



MINISTÉRIO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES - CGPNI
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br

NOTA INFORMATIVA Nº 232/2018-CGPNI/DEVIT/SVS/MS

Atualização do Relatório
Técnico nº
01/2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS.
Relatório do Grupo de
Trabalho que versa sobre
os critérios de introdução
da vacina dengue no
Programa Nacional de
Imunizações.

I – INTRODUÇÃO

Este Relatório foi elaborado pelo Grupo de Trabalho constituído pelo Ministério da Saúde (MS) e tem por objetivo atualizar as informações contidas no Relatório Técnico nº 01/2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS (Critérios para orientar o processo de decisão para introdução da vacina dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI)), no que diz respeito à vacina Dengvaxia®, do laboratório Sanofi Pasteur, bem como disponibilizar os resultados dos estudos realizados pelo MS em parceria com a Universidade de São Paulo (USP).

Abaixo, seguem os estudos propostos no relatório acima citado, com suas atualizações até o presente momento.

II - ESTUDOS NECESSÁRIOS PARA APORTAR SUBSÍDIOS À TOMADA DE DECISÃO

1. Custo-efetividade: não se dispõe deste estudo no momento. O estudo de custo efetividade é um método utilizado para avaliar se o investimento em uma nova vacina traz maiores ou menores resultados para a saúde 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 pelos gestores, já que permite comparar os custos e a efetividade de uma ou mais intervenções.

Tendo em vista a complexidade das ações de controle da dengue, a realização desta análise é fundamental para que se possa avaliar o impacto da introdução da vacina, no contexto em que todas as demais ações deverão continuar a ser realizadas. Este estudo foi contratado pelo MS e está sendo realizado pela USP e são as seguintes atualizações:

O modelo de transmissão da dengue e seu controle por vacina está sendo finalizado. Houve necessidade de algumas modificações no modelo inicial (desenvolvido em 2016), para permitir incorporar a este, evidências recentemente publicadas que mostram aumento do risco de hospitalização por dengue em indivíduos previamente soronegativos para dengue e que foram vacinados com a vacina Dengvaxia® da Sanofi Pasteur.

Está sendo realizada coleta de dados epidemiológicos, de utilização de recursos de saúde e custos da dengue no Brasil a partir de bancos de dados dos sistemas nacionais de informação, SIH-SUS (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde) e SINAN (Sistema de Informação de

Agravos de Notificação) e de revisão da literatura, os quais serão utilizados para inserção no modelo matemático de transmissão da dengue e no modelo matemático de avaliação econômica da vacina.

2. Outros estudos: estão em andamento, já com alguns resultados disponíveis, os quais seguem abaixo, quatro estudos concatenados que, conjuntamente, permitirão a compreensão da dinâmica da infecção pelo vírus da dengue no território nacional, envolvendo aspectos de sua transmissão, da morbiletalidade associada a esta patologia, da imunopatologia da dengue e da dengue com complicações. Os resultados destes estudos servirão para a determinação de variáveis epidemiológicas críticas 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 diferentes possíveis estratégias de introdução de uma vacina contra a dengue em nossa população.

Resultados preliminares dos estudos:

2.1 Caracterização da transmissão, morbidade e letalidade da dengue: Após a revisão e análise sistemática dos dados de morbidade e letalidade da dengue no Brasil, disponíveis nos bancos de dados do MS, demonstrou-se que a ocorrência de dengue está aumentando no país nos últimos anos, sendo esse aumento mais importante entre as crianças menores que 10 anos. Também a dengue grave (representada pelos casos hospitalizados e óbitos) está associada aos extremos da idade (crianças menores de 10 anos e indivíduos acima de 65 anos), sendo a hospitalização maior entre as crianças de cinco e 10 anos de idade (OR: 4,57; IC95%: 1,43-29,96). O risco de óbito encontrado foi maior entre aqueles com mais de 65 anos (OR: 7,85; IC95%: 4,35-10,25), seguido por aqueles com idade entre 51-65 anos (OR: 3,24; IC95%: 2,11-7,43) e entre 1-5 anos (OR: 2,64; IC95%: 1,53-4,62), nesta ordem. Deve-se destacar que 57% do total de óbitos ocorre fora da faixa etária para a qual a vacina Dengvaxia® está licenciada, entre um a nove anos e acima de 45 anos. O gráfico abaixo ilustra o número de óbitos e a letalidade associada à dengue por ano de idade, destacando o intervalo etário para o qual a vacina Dengvaxia® está licenciada.

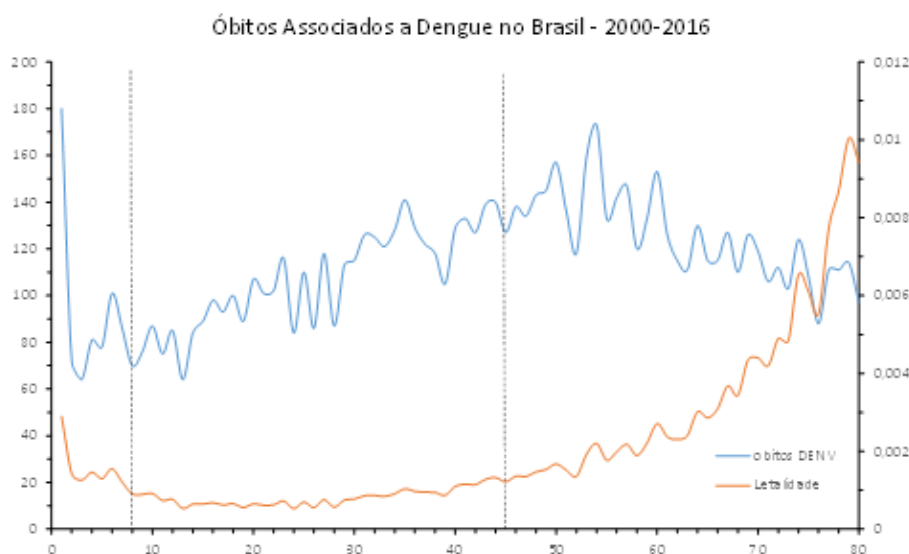


Figura 1: Óbitos associados à dengue no Brasil. 2000

a 2016

2.2 Estudo transversal de soroprevalência: Este estudo foi estratificado por idade (de um a 20 anos) em 23 Unidades Federadas e 63 municípios selecionados, sob coordenação do Professor Marcelo N. Burattini (Universidade de São Paulo e Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), conjuntamente com o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). A seleção dos municípios teve como critério as cidades brasileiras com população entre 100 mil e 1 milhão de habitantes e que apresentavam incidência por dengue acima de 300 casos/100 mil habitantes em pelo menos dois anos entre 2009 e 2013. Foram obtidas 51.448 amostras de sangue de moradores, entre 1 e 20 anos de idade, dos 63 municípios participantes do estudo. O gráfico abaixo demonstra a soroprevalência não corrigida por idades e regiões do Brasil. Deve ser lembrado que esta estimativa representa o limite superior esperado da soroprevalência para as respectivas

regiões geográficas, uma vez que foram amostrados apenas os municípios com a maior incidência de dengue nos cinco anos anteriores ao início do estudo.

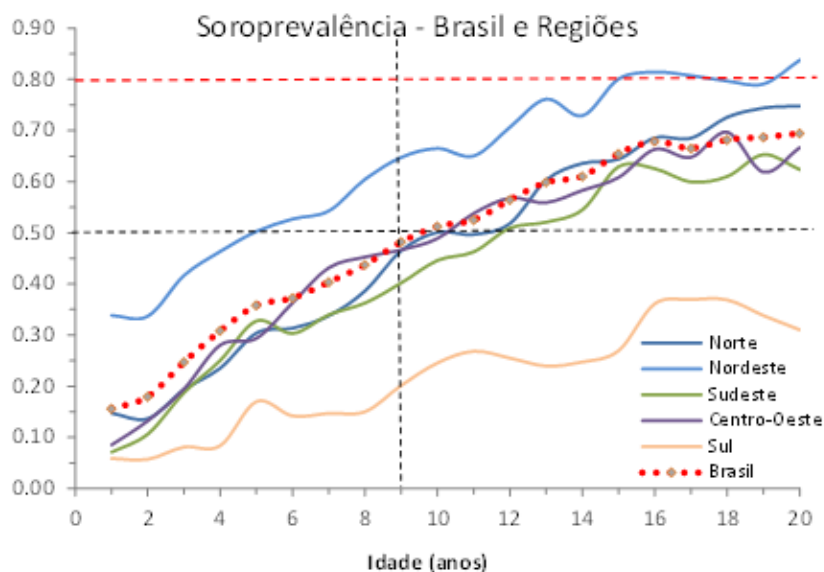


Figura 2: Soroprevalência da dengue, no Brasil e regiões, 2016.

Deve ser assinalado que apenas a região Nordeste ultrapassa o limite inferior de soroprevalência proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016 para a não contra-indicação de utilização da vacina atualmente licenciada (Dengvaxia®) - 50%, linha pontilhada horizontal preta aos nove anos de idade. As regiões Norte e Centro-Oeste atingem esse limite próximo aos 11 anos, a região Sudeste apenas aos 12 anos e a região Sul não o atinge em qualquer idade. Novamente, apenas a região Nordeste atinge o limite revisado pela OMS em abril de 2018 (80%, linha pontilhada horizontal vermelha) para utilização da vacina sem que se proceda à determinação prévia de infecção pelo vírus da dengue por exame sorológico individual, e mesmo assim apenas a partir dos 15 anos de idade. Deve-se destacar também que a soroprevalência real esperada para cada região deverá ser menor que a demonstrada no gráfico acima, dado que foram amostrados apenas os 63 municípios com maior ocorrência acumulada de dengue no período analisado.

Adicionalmente, ao se projetar as estimativas de prevalência por idade, através de modelagem matemática e, levando em consideração a ocorrência acumulada de dengue em cada município e estado da federação entre 2000-2016, corrigindo-se pela subnotificação aos sistemas oficiais (aferida pela soroprevalência nos 63 municípios para os quais o inquérito transversal de soroprevalência foi realizado), os resultados são significativamente inferiores aos apontados no gráfico acima, o que indica prevalência esperada de dengue inferior à obtida no estudo de soroprevalência realizado.

2.3 Determinação dos alvos da resposta das células T: Os ensaios de imunidade celular específica em indivíduos infectados pelo vírus da dengue, visando identificar os epítomos de reconhecimento e adesão celular e o padrão de resposta imune na dengue (leve e grave), bem como nos casos de reinfecção com o vírus da dengue, demonstraram resumidamente que a imunidade protetora é predominantemente dependente da estimulação da população de linfócitos T-CD8 e que a reinfecção parece aumentar significativamente a carga viral, fornecendo evidência a favor da teoria de amplificação imune. Em relação à análise dos passos intracelulares da cadeia de mediadores TLR envolvidos na resposta inflamatória primária e secundária aos vírus da dengue, identificamos diferenças críticas nos padrões de ativação intracelular entre as formas clássica e com complicações da dengue, conforme ilustrado na figura abaixo.

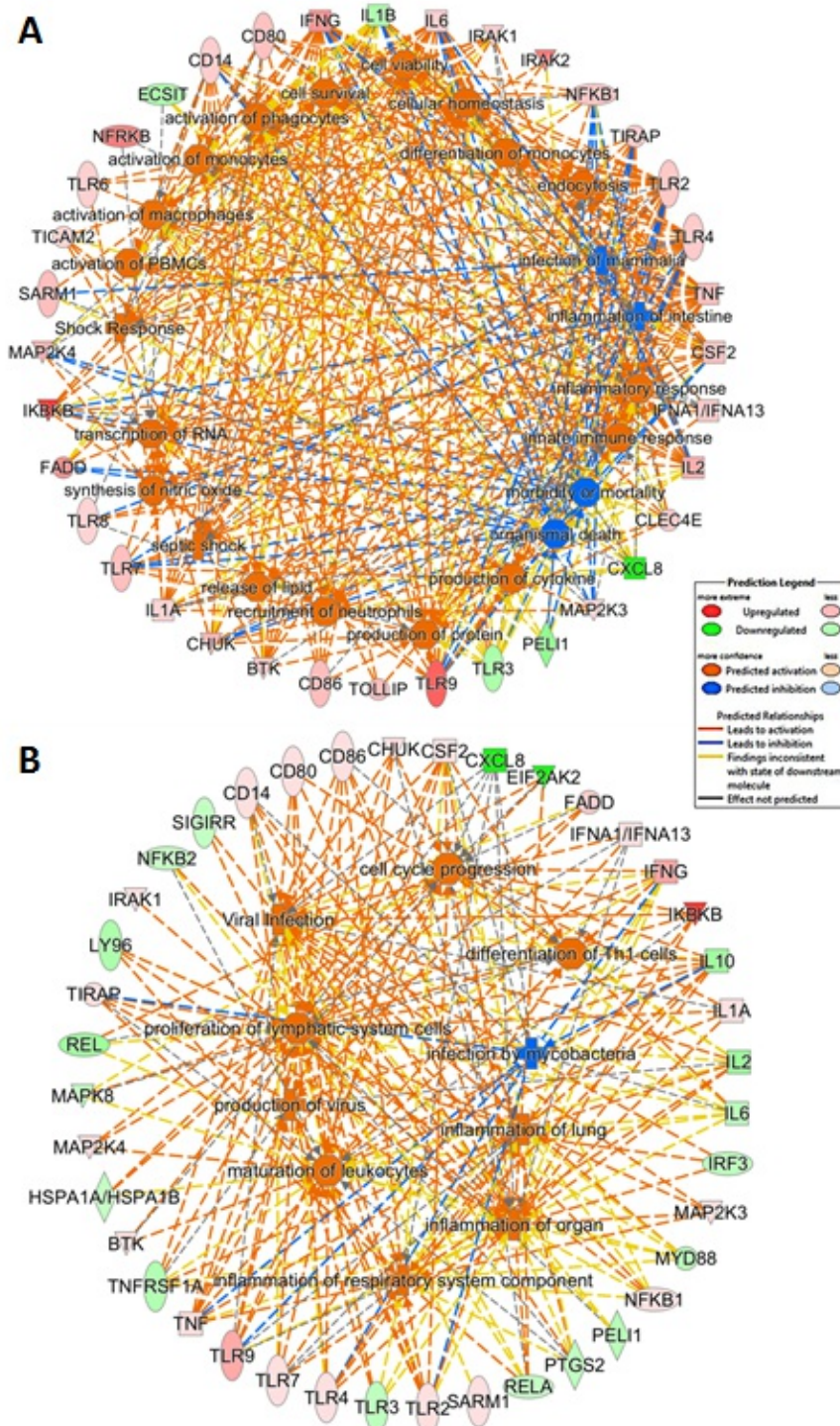


Figura 3: Funções e condições clínicas diretamente relacionadas com os genes estudados nos pacientes com dengue não grave (A) e grave (B). Os símbolos preenchidos em tons de laranja ilustram funções que estão ativadas, os tons de azul indicam inibição, a intensidade da cor varia de acordo com o valor de z-score. Tons avermelhados ou esverdeados representam o Fold Change $\geq 1,5$ regulados positiva e negativamente, respectivamente.

2.4 Elaboração de modelo de suporte de decisão: o modelo final, 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 imunes protetora e hiperinflamatória, 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, será finalizado após a constituição do painel de especialistas em vacinação do PNI, levando-se em conta as dificuldades técnicas, logísticas e operacionais para se propor a introdução da vacina atualmente aprovada (Dengvaxia®) no Calendário Nacional de Vacinação, dados os resultados finais das demais etapas do estudo e o acúmulo de evidências contraindicando seu uso naqueles não previamente

expostos ao vírus da dengue.

O resultado final deste trabalho indica que a melhor idade seria entre 12-15 meses, porém quando consideramos as características da vacina atualmente licenciada (Dengvaxia®), a idade ótima situa-se entre nove-15 anos, dependendo das suposições relativas ao comportamento da imunidade adquirida pela doença e/ou pós-vacinal. Deve ser ressaltado que, em qualquer caso, a redução do risco esperado seria significativamente maior se as vacinas modeladas pudessem ser aplicadas sem restrição de idade na infância. Neste primeiro modelo não foram incorporadas as informações mais recentes sobre o aumento do risco de formas graves de dengue nos vacinados previamente soronegativos, informação que se acrescentada ao modelo mudaria substancialmente a faixa etária indicada para utilização da (Dengvaxia®). Também neste primeiro modelo considerou-se a mortalidade natural não dependente da idade. Estamos finalizando um modelo que corrige a mortalidade natural pelas estatísticas demográficas brasileiras, o que deverá evidenciar ainda mais o benefício de se vacinar nas menores idades. Os resultados deste estudo subsidiarão o MS 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 imunização e os aspectos logísticos determinantes para a introdução da vacinação no Brasil.

Ao se incorporar as estatísticas de mortalidade para a população brasileira ao modelo utilizado, as idades ótimas para vacinação deverão reduzir-se substancialmente, visto que o número de óbitos por dengue em idades muito avançadas se torna significativamente menor pela redução da população nas maiores faixas etárias.

Os resultados deste estudo poderão subsidiar o PNI-MS na 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 imunização e os aspectos logísticos determinantes para a introdução da vacinação no Brasil.

III - CONCLUSÃO:

Há consenso de que o desenvolvimento de uma vacina para prevenção de dengue é um grande avanço para o controle da doença, no entanto, conforme já mencionado anteriormente os demais resultados dos estudos que estão em andamento, ainda não apresentados, são imprescindíveis para as definições da utilização de qualquer vacina que previna a doença no Brasil.

Destaca-se a importância de avaliações de custo efetividade, a partir do conhecimento do valor comercial dos imunobiológicos e das estimativas do custo da carga da doença, os quais trarão maiores subsídios para o planejamento de recursos financeiros e orçamentários, e para a decisão política da inclusão de uma vacina no Calendário Nacional de Vacinação.

Diante do exposto, e considerando que:

- A vacina Dengvaxia® é a única vacina até o momento licenciada no país;
- Conforme Nota Informativa da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, na qual consta, segundo dados apresentados pela empresa, que essa vacina para indivíduos previamente soronegativos demonstrou um aumento de risco de exacerbação da doença entre os indivíduos vacinados, com aumento de casos de dengue severa e hospitalização, ficando este risco acima daquele para indivíduos soronegativos que não receberam a vacina;
- Não ser factível realizar a triagem sorológica na população em geral anterior à vacinação, em um programa de vacinação público e;
- Os resultados dos estudos aqui apresentados ainda são preliminares;

A sua indicação, conforme determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, restringe-se aos indivíduos entre 9 e 45 anos de idade, com exposição prévia aos vírus da dengue, comprovada por um diagnóstico anterior de dengue com confirmação laboratorial, ou por intermédio de teste sorológico reagente para anticorpos contra dengue. Essas restrições deixam fora da indicação da vacina os grupos etários mais vulneráveis aos quadros graves de dengue no país. A realização de triagem sorológica antes da vacinação seria uma tarefa complexa, de difícil execução em um programa público de vacinação, em especial em estratégias de campanhas de vacinação. Agrega-se a essa complexidade a ocorrência endêmica na população brasileira de outras arboviroses, notadamente as infecções pelo vírus Zika, capazes de gerar reações cruzadas com a dengue nas provas sorológicas. Considerando também os resultados preliminares dos estudos aqui apresentados, e após discussões com o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI), a

Coordenação Geral do PNI, respaldada por este Comitê, não recomenda, neste momento, a implantação da vacina Dengvaxia®, da Sanofi Pasteur no Calendário Nacional de Vacinação do PNI, nem nos calendários regionais adotados pelos demais entes federativos do país.

É importante ressaltar que mesmo com a introdução da vacina no PNI, não haveria impacto apreciável na ocorrência de dengue em médio prazo, uma vez que a doença é endêmica no país, ocorre em todas as faixas etárias e que a vacina não poderia ser utilizada de forma universal e indiscriminada. Além disso, por ser recomendada em esquema de três doses com intervalo de seis meses entre elas, é pouco provável que exerça papel significativo na redução da ocorrência das epidemias de dengue - que tem periodicidade anual - na primeira década após a sua hipotética implantação no Calendário Nacional de Vacinação. Nestas condições, as ações de controle do vetor não podem ser abandonadas e devem ser reforçadas em curto prazo de tempo.

Entretanto, destaca-se, que a partir da produção e licenciamento de outras vacinas no País, a decisão de incorporação de outra vacina contra a dengue no Sistema Único de Saúde (SUS) será estudada com prioridade pelo MS, visando garantir sempre o maior benefício para toda a população, com estratégias definidas à luz das melhores evidências científicas disponíveis.

Carla Magda A. S. Domingues
Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações

André Luiz de Abreu
Diretor do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis



Documento assinado eletronicamente por **Carla Magda Allan Santos Domingues, Coordenador(a)-Geral do Programa Nacional de Imunizações, Substituto(a)**, em 08/11/2018, às 18:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **André Luiz de Abreu, Diretor(a) do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**, em 13/11/2018, às 09:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6367952** e o código CRC **D2D1EB37**.

Brasília, 29 de outubro de 2018.

Referência: Processo nº 25000.187268/2018-13

SEI nº 6367952