicos e científicos, referentes às ações do Programa Nacional de Imunizações. Publicada no Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 227, 28 de novembro de 2011. Seção 2, p.37. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2011/prt0232_25_11_2011.html

Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. 2011. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>.

Capeding MR, 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 Oct 11;384(9951):1358–1365.

Dayan GH, Garbes P, Noriega F, Sadovsky ADI, Rodrigues PM, Giuberti C, Dietze R. 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.

Dorigatti I, Aguas R, Donnelly CA, Guy B, Coudeville L, Jackson N, Saville M, Ferguson NM. Modelling the immunological response to a tetravalent dengue vaccine from multiple phase-2-trials in Latin America and South East Asia. *Vaccine* 2015; 33:3746–51.

Jadad AR, Enkin MW. Randomized controlled trials. Questions answers, and musings. 2nd ed. London: Blackwell Publishing/BMJ Books; 2007.

Organización Panamericana de la Salud (OPS): Introducción e implementación de nuevas vacunas. Guía práctica. Publicación Científica y Técnica No. 632. Washington, D.C.: OPS; 2009

Sabchareon A, Jiwariyavej V, Tornieporth NG. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomized, controlled phase 2b trial. *Lancet* 2012; 380:1559–67.

Villar L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):113–123.

WHO. Addendum to report of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), 10–11 June 2015 (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Aug_2015/en)

Winberg G, Szilagyi P. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translation research roadmap. Editorial Commentary- *JID* 2010;201(1June) 1607–16010.

Eficácia da vacina dengue do Laboratório Sanofi Pasteur por sorotipo:

Figura 1: Eficácia total e segundo sorotipo da vacina contra dengue (CYD), Ensaio Fase 3, Ásia

Análise segundo o protocolo		
	Eficácia (%)	IC 95% (%)
Total	56,5	43,8 a 66,4
Sorotipo 1	50	24,6 a 66,8
Sorotipo 2	35	-9,2 a 61,0
Sorotipo 3	78,4	52,9 a 90,8
Sorotipo 4	75,3	54,5 a 87,0
Análise por intenção de tratamento		
Total	54,8	46,8 a 66,4
Sorotipo 1	54,5	40,9 a 64,9
Sorotipo 2	34,7	10,4 a 52,3
Sorotipo 3	65,2	43,3 a 78,9
Sorotipo 4	72,4	58,8 a 81,7

Fonte: Carpeding et al. Lancet 2014, Oct 11; 384(9951):1358-65

Figura 2: Eficácia total e segundo sorotipo da vacina contra dengue (CYD), Ensaio Fase 3, América Latina

Análise segundo o protocolo		
	Eficácia (%)	IC 95% (%)
Total	60,8	52,0 – 68,0
Sorotipo 1	50,3	29,1 – 65,2
Sorotipo 2	42,3	14,0 – 61,1
Sorotipo 3	74,0	61,9 – 82,4
Sorotipo 4	77,7	60,2 – 88,0
Análise por intenção de tratamento		
Total	64,7	58,7 – 69,8
Sorotipo 1	54,8	40,2 – 65,9
Sorotipo 2	50,2	31,8 – 63,6
Sorotipo 3	74,2	63,8 – 81,7
Sorotipo 4	80,9	70,9 – 87,7

Fonte: Villar et al. N England J Med Jan 8; 372(2):113-23; 2015.

Figura 3: Eficácia segundo linha de base e faixa etária da vacina contra dengue (CYD), Ensaio Fase 3, Ásia

Análise segundo o protocolo		
	Eficácia (%)	IC 95% (%)
Análise por intenção de tratamento		
Total	54,8	46,8 a 66,4
Faixa etária		
2 a 5 anos	33,7	11,7 - 50,7
6 a 11 anos	59,5	48,9 – 68
12 a 14 anos	74,4	59,2 – 84,3
Status linha de base		
Soronegativos	35,5	-26,8 – 66,7
Soropositivos	74,3	53,2 – 86,3

Fonte: Carpeding et al. Lancet 2014, Oct 11; 384(9951):1358-65

Figura 4: Eficácia segundo linha de base e faixa etária da vacina contra dengue (CYD), Ensaio Fase 3, América Latina

Análise segundo o protocolo		
	Eficácia (%)	IC 95% (%)
Análise por intenção de tratamento		
Total	64,7	58,7 – 69,8
Faixa etária		
9 a 11 anos	61,7	52,3- 69,3
12 a 16 anos	67,6	59,3 – 74,3
Status linha de base		
Soronegativos	43,2	-61,5 – 80,0
Soropositivos	83,7	62,2 – 93,7

Fonte: Villar et al. N England J Med Jan 8; 372(2):113-23;2015

Participantes do Grupo de Trabalho para avaliação da introdução da vacina contra a dengue no Calendário Nacional de Vacinação:

Membros do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI):

Akira Homma
Ana Lúcia Sampaio Sgambatti
Cláudio Maierovitch Pessanha Herinques
Clélia Maria Sarmiento de Souza Aranda
Eleonor de Jesus Ximenes
Eitan Naaman Berezin
Expedito José de Albuquerque Luna
Gabriel Wolf Oselka
Guido Carlos Levi
Helena Keico Sato
Joaquim Molina (Opas)
José Cássio de Moraes
José Geraldo Leite Ribeiro
Lily Yin Weckx
Luiza Helena Falleiros Arlant
Luiz Antonio Bastos Camacho
Marco Aurelio Palazzi Sáfadi
Maria Ângela Wanderley Rocha
Marta Heloisa Lopes
Mirza Zanon Correia da Silva
Nilma Antas Neves
Rachel Cristine Diniz da Silva
Reinaldo Menezes Martins
Renato de Ávila Kfour
Roque Pacheco de Almeida
Rosana Richtmann de Flore Castro Oliveira
Simone Florentino Diniz Victor
Susan Martins Pereira

Participantes da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações:

Carla Magda A. S. Domingues
Ana Goretti Kalume Maranhão
Sirlene de Fátima Pereira
Ana Carolina Cunha Marreiros

Participantes da Coordenação Geral do Programa de Controle da Dengue:

Giovanini Evelim Coelho
Sulamita Brandão Barbiratto

Participantes do Comitê Técnico Assessor do Programa de Controle da Dengue:

Marcelo Nascimento Burattini
Maria da Glória Teixeira