

**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
PREPARADO PARA A CONITEC**

**QDENGAR[®] (VACINA DENGUE 1,
2, 3 E 4 – ATENUADA) INDICADA
PARA A PREVENÇÃO DE
DENGUE EM INDIVÍDUOS DEOS
4 AOS 60 ANOS DE IDADE**

28 de julho de 2023

Conteúdo

Conteúdo.....	2
Figuras	7
Tabelas	10
Abreviaturas	12
1. APRESENTAÇÃO	13
1.1. Descrição do Documento	13
1.2. Contexto.....	13
1.3. Objetivo.....	13
2. RESUMO EXECUTIVO.....	14
3. TECNOLOGIA AVALIADA.....	19
3.1. Desenvolvimento da TAK-003 (QDENGAR)	21
3.1.1. Descrição da tecnologia	21
3.1.2. Desenvolvimento clínico	22
3.1.3. Disposição e disponibilidade local	23
3.1.4. Mecanismo de ação	23
4. INTRODUÇÃO	24
4.1. Epidemiologia.....	24
4.1.1. Incidência	24
4.1.2. Hospitalizações	26
4.1.3. Mortalidade	27
4.1.4. Cenário epidemiológico recente (2021 – 2023).....	29
4.1.5. Sazonalidade	31
4.1.6. Subnotificação e fatores de expansão	32
4.1.7. Soroprevalência	32
4.1.8. Distribuição e gravidade dos sorotipos.....	33
4.2. Etiologia e Fisiopatologia	34
4.3. Apresentação clínica	35

4.4.	Classificação da Dengue	37
4.5.	Diagnóstico.....	41
4.5.1.	Dificuldades no diagnóstico diferencial	42
4.5.2.	Estadiamento e classificação de risco.....	42
4.6.	Prognóstico	43
4.7.	Prevenção da dengue.....	45
4.7.1.	Controle do vetor	45
4.7.2.	Vacinas	46
4.8.	Abordagem terapêutica	47
4.9.	Posicionamentos de sociedades e instituições	47
4.9.1.	Ministério da Saúde	47
4.9.2.	Agência Nacional de Saúde Suplementar	48
4.9.3.	Experiência internacional.....	48
4.10.	Impacto da doença.....	48
4.10.1.	Carga humanística.....	49
4.10.2.	Carga econômica.....	51
4.10.3.	Carga macroeconômica	52
4.10.4.	Comparação com outras doenças infecciosas	54
4.11.	Motivação e necessidades não-atendidas	55
5.	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	57
5.1.	Metodologia da revisão sistemática	57
5.1.1.	Pergunta clínica.....	57
5.1.2.	Crítérios de elegibilidade	58
5.1.3.	Bases de dados utilizadas.....	58
5.1.4.	Termos de busca utilizados.....	58
5.1.5.	Identificação dos estudos	59
5.1.6.	Recuperação e Extração dos Dados	59
5.1.7.	Análise de qualidade de estudo e risco de viés	59
5.1.8.	Avaliação da qualidade da evidência	60
6.	RESULTADOS CLÍNICOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA	61
6.1.	Seleção dos estudos.....	61
6.2.	Descrição dos estudos identificados.....	61
	Eficácia clínica	66

6.2.1.	Estudo TIDES (DEN-301).....	66
Imunogenicidade.....		85
6.2.2.	Tricou, 2020 (DEN-205).....	85
6.2.3.	Estudo TIDES (DEN-301) e Tricou, 2020 (DEN-204)	85
6.2.4.	Análise de imunobridging (DEN-301 ↔ DEN-304)	89
6.2.5.	Co-administração com outras vacinas (DEN-305 e DEN-314).....	91
6.2.6.	Biswal, 2021 (DEN-315).....	93
6.2.7.	Análises exploratórias de imunogenicidade	96
Segurança.....		106
6.2.8.	Resultados de segurança do DEN-301	106
6.2.9.	Dados integrados de segurança da TAK-003	111
6.3.	Avaliação de risco de viés	112
6.4.	Avaliação da qualidade de evidência (GRADE)	114
7. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE		115
7.1.	Objetivo do modelo	115
7.2.	Modelagem da dengue e uma visão geral do modelo de dengue da Takeda	115
7.3.	Estrutura do modelo <i>dyna-static</i>	118
7.3.1.	Estados de saúde e gravidade das infecções	120
7.4.	Principais parâmetros do modelo	122
7.4.1.	População.....	122
7.4.2.	Intervenção	122
7.4.3.	Comparadores.....	122
7.4.4.	Perspectiva.....	122
7.4.5.	Horizonte temporal.....	123
7.4.6.	Taxa de desconto	123
7.5.	Parâmetros epidemiológicos	123
7.5.1.	Dados populacionais e mortalidade por qualquer causa	123
7.5.2.	Incidência da dengue	127
7.5.3.	Subnotificação.....	128
7.5.4.	História natural da doença.....	129
7.5.5.	Probabilidades de transição.....	129
7.5.6.	Circulação de sorotipos virais	132
7.5.7.	Calibração.....	132

7.6.	Dados de eficácia	133
7.7.	Dados de qualidade de vida	134
7.7.1.	Duração da doença	134
7.7.2.	Disutilities.....	134
7.7.3.	Dengue persistente.....	135
7.8.	Custos diretos	135
7.9.	Custos indiretos	138
7.9.1.	Perda de produtividade	140
7.9.2.	Absenteísmo escolar.....	140
7.10.	Avaliação de custo-efetividade	141
7.10.1.	Razão de custo-efetividade incremental	141
7.10.2.	Limiar de custo-efetividade	141
7.11.	Vacinação	142
7.11.1.	Custo da vacinação	142
7.11.2.	Cobertura vacinal.....	142
7.11.3.	Estratégia de vacinação – coortes.....	142
7.12.	Resultados.....	143
7.12.1.	Quantidade de indivíduos vacinados	143
7.12.2.	Impacto da doença.....	143
7.12.3.	Razão de Custo-Efetividade Incremental	145
7.12.4.	Proposta de coorte para estratégia de vacinação	148
1.5.	Análises de Sensibilidade Determinística.....	153
8.	ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	157
8.1.	Objetivo do estudo.....	157
8.2.	Estrutura do Modelo.....	157
8.2.1.	Visão geral da AIO	158
8.3.	Dados atribuídos aos principais parâmetros do modelo	159
8.4.	Resultados da AIO	163
8.5.	Análise de Sensibilidade Determinística	174
9.	DISCUSSÃO.....	177
9.1.	TAK-003 é uma vacina tetravalente	177
9.2.	Síntese dos principais achados	177
9.3.	Durabilidade da eficácia e resposta imune.....	178

9.4.	Análises imunológicas exploratórias.....	179
9.5.	Proteção incremental subsequente pós-infecção	179
9.6.	Aplicabilidade da evidência clínica para adultos	180
9.7.	Potencial efeito em imunidade de rebanho	181
9.8.	Segurança.....	181
9.9.	Alinhamento com os objetivos do Ministério da Saúde	182
9.10.	Implicações para o Sistema Único de Saúde.....	184
9.11.	Estudos em andamentos.....	184
10.	CONCLUSÃO	186
11.	RECOMENDAÇÃO	188
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	189
13.	Anexos	208
14.	APÊNDICES	216
Appendix A	Calibração do modelo de custo-efetividade	217
Appendix B	Dados de eficácia – ACE	221
Appendix C	Redimensionamento da eficácia de acordo com a circulação de sorotipos observada.....	221
Appendix D	Eficácia contra casos de dengue não hospitalizados	222
Appendix E	Eficácia contra casos de dengue hospitalizados	223
Appendix F	Eficácia contra casos de dengue assintomáticos	224
Appendix G	ACE - Análise de Sensibilidade Determinística.....	225
Appendix H	Dados de eficácia – AIO.....	230

Figuras

Figura 1. Diagrama da estrutura genética das cepas da vacina tetravalente TAK-003	21
Figura 2. Visão geral dos principais estudos de fase 2 e 3 da TAK-003	22
Figura 3. Incidência da dengue no Brasil por 100.000 habitantes entre 2000 e 2019 (37)	24
Figura 4. Incidência da dengue no Brasil (número de casos e taxa de incidência) (37)	25
Figura 5. Hospitalizações por dengue no Brasil entre 2008 e 2019 (37)	27
Figura 6. Incidência e gravidade da dengue no Brasil (2008 – 2019) (37)	28
Figura 7. Distribuição de óbitos confirmados e em investigação no Brasil.	29
Figura 8. Curva da dengue no Brasil (2019 – 2022) por semana epidemiológica.....	29
Figura 9. Distribuição da taxa de incidência de dengue por Região do Brasil	30
Figura 10. Casos e óbitos por arboviroses no Brasil (1986 a 2023)	31
Figura 11. Distribuição de sorotipos para casos da dengue no Brasil (%)	33
Figura 12. Composição de proteínas estruturais e não-estruturais do vírus da dengue.....	35
Figura 13. Manifestação clínica da infecção pelo vírus da dengue (96)	36
Figura 14. Fases de evolução da doença.....	37
Figura 15. Equivalências entre as classificações da OMS (1997 e 2009)	39
Figura 16. Opções diagnósticas nos pacientes com suspeita de dengue	41
Figura 17. Visão geral do cuidado primário para febre da dengue (OMS 2009)	47
Figura 18. Visão geral da organização da carga humanística relacionada a dengue.....	49
Figura 19. Visão geral dos custos ao sistema de saúde, pacientes e famílias	51
Figura 20. Impacto macroeconômico das doenças infecciosas.....	53
Figura 21. Fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.....	61
Figura 22. Visão geral do programa de desenvolvimento clínico da vacina QDENGAR [®] (TAK-003)	65
Figura 23. Esquematização do desenho do estudo pivotal (DEN-301; TIDES trial)	67
Figura 24. Hierarquia dos desfechos no estudo	72
Figura 25. Randomização, vacinação e acompanhamento do estudo TIDES (DEN-301).....	74
Figura 26. Curva de Kaplan-Meier: eficácia vacinal contra DVC (30 dias a 12 meses após segunda dose da vacina).....	75
Figura 27. Curva de Kaplan-Meier: eficácia vacinal hospitalização por DVC (30 dias a 12 meses após segunda dose da vacina).....	76
Figura 28. Forest plot da VE (IC95%) para desfechos primários e secundários.....	77
Figura 29. Incidência cumulativa de DVC até 54 meses após a segunda dose da vacina.....	78
Figura 30. Eficácia cumulativa contra DVC de 12 a 54 meses após segunda dose da vacina	79
Figura 31. Incidência cumulativa de hospitalização por DVC em 54 meses	79
Figura 32. Eficácia cumulativa sobre hospitalização por DVC até 54 meses	80
Figura 33. Eficácia vacinal contra hospitalização por DVC estratificado por estado imunológico e sorotipo, incluindo e excluindo dados do Sri Lanka.....	82

Figura 34. Eficácia vacinal contra DVC por subgrupo de idade e país (54 meses após segunda dose)	83
Figura 35. Eficácia vacinal contra formas graves da dengue (36 meses).....	84
Figura 36. GMTs de anticorpos neutralizantes para cada sorotipo, do início aos 54 meses após segunda dose da vacina no estudo DEN-301	88
Figura 37. GMRs dos anticorpos neutralizantes contra a dengue (população adulta vs. pediátrica)	90
Figura 38. GMTs de anticorpos neutralizantes contra cada sorotipo no estudo atual ("current study") e adolescentes soronegativos na América Latina no estudo pivotal TIDES ("Phase 3 efficacy study")	94
Figura 39. Avidéz dos IgG anti-dengue em soronegativos e soropositivos prévios que receberam TAK-003 no estudo TIDES (DEN 301).....	98
Figura 40. GMTs de anticorpos neutralizantes para cada sorotipo até 54 meses após segunda dose da TAK-003 (PPSI; DEN-301)	99
Figura 41. TAK-003 induz anticorpos de reação reativa e específicos para cada sorotipo (DENV-1, DENV-3 e DENV-4) em adultos e crianças	100
Figura 42. TAK-003 é capaz de ativar CMBs contra todos os sorotipos do DENV	100
Figura 43. Anticorpos neutralizantes contra cepas homólogas e diversos genótipos dos DENV1-4 em soro pós-vacinação com TAK-003	102
Figura 44. Anticorpos de fixação de complemento induzidos pela TAK-003 em soronegativos e soropositivos no estudo TIDES (DEN-301)	103
Figura 45. Relação entre as respostas imunológicas específicas e de reação cruzada de DENV-2, NS1 e IgG a todos os sorotipos DENV	104
Figura 46. Visão geral da estrutura do modelo <i>dyna-static</i>	118
Figura 47. Representação esquemática do modelo.	120
Figura 48. Possíveis evoluções clínicas de um indivíduo com dengue no modelo econômico	121
Figura 49. Estrutura da população: Valores empíricos vs dados de probabilidade de morte por todas as causas, por faixa etária, do IBGE.....	125
Figura 50. Estrutura da população: Valores empíricos vs dados de probabilidade de morte por todas as causas, por faixa etária, das Nações Unidas	126
Figura 51. Custos incluídos no modelo <i>dyna-static</i> por categoria e perspectiva	139
Figura 52. Quantidade de indivíduos vacinados por cenário de vacinação.....	143
Figura 53. Proporção de infecções evitadas por cenário - Infecções assintomáticas e sintomáticas, não hospitalizadas.....	143
Figura 54. Proporção de infecções evitadas por cenário - Infecções sintomáticas, hospitalizadas e leves	144
Figura 55. Proporção de infecções evitadas por cenário - Infecções sintomáticas, hospitalizadas, graves e fatais.....	145
Figura 56. Plano de custo-efetividade - análise de cenários (perspectiva do pagador)	145
Figura 57. Plano de custo-efetividade - análise de cenários (perspectiva da sociedade)	147
Figura 58. Casos de dengue grave por faixa etária acumulados no período analisado (2014-2016, 2019 e 2022)	149
Figura 59. Hospitalizações por dengue por faixa etária acumuladas no período analisado (2014-2016, 2019 e 2022)	149
Figura 60. Infecções evitadas, por gravidade da doença e tipo de tratamento, com a estratégia de vacinação de rotina aos 4 e 55 anos.....	152
Figura 61. Plano de custo-efetividade - Proposta de coorte	152

Figura 62. ASD - RCEI por AVAQ ganho, perspectiva do pagador	153
Figura 63. ASD - Custo Incremental, perspectiva do pagador	154
Figura 64. ASD - Custo Incremental, perspectiva da sociedade	154
Figura 65. ASD - AVAQs ganhos	155
Figura 66. Fluxo dos cálculos na AIO.....	157
Figura 67. Impacto orçamentário anual - Cenário A (Perspectiva do Pagador)	164
Figura 68. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário A (Perspectiva do Pagador).....	165
Figura 69. Impacto orçamentário anual - Cenário A (Perspectiva da Sociedade)	165
Figura 70. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário A (Perspectiva da Sociedade).....	166
Figura 71. Participação da vacinação contra a dengue no orçamento anual do PNI (%) - Cenário A	166
Figura 72. Impacto orçamentário anual - Cenário B (Perspectiva do Pagador).....	168
Figura 73. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário B (Perspectiva do Pagador)	169
Figura 74. Impacto orçamentário anual - Cenário B (Perspectiva da Sociedade)	169
Figura 75. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário B (Perspectiva da Sociedade).....	169
Figura 76. Participação da vacinação contra a dengue no orçamento anual do PNI (%) - Cenário B.....	170
Figura 77. Impacto orçamentário anual - Cenário B (Perspectiva do Pagador).....	172
Figura 78. Economia de recursos relacionados a dengue - Cenário C (Perspectiva do Pagador).....	172
Figura 79. Impacto orçamentário anual - Cenário C (Perspectiva do Pagador).....	172
Figura 80. Economia de recursos relacionados a dengue - Cenário C (Perspectiva do Pagador).....	173
Figura 81. Participação da vacinação contra a dengue no orçamento anual do PNI (%) - Cenário C.....	173
Figura 82. Gráfico de tornado - ASD sob a perspectiva do pagador.....	174
Figura 83. Gráfico de tornado - ASD sob a perspectiva da sociedade	175
Figura 84. Calibração do modelo segundo a curva de incidência: valores observados vs. previstos.....	217
Figura 85. Soroprevalência por idade prevista pelo modelo	218
Figura 86. Distribuição por histórico de infecções e por idade	218

Tabelas

Tabela 1. Taxa de letalidade de acordo com faixa etária no Brasil.....	28
Tabela 2. Sinais de alarme e choque do paciente com dengue (107).	39
Tabela 3. Classificações da dengue de acordo com o Ministério da Saúde (2014)	40
Tabela 4. Classificação de risco e Manejo do paciente com dengue (120)	43
Tabela 5. Fatores associados a gravidade da dengue.....	43
Tabela 6. Estratégia PICO para RSL sobre QDENGAR (TAK-003).....	57
Tabela 7. Publicações identificadas na revisão sistemática.....	63
Tabela 8. Critérios de elegibilidade para participação no estudo TIDES (DEN-301).....	69
Tabela 9. Vigilância ativa e ativa modificada	70
Tabela 10. Dimensionamento do estudo DEN-301 para o desfecho primário	73
Tabela 11. Disposição dos dados utilizados em cada análise	73
Tabela 12. Incidência basal de hospitalizações por DVC em cada país (54 meses)	81
Tabela 13. Análise ano-a-ano da eficácia contra DVC por faixa etária	83
Tabela 14. GMTs de anticorpos neutralizantes contra a dengue para cada sorotipo estratificado por estado imunológico prévio em estudos conduzidos em regiões endêmicas	87
Tabela 15. GMTs de anticorpos neutralizantes da dengue para cada sorotipo da DENV: immunobridging entre DEN-301 (pediátricos) e DEN-304 (adultos).....	91
Tabela 16. Esquema vacinal para YF-17DV, TAK-003 e placebo (DEN-305)	92
Tabela 17. Esquema vacinal para vacina contra hepatite A, TAK-003 e placebo (DEN-314).....	92
Tabela 18. Visão geral de eventos adversos graves dentro de 12 meses após segunda dose	106
Tabela 19. Visão geral de EAs dentro de 7, 14 ou 28 dias após qualquer dose.....	107
Tabela 20. Visão geral dos EAGs de 18 meses a 36 meses após segunda dose.....	107
Tabela 21. Eventos adversos graves mais frequentes (18 a 36 meses após segunda dose)	107
Tabela 22. Visão geral dos EAGs entre os meses 22 e 57 após primeira dose	108
Tabela 23. Número de participantes soronegativos com EAGs.....	108
Tabela 24. Número de participantes soropositivos com EAGs.....	109
Tabela 25. EAGs, por termo preferido, relatados por $\geq 0,1\%$ dos que receberam TAK-003 ou placebo, com idades entre 4 e 60 anos, após qualquer dose de vacina (pool de segurança de ensaios controlados por placebo, conjunto de segurança).....	111
Tabela 26. Sumário da avaliação de risco de viés (instrumento RoB 2)	113
Tabela 27. Tabela de Sumário dos Achados (GRADE).....	114
Tabela 28. Comparação entre o modelo dinâmico e <i>dyna-static</i> da Takeda	116
Tabela 29. Número de indivíduos por faixa etária e por ano projetado pelo IBGE.....	123
Tabela 30. Dados de mortalidade por qualquer causa de acordo com a faixa etária - IBGE.....	124
Tabela 31. Dados de mortalidade por qualquer causa de acordo com a faixa etária - Nações Unidas ...	126
Tabela 32. Incidência (casos por 100.000 habitantes) de acordo com a faixa etária.	128

Tabela 33. Probabilidade de hospitalização por faixa etária dado caso sintomático.....	130
Tabela 34. Probabilidade de dengue grave por faixa etária dado caso sintomático	131
Tabela 35. Probabilidade de óbito por faixa etária dado caso sintomático, grave e hospitalizado.	132
Tabela 36. Decréscimo de AVAQ por estado de saúde.....	135
Tabela 37. Custo do manejo da dengue	136
Tabela 38. Cálculo do custo da dengue persistente	138
Tabela 39. Parâmetros utilizados no modelo <i>dyna-static</i> para cálculo dos custos indiretos	139
Tabela 40. Investimento público direto por aluno segundo o nível educacional	140
Tabela 41. Resultados da ACE por cenário na perspectiva do pagador.....	146
Tabela 42. Resultados da ACE por cenário na perspectiva da sociedade.....	148
Tabela 43. Visão geral dos resultados de cenário R4+R55 (horizonte temporal de 20 anos)	150
Tabela 44. Principais parâmetros que influenciam o resultado do modelo de acordo com a ASD.....	156
Tabela 45. Visão geral da análise de impacto orçamentário	158
Tabela 46. Cenários avaliados na AIO	159
Tabela 47. Resumo dos dados para os principais parâmetros da AIO.....	160
Tabela 48. Visão Geral da AIO - Cenário A.....	163
Tabela 49. Visão Geral da AIO - Cenário B	167
Tabela 50. Visão Geral da AIO - Cenário C	170
Tabela 51. Lista dos 10 parâmetros mais influentes no impacto orçamentário, por perspectiva	175
Tabela 52. Relação contextualizada entre as características da TAK-003 (QDENG [®]) e características desejáveis de uma vacina contra a dengue	183
Tabela 53. Estudos em andamento e planejados para a TAK-003.....	184
Tabela 54. Calibração do modelo segundo a curva de incidência: valores observados vs. previstos	217
Tabela 55. Distribuição por histórico de infecções e por idade.....	219
Tabela 56. Eficácia da vacina contra a dengue não hospitalizada, por status sorológico e infecção pós-vacinação (redimensionada pela distribuição de sorotipos informada no modelo)	222
Tabela 57. Eficácia da vacina contra a dengue hospitalizada, por status sorológico e infecção pós-vacinação (redimensionada pela distribuição de sorotipos informada no modelo)	223
Tabela 58. Eficácia da vacina contra a dengue assintomática, por status sorológico e infecção pós-vacinação (redimensionada pela distribuição de sorotipos informada no modelo)	224
Tabela 59. Parâmetros testados na análise de sensibilidade determinística - ACE.....	225
Tabela 60. Dados de eficácia contra casos ambulatoriais utilizados na análise de impacto orçamentário	230
Tabela 61. Dados de eficácia contra casos hospitalizados utilizados na análise de impacto orçamentário	231

Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CFR	<i>Case-fatality rate</i> (taxa de letalidade)
DALY	Anos de vida ajustados pela incapacidade
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EAs	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0
RSL	Revisão sistemática de literatura
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa
SE	Semana Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
UI	Unidade internacional

1. APRESENTAÇÃO

1.1. Descrição do Documento

Este documento refere-se à avaliação de eficácia e segurança de uma nova tecnologia em saúde (vacina tetravalente contra a dengue) para sua incorporação no Sistema Único de Saúde através da inclusão no calendário do Programa Nacional de Imunização.

1.2. Contexto

Infecções causadas pelo vírus da dengue implicam em significativa morbimortalidade, com aproximadamente 4 bilhões de pessoas sob risco da doença em regiões tropicais e subtropicais. A dengue está consistentemente entre as principais causas de doenças febris destas regiões, causando importante impacto econômico, social e humanístico. Diante do progressivo, substancial e persistente aumento do fardo da dengue nas últimas décadas, considerando que não há tratamento específico para a dengue e a os programas de prevenção baseados em controle do vetor e cuidados individuais não são suficientes, existe uma grande necessidade em saúde pública não-atendida por uma vacina segura e eficaz, aplicável independente do *status* sorológico prévio da população, capaz de reduzir substancialmente a carga desta doença no Brasil.

1.3. Objetivo

Sintetizar as melhores evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da vacina tetravalente contra a dengue (vírus vivo, atenuado) da Takeda (TAK-003) registrada como QDENGAR®, para prevenção da dengue na população de 4 a 60 anos de idade. Foi realizada uma revisão sistemática sobre os riscos e benefícios da tecnologia pleiteada. Este PTC foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A vacina **QDENGAR**® (TAK-003) é eficaz e segura para prevenção da dengue e suas consequências clínicas, comparado a placebo?

População-alvo: indivíduos de 4 a 60 anos de idade

Tecnologia: vacina tetravalente contra a dengue (TAK-003, QDENGAR®)

Comparador: placebo

Delineamento de estudos elegíveis: ensaios clínicos randomizados de fase I, II e III; ensaios clínicos de braço único; revisões sistemáticas com ou sem metanálises de ensaios clínicos elegíveis.

Processo de busca e análise de evidências científicas: foram pesquisados estudos nas principais bases bibliográficas eletrônicas da literatura biomédica (EMBASE e MEDLINE) através de buscas sensíveis. Foram considerados elegíveis estudos clínicos que aplicaram ao menos uma dose da vacina TAK-003, em qualquer contexto, em qualquer população. Não foi feita restrição para data de publicação ou idioma. Adicionalmente, foram incluídos dados de estudos apresentados em congressos e conferências, bem como registros de estudos completos ou em andamento identificados através da base de dados ClinicalTrials.gov. Os estudos foram descritos e sintetizados em textos e tabelas. O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelo instrumento RoB 2 (*Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*), e a qualidade da evidência foi julgada de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: foram identificados 7 estudos primários dentre 12 publicações revisadas por pares elegíveis a partir das bases bibliográficas pesquisadas, e 19 registros de ensaios clínicos referentes a TAK-003 no ClinicalTrials.gov. Dentre todos os estudos identificados, o principal se refere a um grande ensaio clínico randomizado multicêntrico (DEN-301), quadruplo-cego, denominado estudo TIDES. O TIDES está em conformidade com as diretrizes clínicas da OMS para a dengue no que diz respeito ao desenho do estudo, inclusão da população, duração e definição dos desfechos. Foram aleatorizados 20.099 indivíduos de 4 a 16 anos de idade em proporção 2:1 para receber duas doses da vacina TAK-003 (N = 13.401) ou placebo (N = 6.698). Na linha de base, 27,7% dos participantes eram soronegativos e a amostra total apresentou representatividade similar de participantes na América Latina (53,5%) e na região da Ásia-Pacífico (46,5%). Na análise principal, a vacina TAK-003 apresentou eficácia vacinal de 80,2% (IC95%: 73,3 – 85,3%) contra casos virologicamente confirmados de dengue (DVC) em 12 meses após a segunda dose da vacina. Aos 18 meses, a eficácia vacinal permaneceu similar, com magnitude ligeiramente superior para soropositivos prévios (76,1%; IC95%: 68,5

– 81,9%) comparado a soronegativos prévios (66,2%; IC95%: 49,1 – 77,5%). A eficácia vacinal foi maior para prevenção de hospitalização por DVC (95,4%; IC95%: 88,4 – 98,2%), sem diferença importante entre soronegativos e soropositivos prévios (94,4% e 97,2%, respectivamente). Aos 18 meses, o resultado global da eficácia vacinal contra hospitalização se manteve superior a 90%, sem diferença importante entre soropositivos e soronegativos prévios (91,4% e 88,1%, respectivamente). Os resultados para prevenção dos desfechos exploratórios de formas graves de DVC foram menos conclusivos pelo baixo número de eventos observados: com base em um total de 9 casos de febre hemorrágica da dengue, a eficácia vacinal estimada foi de 85,9% (IC95%: 31,9 – 97,1%). Dados cumulativos de acompanhamento de longo prazo (54 meses após a segunda dose da vacina) indicam alguma redução na proteção até o mês 36 contra DVC, momento a partir do qual a eficácia vacinal se estabiliza acima de 60% contra DVC (61,2%; IC95%: 56,0 – 65,8% no Mês 54). A proteção contra hospitalização se apresentou mais estável e com maior magnitude, sustentada em 84,1% (IC95%: 77,8 – 88,6%) no Mês 54. A vacina apresentou eficácia vacinal satisfatória, observada nos diversos subgrupos analisados, independente do estado imunológico prévio. Nas análises exploratórias de subgrupo, a TAK-003 foi eficaz contra todos os quatro sorotipos da dengue em indivíduos previamente soropositivos e contra os dois sorotipos mais comuns, DENV-1 e DENV-2, em indivíduos previamente soronegativos no momento da vacinação. Embora não tenha sido possível demonstrar eficácia contra o DENV 3 e o DENV-4 em indivíduos previamente soronegativos, os dados não indicam um risco de maior gravidade ao longo do tempo. Os estudos de imunogenicidade indicam tolerabilidade e manutenção da imunogenicidade da TAK-003 quando administrada em conjunto com as vacinas da febre amarela e hepatite A. Em análise de *immunobridging*, as respostas imunológicas observadas em adultos foram similares ou maiores quando comparadas às respostas em crianças, sugerindo que a eficácia vacinal observada no estudo TIDES seja transportável para a população adulta. Em relação a segurança, não foi observada diferença importante na frequência de eventos adversos graves entre TAK-003 e placebo, e não foi observado evidência sugestiva de exacerbação mediada por anticorpos nas diversas análises conduzidas dentre os diversos ensaios clínicos do programa de desenvolvimento da vacina, independente do estado imunológico prévio ou idade. A análise integrada dos dados de segurança de mais de 28.000 indivíduos de 19 estudos clínicos concluídos e em andamento confirma que a TAK-003 é bem tolerada com um perfil de segurança satisfatório.

Qualidade da evidência: a avaliação de risco de viés não sugeriu preocupações que levantassem suspeita sobre a validade interna dos estudos incluídos, sobretudo do estudo TIDES; dessa forma, todos os ensaios clínicos randomizados foram considerados como de baixo risco de viés. A qualidade da evidência para os achados primários de eficácia e segurança do estudo TIDES foi julgada como ALTA para os desfechos DVC e hospitalização por DVC, e considerada como MODERADA a MUITO BAIXA para diferentes análises de formas graves de dengue devido aos baixos números de eventos para esses eventos raros observados em análises exploratórias.

Avaliação econômica: Um modelo de custo-efetividade híbrido, *dyna-static* (do inglês, dynamic-static), foi desenvolvido para permitir a avaliação do impacto da vacinação com a QDENGRA sobre a carga

epidemiológica, econômica e de qualidade de vida (QV) da dengue no Brasil, ao mesmo tempo em que captura o efeito da proteção direta e indireta e é suficientemente acessível a especialistas que não são especialistas em modelagem especificamente. Os dados do Sistema Nacional de Notificações e Agravos – SINAN foram utilizados para simular o cenário epidemiológico da dengue no Brasil. Foram simulados, individualmente, cenários de vacinações de rotina com 90% de cobertura vacinal (CV) em diferentes faixas etárias (4, 9, 14, 19, 24, 29, 34, 39, 44, 49, 54 e 59 anos) e todas demonstraram um benefício robusto na redução da quantidade de infecções de todas as gravidades. A vacinação de uma única idade individual ao longo do horizonte temporal avaliado foi capaz de reduzir em até 15,6% as infecções assintomáticas, 19,7% as infecções sintomáticas, 21,9% das hospitalizações não graves e na mesma proporção as hospitalizações de casos graves e, por fim, 20,7% dos óbitos por dengue. Sob a perspectiva do pagador, considerando um preço de R\$170 por dose, todos os cenários simulados demonstraram-se custo-efetivos de acorco com o limiar de custo-efetividade de um valor de referência (R\$40.000,00) definido para o Brasil. Ao avaliarmos o resultado sob a perspectiva da sociedade, incluindo custos indiretos relacionados a perda de produtividade e impacto direto na renda familiar, as estratégias demonstraram-se majoritariamente dominantes em relação ao cenário de ausência de vacinação, ou seja, mais efetivas e com potencial para economia de recursos. Considerando a existência de necessidades infinitas para recursos finitos, a Takeda propõe a vacinação de rotinas em dois públicos distintos, aos 4 anos e aos 55 anos de idade, almejando a prevenção a longo prazo e redução da carga da doença na infância e também a redução das hospitalizações e óbitos nas maiores faixas etárias, de acordo com a bula aprovada pela ANVISA. Esse cenário também demonstrou uma redução de 27 a 37% das infecções, a depender da gravidade da doença, e demonstrou-se custo-efetivo sob a perspectiva do pagador (RCEI de R\$22.700/AVAQ ganho) e dominante sob a perspectiva da sociedade.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da vacinação de rotina aos 4 e aos 55 anos, em um horizonte temporal de 5 anos, em três cenários diferentes: o primeiro considerando a CV de 90%, de acordo com a meta do Ministério da Saúde anunciada na campanha Movimento Nacional pela Vacinação, o segundo considerando uma CV de 65% aos 4 anos e 50% aos 55 anos, baseado na observação das CVs atuais para as vacinas já existentes no calendário nacional de vacinação cujo público-alvo é semelhante, e o terceiro um cenário com aumento gradual da cobertura vacinal ao longo de 5 anos, até alcançar 90% de CV. No cenário de maior CV, é esperado que exista uma variação de 44,91 e 12,24% no orçamento destinado ao manejo da doença sob a perspectiva do pagador e da sociedade, respectivamente. No cenário de menor CV, a variação é de 28,17 e 7,12%, nas mesmas perspectivas. No cenário de aumento gradual da CV, essa variação é de 36,08 e 10,78%. A depender da CV e da perspectiva observada, é estimado uma economia acumulada de recursos relacionada ao manejo da doença de 1,2 a aproximadamente 4,5 bilhões de reais em um período de 5 anos.

Experiência Internacional: Os dados de QDENGAs foram amplamente analisados por vários órgãos reguladores ao redor do mundo, incluindo a EMA. QDENGAs® foi aprovada pela agência europeia

European Medicines Agency (EMA), com a comercialização liberada em 12 de maio de 2022 para a população a partir de 4 anos de idade. No Reino Unido, a agência regulatória Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) permitiu autorização para comercialização de QDENGAR. As autoridades da Indonésia, UE/EEE (incluindo todos os Estados-Membros da UE e a Irlanda do Norte, bem como os países do EEE, Liechtenstein, Noruega e Islândia), Grã-Bretanha, Brasil, Argentina e Tailândia também concederam a indicação para prevenir a doença da dengue em indivíduos, independentemente de seu status sorológico inicial

Considerações finais: A dengue é um grande problema de saúde pública e há uma necessidade urgente de uma vacina que possa ser administrada independentemente do estado prévio de exposição à doença. Há também uma conscientização cada vez maior sobre a crescente ameaça de disseminação da dengue devido às mudanças climáticas, à urbanização e ao aumento da migração humana. Isso se reflete na epidemiologia brasileira com um aumento na frequência de anos epidêmicos na última década, com o registro de grandes epidemias (mais de 1 milhão de casos anuais) em 2013, 2015, 2016, 2019 e 2022. Aproximadamente 1.488.843 casos foram registrados em 2023 até a SE 26, uma tendência comum em toda a região latino-americana, sendo 2023 o ano de maior registro de dengue em vários países vizinhos. O ônus da dengue é amplo, resultando em um custo humanístico, econômico e social substancial, que afeta a comunidade em geral e os indivíduos. Devido à subnotificação e à falta de apresentação de casos para tratamento, uma parte substancial do custo é suportada pelos pacientes por meio de despesas do próprio bolso e dias de trabalho perdidos. Além disso, a dengue também pode ter um impacto macroeconômico significativo, afetando a oferta e a demanda em vários setores. As epidemias de dengue podem afetar negativamente o turismo e o investimento estrangeiro direto, além de interromper a produção por meio da perda de horas de trabalho. A importância dessas consequências macroeconômicas foi demonstrada durante a pandemia da COVID-19. Há também considerações importantes de equidade relacionadas à dengue, uma vez que o impacto da dengue em indivíduos de grupos de baixa renda é desproporcionalmente mais significativo, já que eles têm menos probabilidade de procurar atendimento médico como resultado de maiores barreiras de acesso ao atendimento e menor probabilidade de implementar proteção pessoal com medidas de controle de vetores. Por essas razões, a perspectiva social para a avaliação da QDENGAR demonstra-se a mais adequada para capturar a verdadeira carga sobre a sociedade de uma doença infecciosa altamente prevalente com altos níveis de subnotificação e sub-representação no sistema de saúde. QDENGAR foi avaliada em um programa abrangente de desenvolvimento clínico. No total, aproximadamente 39.000 doses de QDENGAR foram administradas nos 19 estudos clínicos concluídos e em andamento. Conforme determinado por vários órgãos reguladores, o perfil risco-benefício da QDENGAR é positivo e o pós-licenciamento é apoiado por planos claros de gerenciamento de risco e desenvolvimento contínuo de evidências. O extenso conjunto de dados coletados até o momento sobre a vacina tetravalente contra a dengue da Takeda, abrangendo um longo período de acompanhamento e várias áreas geográficas com coleta de casos de DVC devido a todos os 4 sorotipos, representa um ponto forte claro em comparação com outros candidatos em desenvolvimento, sem dados

previsíveis de eficácia a longo prazo em um prazo razoável. Com o preço proposto, QDENG A é custo-efetiva do ponto de vista do pagador e dominante do ponto de vista da sociedade. O impacto orçamentário da sua inclusão no calendário nacional de imunização é amplamente compensado quando se considera a perspectiva social mais ampla, incluindo o contexto do custo macroeconômico, e possui um potencial ainda maior considerando que os benefícios de um programa de vacinação crescem exponencialmente a longo prazo. Em conclusão, QDENG A3 representa um grande avanço na prevenção da dengue e oferece uma solução sustentável de longo prazo para lidar com o ônus crescente da doença na população brasileira.

3. TECNOLOGIA AVALIADA

Tecnologia: VACINA DENGUE 1, 2, 3 E 4 (ATENUADA)

Tipo: BIOLÓGICO

Classe terapêutica: VACINAS

Nome comercial: QDENGAR[®]

Número de registro: 106390307

Detentor do registro: TAKEDA PHARMA LTDA.

Apresentações: Pó para suspensão injetável

Indicação aprovada na Anvisa: Prevenção da dengue na população pediátrica acima de 4 anos, adolescentes e adultos até 60 anos de idade.

Modo de administração: injeção subcutânea

Posologia: 2 doses de 0,5 mL com espaçamento de 3 meses entre cada injeção

Contraindicações: QDENGAR é contraindicada nos casos de: • Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado na seção COMPOSIÇÃO ou hipersensibilidade à uma dose anterior de QDENGAR; • Indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos (p. ex., 20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas ou mais) dentro de quatro semanas anteriores à vacinação, assim como ocorre com outras vacinas vivas atenuadas. • Indivíduos com infecção por HIV sintomática ou infecção por HIV assintomática quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida. • Mulheres grávidas. • Mulheres em período de amamentação. **Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Este medicamento é contraindicado para mulheres em período de amamentação.**

Precauções: Anafilaxia: Assim como com todas as vacinas injetáveis, a supervisão e o tratamento médico adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina. Revisão do histórico médico: A vacinação deve ser precedida por uma revisão do histórico médico (especialmente no que diz respeito à vacinação anterior e possíveis reações de hipersensibilidade que ocorreram após a vacinação). Doença concomitante: A vacinação com QDENGAR deve ser adiada em pacientes que apresentem doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação. Limitações da efetividade da vacina: Uma resposta imunológica protetora com QDENGAR pode não ser induzida em todas as pessoas vacinadas contra todos os sorotipos do vírus da dengue, e pode diminuir ao longo do tempo. Atualmente não se sabe se uma ausência de proteção poderia resultar em um aumento na gravidade da dengue.

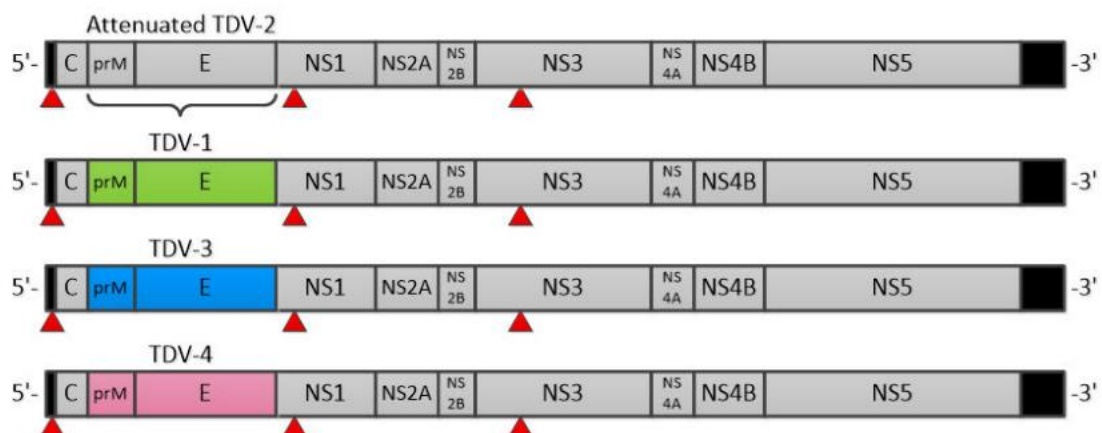
Recomenda-se que as medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito sejam mantidas após a vacinação. Os pacientes devem procurar atendimento médico se desenvolverem sinais de alerta ou sintomas da doença da dengue. Não há dados sobre o uso de QDENG A em pessoas acima de 60 anos de idade e dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas. Reações relacionadas à ansiedade: Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação com a vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que sejam realizadas precauções para evitar lesões causadas por desmaios. Mulheres com potencial para engravidar: Assim como acontece com outras vacinas vivas atenuadas, mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação. Outros: QDENG A não deve ser administrada por injeção intravascular, intradérmica ou intramuscular. Excipientes: QDENG A contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, é essencialmente "isento de sódio". QDENG A contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, essencialmente "livre de potássio". **Fertilidade, gravidez e lactação**: - Mulheres com potencial para engravidar: Mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação. Mulheres que pretendem engravidar devem ser aconselhadas a adiar a vacinação. - Gravidez: Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (veja seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). A quantidade de dados sobre o uso de QDENG A em mulheres grávidas é muito limitada. Esses dados não são suficientes para concluir quanto à ausência de possíveis efeitos de QDENG A na gravidez, no desenvolvimento embrionário, no parto e no desenvolvimento pós-natal. QDENG A é uma vacina viva atenuada; portanto, QDENG A é contraindicada durante a gestação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). **Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.** - Lactação: Não se sabe se QDENG A é excretada no leite humano. Um risco para recém-nascidos ou lactentes não pode ser excluído. QDENG A é contraindicada durante a amamentação. - Fertilidade: Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva. Não foram conduzidos estudos específicos sobre fertilidade em humanos. **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**: QDENG A possui pouca influência na capacidade de conduzir veículos e operar máquinas.

3.1. Desenvolvimento da TAK-003 (QDENGAR®)

3.1.1. Descrição da tecnologia

A TAK-003 (ou TDV) começou a ser desenvolvida em 1980, com seu mais antigo precursor na Tailândia, quando o vírus DENV-2 foi isolado de um paciente. Baseado nessa cepa isolada, a vacina foi subsequentemente desenvolvida pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos, Inviragen e posteriormente pela Takeda. A vacina é composta por quatro componentes, que consiste em uma estrutura principal do DENV-2 que contém a sequência genética do DENV-2. Esta estrutura tem por base um vírus atenuado isolado de um paciente e posteriormente desenvolvido em laboratório (DEN-2 PDK-53) (1). Três componentes são recombinantes, com as sequências do envelope (E) e da pré-membrana (prM) do DENV-2 substituídas pelas proteínas correspondentes do DENV-1, -3 e -4. Três mutações na estrutura do PDK-53 atenuam os quatro componentes do vírus - na região 5' não traduzida e nos genes não estruturais (NS), NS1 e NS3 (2). Estas mutações prejudicam a replicação dos quatro vírus TAK-003 in vitro, em ratos, em primatas não humanos, em mosquitos *Aedes aegypti* e em seres humanos (3) (Figura 1).

Figura 1. Diagrama da estrutura genética das cepas da vacina tetravalente TAK-003



As proteínas estruturais de cada um dos quatro DENV são um componente-chave da TAK-003 e são importantes para desencadear respostas de proteção de anticorpos de sorotipo específico e de reação cruzada (1,4). As proteínas NS da dengue conservadas, também incluídas no desenho da TAK-003, são cruciais para a resposta imune protetora mediada por células e para desencadear a resposta imune humoral (5,6).

3.1.2. Desenvolvimento clínico

A TAK-003 foi investigada num extenso programa de desenvolvimento clínico, que foi desenvolvido em consulta com a Food and Drug Administration (FDA) e o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), englobando oito estudos de Fase 3, seis de Fase 2 e cinco de Fase 1 - ver Figura 2 (7–25)

Durante o desenvolvimento da TAK-003, foram também realizadas várias reuniões com as autoridades reguladoras nacionais de vários países endémicos de dengue da Ásia-Pacífico e da América Latina, bem como com a OMS.

Até à data, estes estudos incluíram mais de 28.175 participantes de 13 países, com uma ampla faixa etária (18 meses a 60 anos), incluindo indivíduos seropositivos e seronegativos, e de regiões endémicas e não endémicas do mundo (7–25). No total, foram administradas aproximadamente 39.000 doses de TAK-003 nos 19 estudos clínicos concluídos e em curso (26).

As fases anteriores do desenvolvimento centraram-se no estabelecimento da formulação ideal da vacina, da via de administração e do esquema de doses, que foram levados adiante no programa da Fase 3 para investigar a eficácia da vacina (VE), a imunogenicidade e a segurança da TAK-003 para a prevenção da doença da dengue causada por qualquer sorotipo de DENV em indivíduos com 4-60 anos de idade (7,10,11,13,14,16,17,23).

O estudo principal de Fase 3 TIDES (DEN-301) investigou a utilização do TAK-003 numa população pediátrica em países endémicos (27).

O vasto programa de desenvolvimento clínico do TAK-003 foi realizado para apoiar a prevenção da dengue em países endémicos e não endémicos (Figura 2) (7–25).

Figura 2. Visão geral dos principais estudos de fase 2 e 3 da TAK-003

Phase 2 trials	DEN-203	All (N=360)	Endemic*	1.5–45 years old Safety and immunogenicity
	DEN-204	Pediatric (N=1,800)	Endemic†	2–<18 years old Safety and immunogenicity
	DEN-205	Adults (N=351)	Endemic‡	21–45 years old Immunogenicity
Phase 3 trials	DEN-301	Pediatric (N=20,099)	Endemic§	4–16 years old Efficacy, safety and immunogenicity
	DEN-304	Adults (N=923)	Non-endemic (US)	18–60 years old Lot-to-lot consistency
	DEN-315	Adolescents (N=400)	Non-endemic (Mexico City)	12–17 years old Safety and immunogenicity
	DEN-305	Adults (N=900)	Non-endemic (US)	18–60 years old TAK-003/YF vaccine co-administration
	DEN-314	Adults (N=900)	Non-endemic (UK)	18–60 years old TAK-003/HAV vaccine co-administration
	DEN-307	Adults (N=200)	Non-endemic (US)	18–60 years old End-of-shelf life

*Colômbia, Porto Rico, Cingapura, Tailândia.

†Filipinas, República Dominicana, Panamá.

‡Cingapura.

§ Filipinas, Sri Lanka, Tailândia, Brasil, Colômbia, República Dominicana, Nicarágua, Panamá.

Abreviações: HAV, hepatite A; UK, Reino Unido; US, Estados Unidos; TAK-003, vacina tetravalente contra dengue (viva, atenuada); YF, febre amarela.

3.1.3. Disposição e disponibilidade local

A substância ativa é produzida pela IDT Biologika GmbH (Alemanha). Em todos os centros envolvidos na produção e no teste da substância ativa da TAK-003, foi documentado cumprimento com as práticas preconizadas pelo *Good Manufacturing Practice* (GMP).

3.1.4. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação primário da TAK-003 envolve replicação local, provocando a produção de anticorpos neutralizantes para conferir proteção contra doença causada por qualquer um dos 4 sorotipos do vírus da dengue. A vacina ativa múltiplos braços do sistema imunológico, incluindo anticorpos de ligação, anticorpos fixadores de complemento, anticorpos funcionais para NS1 da dengue, e respostas imunes mediadas por células (co-receptor de células T [CD4+], co-receptor de células T [CD8+] e células *natural killer*) (28).

4. INTRODUÇÃO

4.1. Epidemiologia

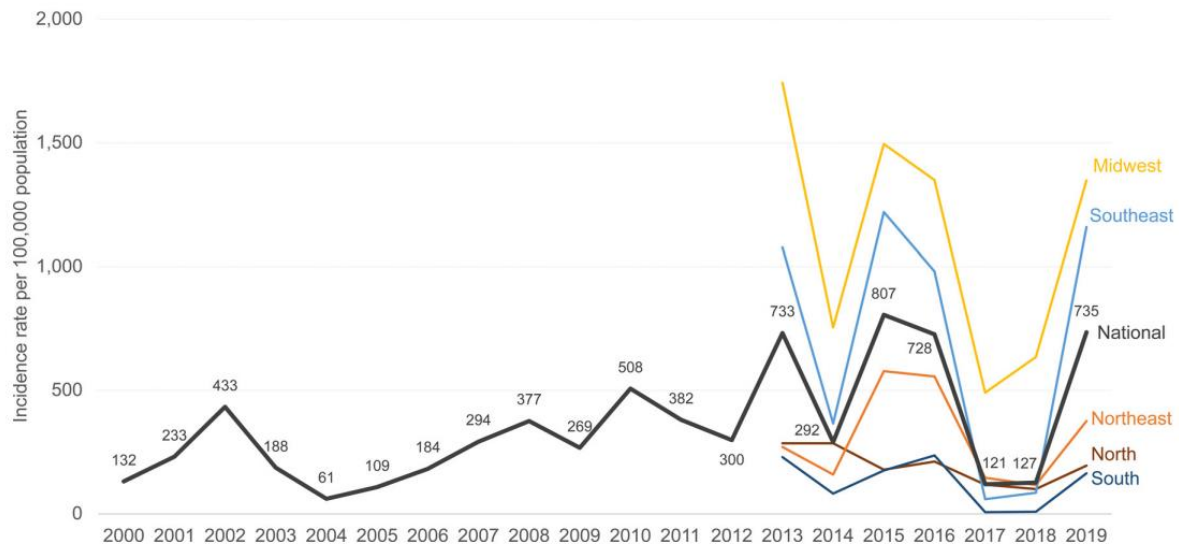
4.1.1. Incidência

A dengue é considerada endêmica em mais de 100 países, sendo estimado que 3,9 bilhões de pessoas globalmente estejam sob risco de infecção (29). Anualmente, são observados 390 milhões de infecções (30); no entanto, a verdadeira incidência da dengue é desconhecida por desafios no diagnóstico, variação na taxa de detecção, diferenças em sistemas e métodos de notificação utilizados pelos diferentes países (30). Além disso, a alta prevalência de casos assintomáticos e auto manejo dos sintomas não observados pelo sistema de saúde potencializam a subnotificação da doença; por essa razão, considera-se que os indicadores epidemiológicos observados subestimam os números reais da dengue (30–32).

A incidência de dengue cresceu substancialmente no último século, de 900 casos notificados à OMS por ano na década de 50 a mais de 500,000 por ano na década de 90. É estimado que o crescimento observado continue nos próximos anos, com mais de 1 bilhão de novas pessoas sob o risco de dengue até 2080 (33,34), devido a mudanças sociais como aumento da população e urbanização, particularmente em regiões tropicais e subtropicais com limitações na gestão de água e lixo, levando a proliferação dos vetores da dengue (35,36). Além disso, mudanças climáticas globais têm levado à exposição de vetores a novas áreas, à extensão dos períodos de maior transmissão, à redução no período de incubação extrínseca e ao aumento na capacidade vetorial dos mosquitos (35,36).

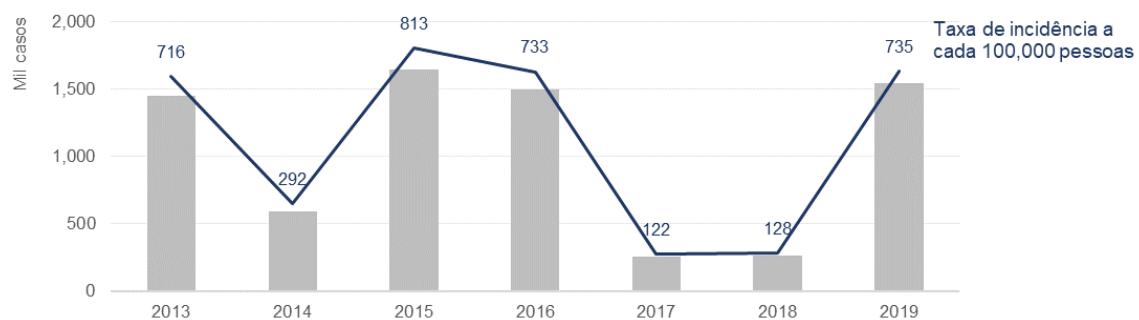
Em 2019, foram notificados 5,2 milhões de casos de dengue à OMS, marcando o maior número anual de casos globalmente na história. Destes, 3,1 milhões de casos ocorreram nas Américas, dos quais mais de 25 mil foram classificados como graves. Em 2020, a dengue continuou afetando diversas regiões do mundo, com relatos de aumento nos números de casos em mais de 15 países (32). No Brasil, o mesmo padrão de aumento da incidência da doença tem sido observado, acompanhando aumento médio anual de óbitos. Além disso, também foi observado aumento na frequência de anos epidêmicos na última década, com registro de grandes epidemias (mais de 1 milhão de casos anuais) em 2013, 2015, 2016 e 2019. Desde o início do século XXI, os anos de maior incidência no país foram 2015 (com 806,5 casos a cada 100,000 pessoas-ano) e em 2019 (com 735,2 casos a cada 100,000 pessoas-ano).

Figura 3. Incidência da dengue no Brasil por 100.000 habitantes entre 2000 e 2019 (37)



Notas: taxa de incidência da dengue a cada 100,000 pessoas, com dados nacionais (linha preta) e dados regionais (em cores). Dados regionais do DATASUS; dados nacionais da base de dados da PAHO (Pan American Health Organization)/PLISA (Platform for the Americas Database). Tradução: Midwest, centro-oeste; Southeast, sudeste; Northeast, nordeste; North, norte; South, sul.

Figura 4. Incidência da dengue no Brasil (número de casos e taxa de incidência) (37)



Fonte: Boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde do Brasil (37).

Epidemias e surtos em países hiperendêmicos ocorrem em ciclos de 3 a 5 anos, e estão associados a mudanças no sorotipo predominante em circulação e variação dos genótipos (34,38). O *timing* de mudanças epidêmicas é específico para cada país e parece ser influenciado por padrões sazonais (32,39). Durante os períodos inter-epidêmicos são observadas menores taxas de transmissão, que podem ocorrer parcialmente devido a imunidade desenvolvida conforme a população infectada adquire proteção heterotípica contra os sorotipos da DENV por um curto (< 3 anos) período de tempo pós-infecção. No entanto, como será demonstrado e discutido acerca das Figura 5 e Figura 6, as taxas de hospitalização e letalidade da dengue não se correlacionam com a incidência da doença, indicando que anos de menor incidência não necessariamente representam anos de menor carga da doença. É esperado que a incidência siga a tendência incremental observada na última década, em especial devido à mudanças climáticas e aumento da urbanização (35,36).

Diferentemente de outras doenças imunopreveníveis, a dengue não acomete uma faixa etária em particular. Milhares de crianças, adolescentes, adultos e idosos são afetados anualmente pela doença. A mediana de idade de maior incidência da dengue varia de acordo com cada país, e também

pode variar intra-país ao longo do tempo. Dados do DATASUS de 2007 – 2013 indicam maior notificação de casos na população adulta de 20-39 anos, seguido da faixa etária de 40-59 anos. Um estudo conduzido por Bohm e colaboradores relatou incidências anuais nacionais de acordo com idade entre 2002 e 2012 (40). A faixa etária de maior incidência neste período foi de 20 a 39 anos (53,0 [2004] a 598,6 [2010] casos a cada 100,000 pessoas). No entanto, a população pediátrica/adolescente no Brasil também é acometida com proporção relevante dos casos totais da dengue. Neste mesmo estudo, a mediana da taxa de incidência na população pediátrica foi de 148 e 170 casos a cada 100,000 (subgrupo de 1 a 5 anos e 5 a 9 anos, respectivamente) no período de 2002 a 2012. Quando analisado o período de 2008 a 2011, a população pediátrica apresentou a maior incidência, com 347 e 418 casos a cada 100,000, respectivamente (40).

Dados agregados para o Brasil podem ser de difícil interpretação pela variabilidade dos indicadores epidemiológicos entre regiões ano-a-ano. No mesmo período em que a incidência da dengue na população pediátrica foi menor que a população adulta a nível nacional, dados da região Nordeste revelaram que a população abaixo de 9 anos de idade apresentou a maior taxa de incidência em 2008 (mais de 2.300 a cada 100,000 pessoas) (41). Esta estimativa foi reforçada por outro estudo que observou 1.530 casos a cada 100,000 pessoas em 2008 na população de 0 a 4 anos de idade e, neste mesmo ano, 1.580 a cada 100,000 na população de 5 – 14 anos de idade (42). De maneira geral, a evidência sugere a existência de impacto considerável da dengue na população pediátrica, com taxas absolutas de incidência, hospitalização e óbitos comparáveis a outras doenças imunopreveníveis.

Considerando a distribuição da dengue ao longo das diferentes faixas etárias, a epidemiologia brasileira indica um particular perfil democrático da doença, acometendo todas elas. Como a gravidade da doença é variável de acordo com a idade, o impacto da dengue nos extremos do ciclo da vida (crianças e idosos) tende a predominar pelo maior risco de doença grave, hospitalização e óbito, enquanto o impacto na faixa etária de adultos, especialmente hígidos, é mais caracterizado pela morbidade, prejuízo à qualidade de vida, perda de produtividade devido ao absenteísmo e presenteísmo e impacto econômico com custos pagos com recursos próprios (43–48).

4.1.2. Hospitalizações

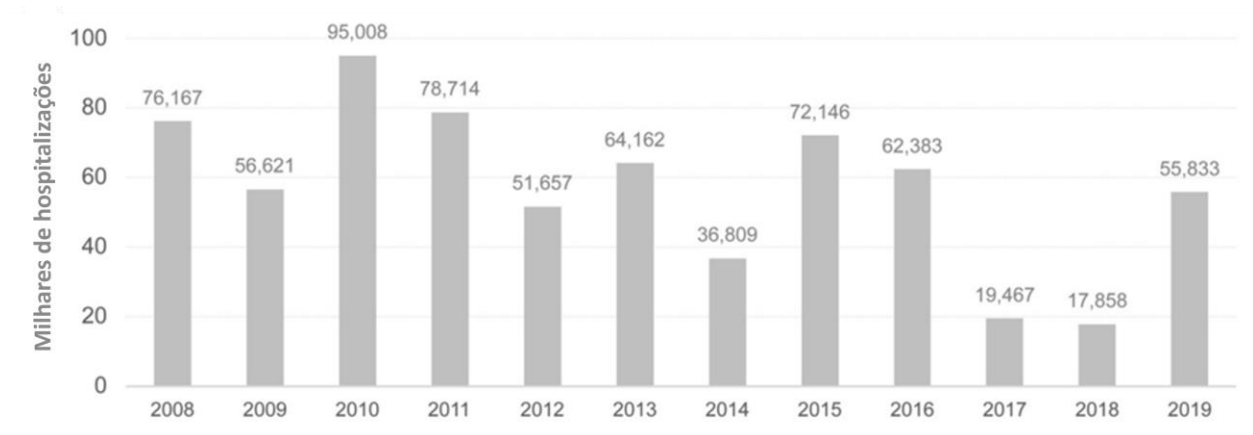
No Brasil, entre 2008 e 2019, os registros de hospitalizações registradas no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) foram em 2010 (mais de 95 mil) e em 2015 (mais de 70 mil) (Figura 5). Em uma revisão sistemática da literatura com dados de seis estudos brasileiros de 2000 a 2017, a proporção de hospitalização dentre os casos notificados variou de 1% a 25,5% (37). Nestes estudos, nos anos em que foram observados maior proporção de hospitalizações, foi observada também maior predominância na circulação do DENV-2 (37), sorotipo ligado à maior gravidade da doença e taxa de fatalidade em decorrência da dengue.

Entre 2000 e 2014, os grupos etários com maior número absoluto de hospitalizações foram de 21 a 35 anos (25,1 mil) e 11 a 20 anos (23,9 mil) (48). No entanto, a proporção de hospitalizações dentre os casos de dengue foi maior na faixa etária de 6 a 10 anos de idade (17,47%). O risco de hospitalização para a população de 6 a 10 anos de idade foi 4,57 vezes maior comparado a adultos jovens (21 a 35 anos). Comparado à esta mesma faixa etária, crianças de 1 a 5 anos apresentaram risco 2,87 vezes maior de serem hospitalizados. Neste estudo, a faixa etária de idosos acima de 65

anos também apresentou expressiva proporção de hospitalização (12,37%), com risco 1,81 vezes maior comparado a adultos jovens (21 a 35 anos), enquanto 7,61% foram hospitalizados na faixa de 51 a 65 anos.

A alta incidência de hospitalizações por dengue na população adulta é parcialmente explicada pela maior quantidade de pessoas expostas e infectadas pelo vírus. Mesmo com menor probabilidade de hospitalização em adultos comparado às demais faixas etárias a nível individual, a alta incidência de infecções em uma ampla e populosa faixa etária (aproximadamente 20 a 60 anos) é matematicamente refletida em alta incidência de hospitalização.

Figura 5. Hospitalizações por dengue no Brasil entre 2008 e 2019 (37)

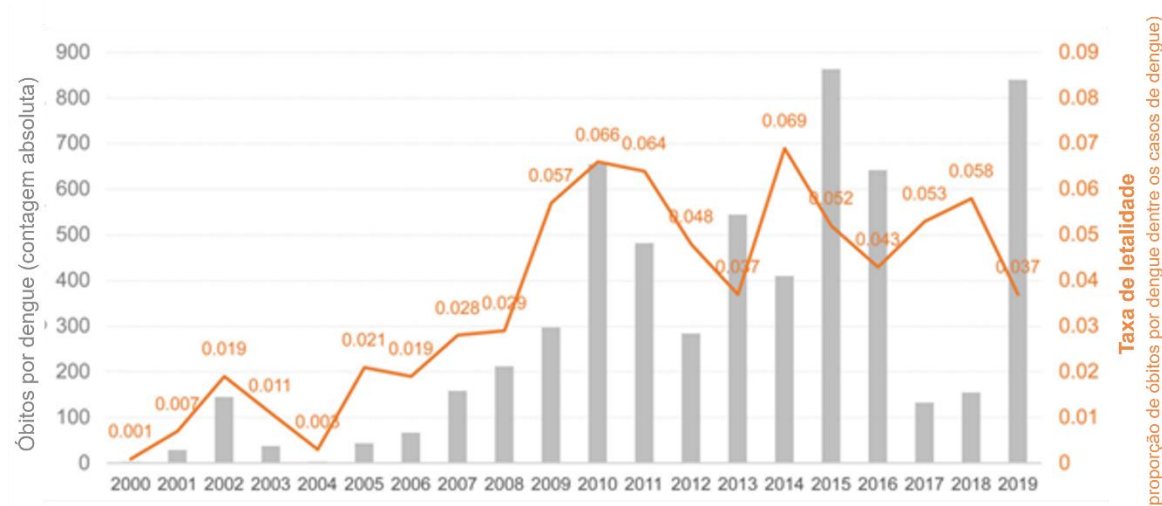


Notas: fonte de dados: Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS)

4.1.3. Mortalidade

Um estudo do *Global Burden of Disease* estimou a ocorrência de 40 mil mortes por dengue em 2017, correspondente a uma taxa de letalidade (ou *case-fatality rate*,) de 0,04% (49). Apesar da alta variabilidade nos óbitos notificados à OMS entre 2000 e 2015, foi observado aumento global anual de 960 para 4.032 neste período (49). No Brasil, dados do SIH – SUS de 2008 a 2019 demonstram uma crescente no número total de óbitos anuais relacionados à dengue caracterizado por picos expressivos a cada 3 – 4 anos. Neste período, os anos com maior número de óbitos registrados foram 2015 (n=863) e 2019 (n=789). Além disso o gráfico apresentado na Figura 6 demonstra, de forma importante, um descompasso entre a taxa de fatalidade de casos (CFR) e a incidência anual de óbitos, indicando que a incidência da dengue não necessariamente prediz a gravidade clínica e fatalidades causadas pela doença em determinado ano. Estes dados demonstram como a carga da doença é substancial mesmo em anos de menor incidência.

Figura 6. Incidência e gravidade da dengue no Brasil (2008 – 2019) (37)



A CFR da dengue pode ser altamente variável, estimada em 1% a 15% na literatura (REFS). No Brasil, dados relatados pela PAHO demonstram variação da CFR ao longo do tempo: no período de 2000 – 2019, as maiores CFRs foram observadas em 2014 (0,069%) e em 2010 (0,066%), enquanto a menor foi observada em 2021 (0,025%). Os anos com maior número de mortes em termos absolutos, no entanto, foram 2015 e 2019 (Figura 6). A variabilidade nas estimativas de CFR está relacionada ao sorotipo circulante, características demográficas, gravidade da doença, acesso ao cuidado (incluindo leitos de UTI e recursos) e expertise profissional do manejo clínico, fatores que podem variar temporalmente e geograficamente. Um estudo brasileiro demonstra a interação entre presença de comorbidades e a letalidade da doença: baseado em dados de 300 mil casos de dengue hospitalizados, pacientes com comorbidades apresentaram uma taxa de letalidade 11 vezes maior (50).

De acordo com os boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde de 2019 (até a semana epidemiológica 47), a maior CFR foi observada na população acima de 80 anos (0,97%), seguido da população de 60 a 79 anos (0,17%). As menores CFRs foram observadas na população até 4 anos de idade (0,01%). São apresentadas na **Tabela 1** as CFRs por faixas etárias.

Tabela 1. Taxa de letalidade de acordo com faixa etária no Brasil

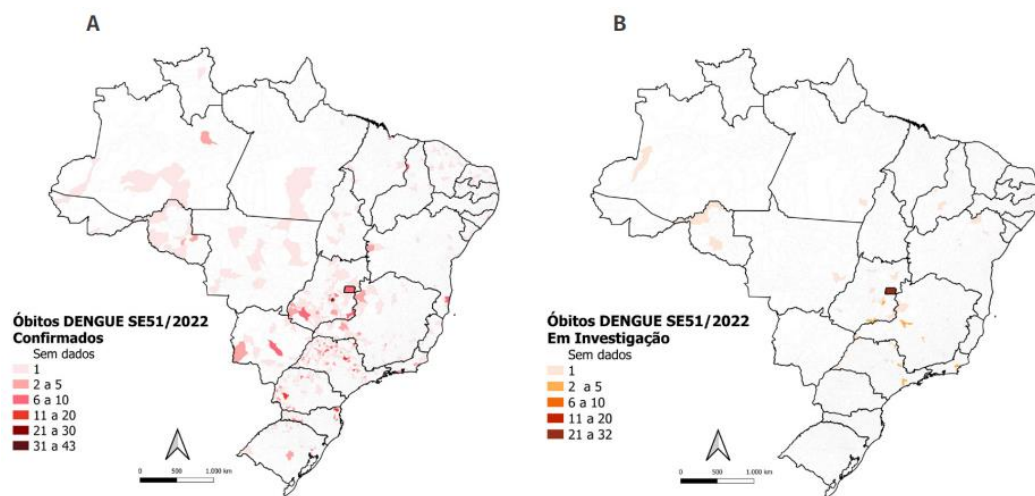
Faixa etária	Taxa de letalidade (%)
< 1	0,02
1 – 4	0,01
5 – 9	0,04
10 – 19	0,02
20 – 39	0,02
40 – 59	0,04
60 – 79	0,17
>80	0,97

Fonte: Boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde do Brasil (37)..

4.1.4. Cenário epidemiológico recente (2021 – 2023)

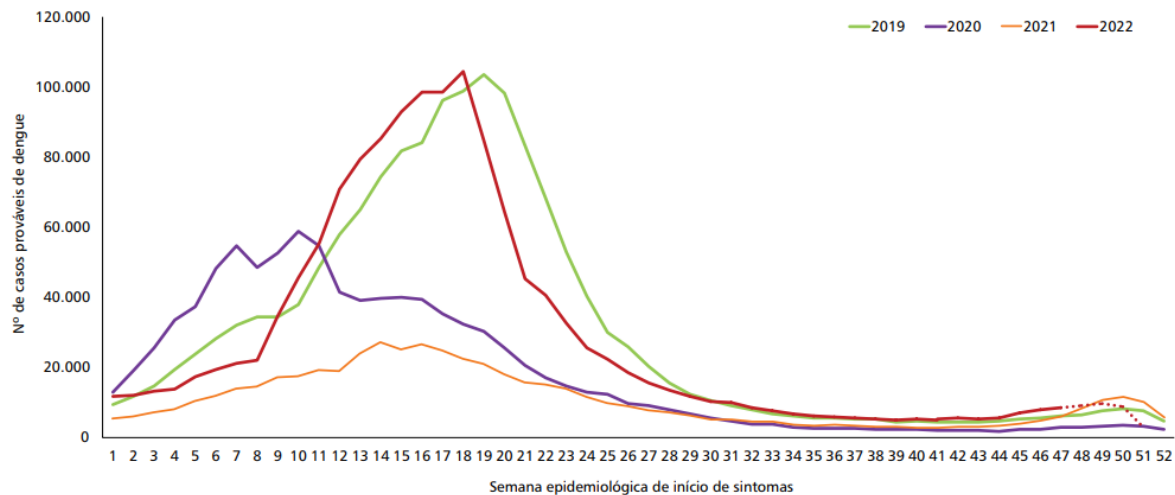
Mais recentemente, dados divulgados pelo boletim epidemiológico de 2022 indicam a ocorrência de 1.450.270 casos prováveis de dengue (taxa de incidência de 679,9 casos a cada 100 mil pessoas) no Brasil, representando um aumento de 162,5% dos casos em relação a 2021 até a respectiva Semana Epidemiológica 52. Dentre estes, foram confirmados 1.473 casos de dengue grave (DG) e 18.145 casos de dengue com sinais de alarme, restando ainda outros 630 casos em investigação. Até janeiro de 2023, haviam sido confirmados 1.016 óbitos causados pela dengue em todo país durante 2022, maior número já registrado para um único ano. A Figura 7 representa a distribuição destes óbitos por região do país.

Figura 7. Distribuição de óbitos confirmados e em investigação no Brasil.



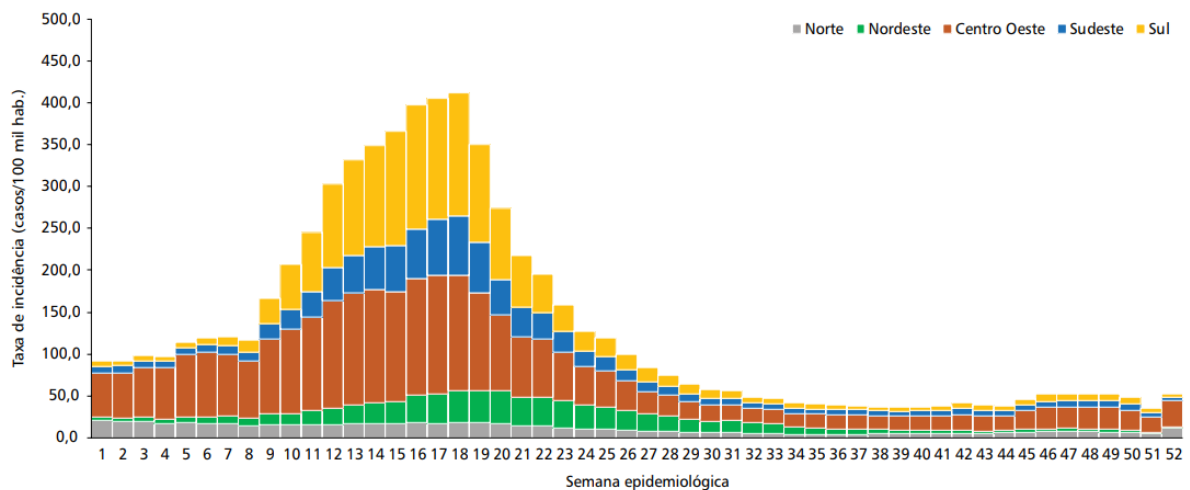
O cenário epidemiológico mais recente é consistente com o aumento do impacto relacionado à dengue nas últimas décadas. Em 2022 foi observado aumento drástico no número de casos de dengue quando comparado ao ano de 2021, pico dos casos na SE 17, no início de maio. As Figura 8 e Figura 9 apresentam a curva epidemiológica de casos e a distribuição de sua taxa de incidência no Brasil. O Centro-Oeste foi a região que apresentou maior número de casos, seguido das regiões Sul (1.050,5 casos/100 mil habitantes), Sudeste (536,6 casos/100 mil habitantes), Nordeste (431,5 casos/100 mil habitantes) e Norte (277,2 casos/100 mil habitantes)

Figura 8. Curva da dengue no Brasil (2019 – 2022) por semana epidemiológica.



Notas: dados referentes à Semana Epidemiológica 52; fonte: Sinan Online (atualizado em 02/01/2023)

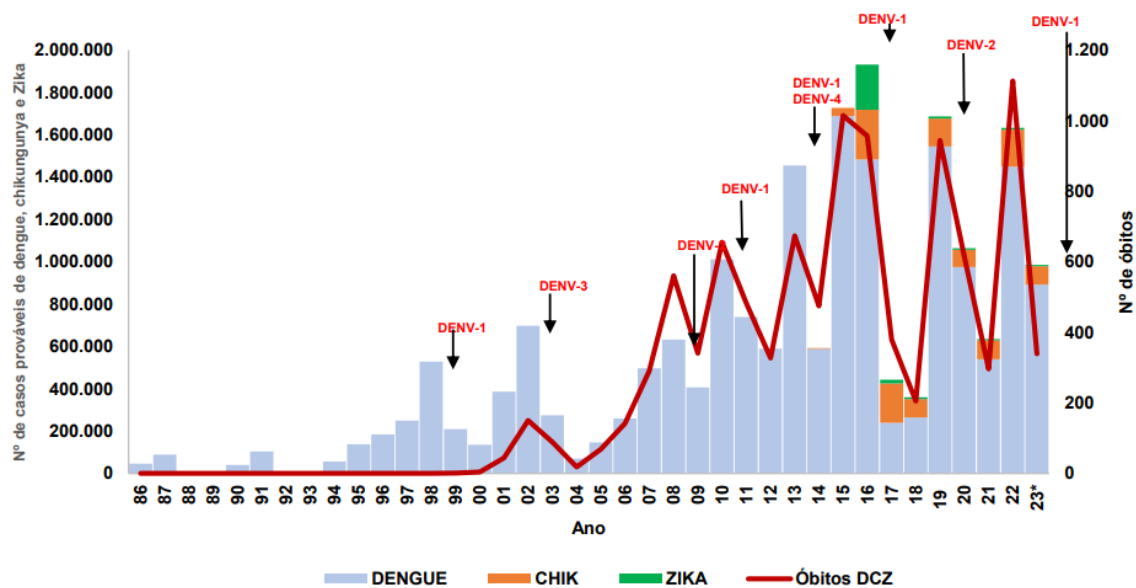
Figura 9. Distribuição da taxa de incidência de dengue por Região do Brasil



Notas: dados referentes à Semana Epidemiológica 52; fonte: Sinan Online (atualizado em 02/01/2023)

De acordo com o *Painel de Monitoramento das Arboviroses* do Ministério da Saúde, foram notificados em 2023 aproximadamente 1.488.843 casos (taxa de incidência de 697,95 casos a cada 100 habitantes). Em comparação aos 1.233.444 casos notificados no ano anterior, na respectiva Semana Epidemiológica (SE 26), estes números representam um crescimento de 20%, dos quais aproximadamente 18 mil são casos graves e/ou com sinais de alarme. O mesmo padrão de crescimento é observado para mortalidade, totalizando 769 óbitos confirmados, também superando os 669 óbitos observados até a mesma SE em 2022. Os estados com maior incidência da dengue em 2023 têm sido Espírito Santo, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Santa Catarina, Acre e Rondônia. Um relatório de Maio deste ano, produzido pelo Ministério da Saúde, ressalta a ocorrência de epidemias sucessivas, com intervalos progressivamente mais curtos entre elas e elevado número de óbitos, especialmente nos anos epidêmicos.

Figura 10. Casos e óbitos por arboviroses no Brasil (1986 a 2023)



Nota: Linha vermelha (DCZ) representa dados agregados para dengue, chikungunya e Zika.

Sob a perspectiva global, vários países estão enfrentando os piores surtos de dengue já registrados, os quais têm sido associados a temperaturas mais quentes e ao aumento da precipitação devido às mudanças climáticas (51–53). Partes do norte do Peru registraram chuvas recordes em março, e foi relatada uma forte ligação entre surtos de dengue, clima mais quente e eventos do El Niño. (51–53). Mais de 130.000 casos prováveis de dengue e mais de 200 mortes foram registrados no Peru este ano (53). A maioria das mortes ocorreu no norte do Peru, onde os hospitais excederam sua capacidade (53). O surto exigiu a abertura de um hospital de campanha em uma das regiões mais afetadas (54). A Argentina também está lutando contra um surto recorde de dengue, que já infectou mais de 60.000 pessoas e resultou em mais de 40 mortes (55). No Sri Lanka, os casos de dengue notificados em 2023 são atualmente três vezes maiores do que os registrados no período correspondente dos dois anos anteriores (56). Até o momento, mais de 39.000 casos foram relatados, incluindo 25 mortes (56). Esses surtos são um sinal de alerta do impacto de um clima em rápida mudança, já que mais ocorrências de clima quente e úmido proporcionarão condições ideais de reprodução para hospedeiros de mosquitos, podendo levar à ocorrência de outros grandes surtos de dengue (51,54).

4.1.5. Sazonalidade

A consideração da sazonalidade da dengue é importante para a interpretação de seu padrão epidemiológico. De maneira geral, a incidência da dengue chega em seu ápice durante estações mais chuvosas, de outubro a maio. Aspectos climáticos e ambientais de cada região são possíveis explicações para a variabilidade nos meses exatos de pico de incidência da dengue, além de variações observadas ano-a-ano para cada região específica (37). Mesmo com variabilidade considerável, as evidências são consistentes ao indicar que maior pluviosidade e maiores temperaturas são fatores determinantes para o aumento do número de casos (57).

4.1.6. Subnotificação e fatores de expansão

A estimativa precisa da incidência global da dengue representa um grande desafio e incorre em profundas consequências para o sistema de saúde, para o governo e para a sociedade. Devido à alta prevalência de casos assintomáticos e/ou que apresentam sinais e sintomas leves e autogerenciados (58), o contato com os serviços de saúde torna-se limitado impactando consequentemente a notificação aos órgãos governamentais. Logo, acredita-se que o número real de infecções seja provavelmente maior do que os levantamentos epidemiológicos estimam. O subdiagnóstico também é um desafio importante que contribui para a subnotificação, uma vez que muitos casos também são equivocadamente confundidos com outras doenças febris. No entanto, hospitalizações e óbitos também são subnotificados. Um estudo brasileiro utilizando dados de 2011 a 2012 estimou 5 vezes mais óbitos causados pela dengue quando adjudicados por médicos legistas comparado a óbitos de acordo com suspeita clínica (59). Corroborando estes dados de subnotificação, Duarte e colaboradores estimaram que 37% dos casos de suspeita de dengue identificados no SIH-SUS de 1996 a 2002 na região Sudeste não foram notificados ao SINAN (60). Em relação a casos hospitalizados, Coelho e colaboradores observaram uma discrepância de 33% no número de hospitalizações entre SIH-SUS e SINAN (48.174 vs. 36.145 casos, respectivamente) entre 2008 e 2013 em 10 municípios do Brasil (61).

Para melhorar a acurácia da estimativa de incidência da dengue, fatores de expansão (FE) são comumente utilizados. As estimativas de fatores de subnotificação variam de 1 a 3 para casos hospitalizados e de 5 a 66 para casos ambulatoriais (34,37,62). Cinco estudos brasileiros identificados por uma revisão sistemática relatam fatores de expansão específicos para o país (37). Em dois destes estudos, o FE foi maior para casos ambulatoriais (FE: 3,2) do que casos hospitalizados (FE: 1,6) (63,64). Baseado nestes fatores, foram estimados 18,2 milhões de casos ambulatoriais e 366.934 hospitalizados provavelmente não notificados entre 2008 e 2017 (63).

Uma fonte de evidência informativa e acurada para estimar o grau de subnotificação da dengue são estudos clínicos de fase III. Estes estudos apresentam maior capacidade de detecção da dengue e, por essa razão, a incidência da dengue no grupo controle pode ser considerada uma estimativa razoável da incidência da dengue em uma população com características e contextos similares aos participantes da amostra (62). No trabalho de Coudeville e colaboradores (65), a comparação entre incidência da dengue em um ensaio clínico de fase III para uma vacina da dengue nos centros brasileiros e os números relatados pelo sistema de vigilância nacional gerou um FE de 1,8, tanto para incidência quanto para mortalidade (65).

4.1.7. Soroprevalência

No Brasil, dados de soroprevalência não são rotineiramente relatados a nível nacional. Em uma revisão sistemática foram identificadas 20 publicações de dados a nível regional, com soroprevalência de ampla variabilidade de acordo com idade, sexo, região e método de testagem (37). De maneira geral, a soroprevalência apresenta relação diretamente proporcional com idade (66,67). Chiaravalloti-Neto e colaboradores observaram soroprevalência de 63,1% no subgrupo de 10 a 19 anos em São Paulo, baseado em dados de 2015 – 2016 (66). Os dados deste estudo foram consistentes com a soroprevalência observada nos centros brasileiros que participaram do estudo pivotal TIDES

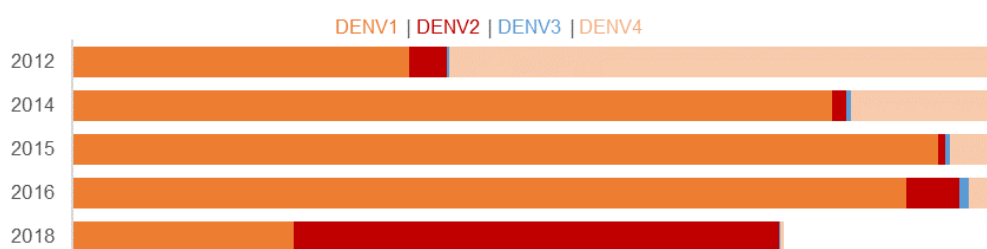
(DEN-301) da TAK-003, que incluiu população de 4 a 16 anos de idade (27). Embora a população adulta geralmente apresente maior soropositividade comparado à população pediátrica, Braga e colaboradores observaram alta soroprevalência na população de 5 a 14 anos (69,9 – 84%) residente no Nordeste (2005 – 2006) (68). Coudevile e colaboradores observaram soroprevalência de 60% em indivíduos com 9 anos de idade (65); entretanto, estes resultados devem ser considerados com cautela à luz de dados mais recentes sugerindo mudança no pico de incidência de casos em jovens adultos (37).

4.1.8. Distribuição e gravidade dos sorotipos

Embora existam 4 sorotipos da dengue, até a década de 80, a maioria das regiões globalmente apresentavam apenas um ou dois sorotipos. Desde então, os sorotipos foram amplamente disseminados e todos são observados e notificados ao redor do mundo, com maior frequência dos sorotipos 1, 2 e 3 (33). Em regiões endêmicas, surtos podem acontecer através da constante introdução de diferentes sorotipos do vírus da dengue por viajantes e imigrantes, bem como através da evolução local do vírus, fatos que contribuem para a imprevisibilidade de surtos e epidemias da doença (69,70).

No Brasil, dados da PAHO indicam que os sorotipos DENV1-3 circularam no Brasil entre 2000 e 2009, e que todos os sorotipos haviam co-circulado no Brasil desde 2010 (71). Os boletins epidemiológicos providenciados pelo Ministério da Saúde apresentam estimativas de distribuição dos sorotipos, sugerindo predominância geral do DENV-4 em 2012, DENV-1 de 2014 a 2016, e DENV-2 em 2018. No entanto, a interpretação dos dados é desafiadora pela inconsistência entre os relatos ao longo do tempo e pelo fato das distribuições anuais não somarem 100% (37). Dados de 2012 a 2018 na Figura 11 ilustram a baixa representatividade de DENV-3 e, recentemente, de DENV-4 no Brasil, em contraste ao atual predomínio do sorotipo DENV-2, seguido do sorotipo DENV-1.

Figura 11. Distribuição de sorotipos para casos da dengue no Brasil (%)



Nota: 2012 relatado até abril; 2018 relatado até semana epidemiológica 34. Fonte: Ministério da Saúde.

Os resultados de publicações científicas relatando a distribuição dos sorotipos em diferentes regiões e estados do Brasil são consistentes com os relatórios fornecidos pelo Ministério da Saúde. Dentre as 56 publicações identificadas por uma revisão sistemática (37), serão descritos a seguir os três maiores estudos que incluem, cada um, dados de mais de 100 mil casos notificados de dengue. Corroborando a noção de variabilidade inter-regional na distribuição de sorotipos, um estudo com dados do Nordeste identificou predomínio da DENV-1 com co-circulação da DENV-2 entre 1995 e 2001, com DENV3 se tornando predominante entre 2002 e 2006 (72). Em outra publicação, Barbosa e colaboradores observaram predominância no Rio Grande do Norte dos sorotipos DENV1 em 2001, DENV3 em 2003 e 2007, e DENV2 em 2008 (42). Por último, Amâncio e colaboradores observaram predominância e co-circulação de DENV1 (52,2%) e DENV2 (47,8%) no Sudeste em 2012 e 2013 (73).

Em uma revisão sistemática da literatura incluindo 174 surtos da dengue de 1990 a 2015 globalmente, o sorotipo DENV-2 foi o de maior notificação (51,2%), enquanto o sorotipo DENV-4 foi o mais raro (18,4%) (74). No Brasil, embora sorotipos DENV-3 e 4 tenham sido identificados, os sorotipos de maior circulação historicamente são tipicamente DENV-1 e DENV-2 (37). Além de ser o sorotipo de maior circulação, DENV-2 é frequentemente associado a maior gravidade da doença. Na revisão sistemática global de Guo e colaboradores, a maior mortalidade agregada foi observada dentre o sorotipo DENV-2 (2,0%) (74). Corroborando os indícios de maior gravidade associada ao DENV-2, uma grande revisão sistemática de literatura com metanálise que incluiu 122 artigos, mostrou que a infecção pelo DENV-2 foi associada a um risco 1,81 vezes maior de dengue grave em crianças (>18 anos) comparado ao DENV-1, 2,24 vezes maior comparado ao DENV-3 e 1,72 vezes comparado ao DENV-4. A tendência se mostrou comum entre as análises da população adulta, mas os achados não foram significantes (75).

Ao considerar o risco de aumento de doença dependente de anticorpos (ADE), o sorotipo da infecção secundária pelo vírus da dengue é relevante. Estudos demonstraram que, quando o DENV-2 é o sorotipo circulante predominante, há um risco maior de dengue grave em bebês em uma idade na qual os anticorpos maternos estão diminuindo (76–78). Em contrapartida, nenhum risco aumentado de dengue grave foi observado em bebês quando a infecção era predominantemente por DENV-3 (79). Uma análise longitudinal dos casos de dengue relatados em Bangkok de 1994 a 2006 constatou que o DENV-2 estava mais associado à febre hemorrágica da dengue (FHD) do que os outros sorotipos da doença (78). Da mesma forma, uma revisão das evidências clínicas e epidemiológicas associadas à síndrome do choque da dengue (SCD) sugere que altas taxas de sequências de infecção secundária resultando em DENV-2 ocorreram em pacientes com FHD/SCD. Elas também foram mais graves do que a infecção secundária causada por DENV-1 ou DENV-3 (80).

Observações sobre a infecção por dengue em lactentes e na primeira infância sugerem que o DENV-2 e o DENV-4 dependem mais da infecção mediada por anticorpos do que o DENV-1 e o DENV-3 (81). Das infecções sintomáticas por DENV-1 e DENV-3, aproximadamente 73% dos casos eram infecções secundárias e 27% eram primárias. Nas infecções sintomáticas por DENV-2 e DENV-4, a proporção de infecções secundárias aumenta para mais de 90% (81). A análise longitudinal descrita acima também indicou que o DENV-1 e o DENV-3 foram mais frequentemente associados à dengue primária do que o DENV-2 (82).

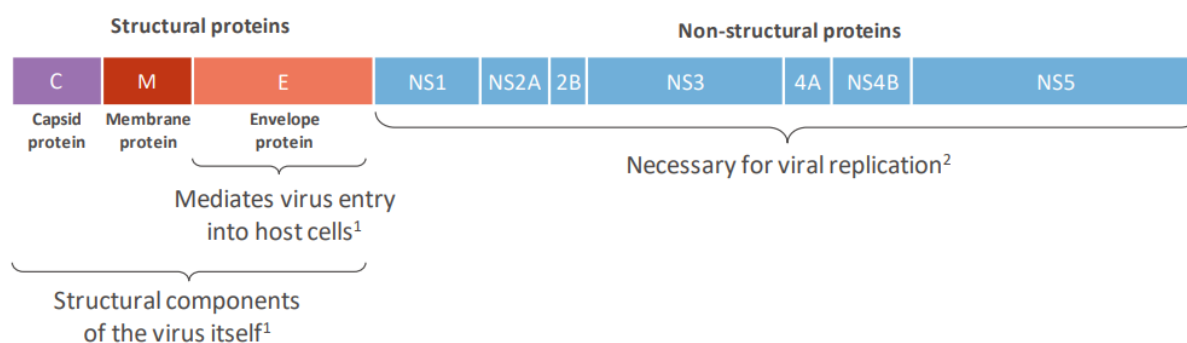
Os resultados destes estudos sugerem diferenças específicas dos sorotipos na manifestação e gravidade da doença (79,81–83).

Atualmente, não é possível prever quais sorotipos estarão em circulação em uma região endêmica (48,84). Nesse contexto, as estratégias no combate à dengue devem ser apoiadas nas melhores evidências científicas disponíveis, mas ponderando a incerteza e imprevisibilidade da predominância dos sorotipos específicos. De maneira geral, os dados epidemiológicos totais sugerem que o sorotipo DENV-2 também esteja associado à maior proporção do impacto da doença no Brasil, tanto pela predominância histórica e recente de circulação, quanto pela maior força de associação com casos de dengue grave.

4.2. Etiologia e Fisiopatologia

A dengue é uma doença viral veiculada por artrópodes, transmitida aos seres humanos pela picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes* (85). O principal vetor urbano e epidêmico é o *Aedes aegypti*, mas outras espécies, como o *Aedes albopictus* e as espécies do complexo *Aedes scutellaris* também podem transmitir a dengue. A infecção é causada pelo vírus DENV, que pertence à família *Flaviviridae*, e seres humanos podem ser infectados por qualquer um dos quatro sorotipos antigenicamente distintos, mas correlacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). O vírus contém uma única fita de RNA, que codifica três proteínas estruturais (capsídeo, membrana e envelope) e sete proteínas não-estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5), ilustrado na Figura 12. A proteína não-estrutural NS1 possui papel importante na fisiopatologia da dengue grave, por causar hiperpermeabilidade endotelial e extravasamento vascular, características da febre hemorrágica da dengue (FHD) e da síndrome do choque da dengue (SCD) (86–88). Outros mecanismos fisiopatológicos da dengue grave incluem a liberação de mediadores vasoativos, ativação de células endoteliais e fixação do complemento (89).

Figura 12. Composição de proteínas estruturais e não-estruturais do vírus da dengue



Nota: adaptado de Guzmán (2010 e Schmaljohn (1996)) (90,91)

Depois de picada, fragmentos do DENV são inoculados na derme e epiderme, e alguma proporção do vírus também é injetada na corrente sanguínea diretamente. Na pele, diversas células são infectadas, que podem migrar do local inicial até linfonodos, o que ativa o recrutamento de monócitos e macrófagos, que por sua vez tornam-se alvos de infecção pelo DENV. A quantidade e a diversidade de células infectadas fazem com que a infecção se dissemine pelo sistema linfático, além da replicação viral na circulação sanguínea, atingindo diversos tecidos como células mononucleares da pele, macrófagos pulmonares, hepatócitos, células de Kupfer, no baço, no coração, em linfonodos e na medula óssea (92).

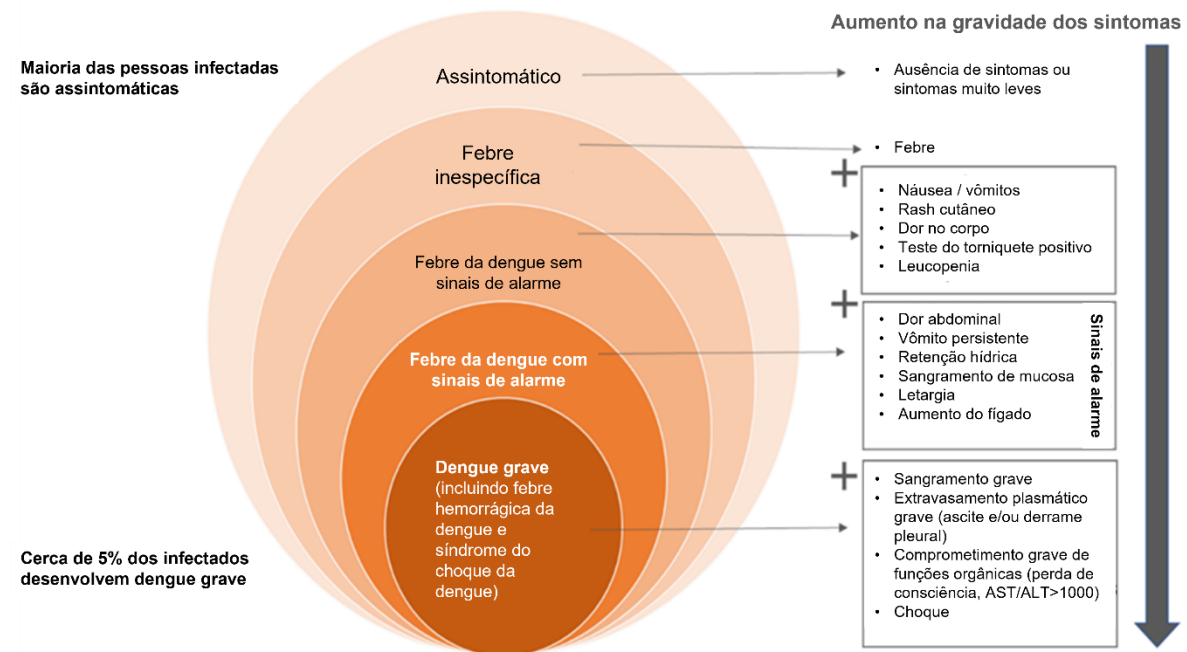
Todos os sorotipos são capazes de causar o espectro inteiro da dengue em termos de sintomas e gravidade, embora o DENV-2 seja o sorotipo mais frequentemente associado a doença grave comparado aos demais. A consequência clínica causada pela infecção e o controle da resposta viral dependem de fatores intrínsecos (como genética, idade e imunidade) e extrínsecos (virulência, carga viral, mutações e infecções subsequentes com sorotipos diferentes) (92).

4.3. Apresentação clínica

A dengue está relacionada a apresentações clínicas variadas com curso clínico e desfechos imprevisíveis. A infecção pode ser assintomática ou sintomática em uma amplitude que varia de doença

febril, similar a síndrome gripal, até uma doença grave e debilitante que pode perdurar por dias, até semanas, com alguns pacientes desenvolvendo dengue persistente (45,93,94). Na Figura 13 é apresentada a visão geral da manifestação clínica com infecção pelo DENV, incluindo as diretrizes da OMS de 2009 diferenciando dengue sintomática baseada na presença ou ausência de sinais de alarme (95).

Figura 13. Manifestação clínica da infecção pelo vírus da dengue (96)

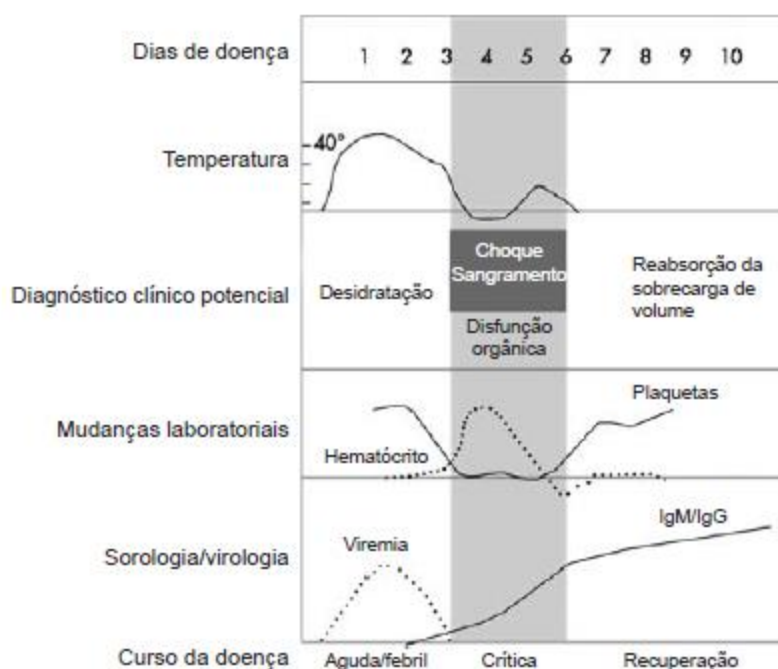


Legenda: ALT, alanina transaminase; AST, aspartato transaminase.

Pacientes com manifestações clínicas da infecção pelo vírus da dengue podem se enquadrar em três fases de evolução da doença: 1) aguda/febril [2 a 7 dias]; 2) crítica [1 a 3 dias]; e 3) recuperação [1 a 3 dias]. Na fase febril, sintomas incluem febre, mialgia, cefaleia, artralgia e exantema, sendo frequentemente indistinguíveis de outras patologias febris agudas. É possível que ocorram manifestações hemorrágicas discretas como gengivorragia e epistaxe. Pela imprevisibilidade da evolução para formas graves nesta fase, é importante que o paciente seja monitorado em relação aos sinais de alerta (97,98).

De maneira geral, casos clinicamente significativos de dengue são caracterizados por febre alta (>38°C), cefaleia, dor musculoesquelética, desconforto visual, fadiga e rash cutâneo, dentre os demais sinais e sintomas previamente descritos. Queixas gastrointestinais e respiratórias podem ser comuns a depender da idade do paciente (97,98). Embora casos sintomáticos sejam comuns, muitos indivíduos não apresentam sintomas ou apresentam quadro leve, limitado a poucos sinais (58).

Figura 14. Fases de evolução da doença



Na fase crítica, são observadas manifestações clínico-laboratoriais com aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de plasma, consistentes com alterações circulatórias e perfusionais (hipotensão e choque de início hipovolêmico), derrames serosos e distúrbios na coagulação gerando hemorragia significativa, contribuindo para choque e comprometimento grave de órgãos-alvo como fígado, sistema nervoso central, coração, dentre outros (99). Leucopenia progressiva e queda abrupta da contagem plaquetária precedem o extravasamento plasmático, evidenciado pela elevação progressiva do hematócrito. A fase crítica é evidente em 10 a 15% dos casos de dengue, efetivamente marcando a evolução da doença como grave (99).

A recuperação da dengue pode ser particularmente prolongada em alguns adultos, se manifestando por fadiga, mialgia e depressão por semanas ou meses após resolução da doença aguda, sendo reconhecido pela OMS em especial em adultos (100–103). Estes casos são conhecidos por “dengue persistente”, que frequentemente acompanham uma síndrome de fadiga pós-infecção que tem por fatores de risco conhecidos o sexo feminino, idade avançada, presença de calafrios e ausência de *rash* cutâneo (104).

4.4. Classificação da Dengue

A classificação tradicional da OMS de 1997 divide a dengue em: dengue clássica (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) e choque hemorrágico da dengue (CHD). A classificação de pacientes como FHD deve obrigatoriamente apresentar os seguintes critérios: 1) febre por 2 a 7 dias; 2) manifestações hemorrágicas; 3) plaquetopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$); e 4) evidência de extravasamento plasmático para o terceiro espaço. Esta classificação começou a ser desenvolvida a partir de 1975, baseada em um consenso de especialistas a partir dos estudos conduzidos entre de 1950 – 1960, com

modificações em 1986 e 1997. Na última modificação, quatro graus (1, 2, 3 e 4) de FHD foram definidos: FHD 1 e 2 correspondendo a FHD; e FHD 3 e 4 correspondendo a CHD (105,106).

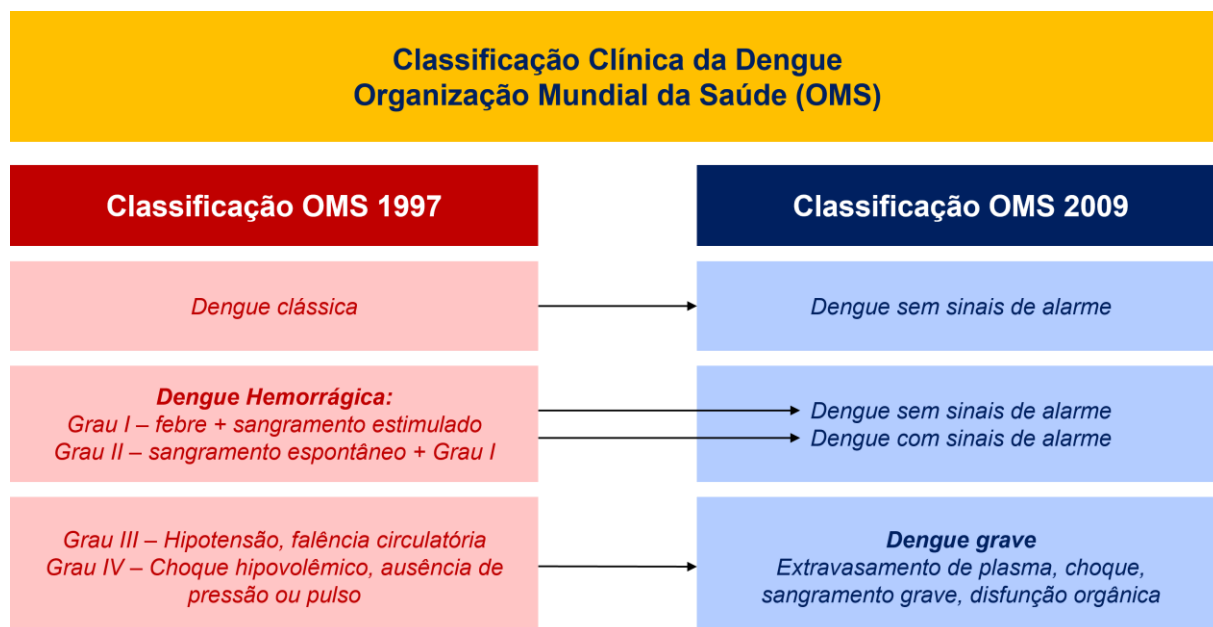
Em 2009, a OMS publicou novas diretrizes para a dengue, dividindo os casos em duas categorias: Dengue e Dengue Grave. Além disso, foram definidos **Sinais de Alarme (Tabela 2)** para facilitar a triagem de pacientes com manifestações clínicas indicativas de maior necessidade de monitoramento da evolução e/ou hospitalização (107). Na **Figura 15** são apresentadas as equivalências entre as classificações da OMS: o que seria dengue clássica e dengue hemorrágica grau I pela OMS 1997 é compatível com "dengue sem sinais de alarme"; grau II é compatível com dengue com sinais de alarme; e ambos grau III e IV são compatíveis com dengue grave.

Os pacientes com dengue não grave e sem sinais de alerta são aqueles que residem ou viajaram para áreas endêmicas de dengue e apresentam febre, juntamente com pelo menos duas das seguintes condições: náusea, vômito, erupção cutânea, dor, leucopenia e teste do torniquete positivo (108). Os pacientes com dengue não grave e com sinais de alerta são aqueles com todas as características acima, mais qualquer um dos seguintes sintomas adicionais: dor ou sensibilidade abdominal, vômito persistente, acúmulo de líquidos (derrame pleural ou ascite), sangramento de mucosas, letargia, inquietação, hepatomegalia > 2 cm e aumento do hematócrito com queda rápida da contagem de plaquetas (108).

Tabela 2. Sinais de alarme e choque do paciente com dengue (107).

Sinais de alarme	Sinais de choque
Dor abdominal intensa e contínua	Hipertensão arterial
Vômitos persistentes	Pressão arterial convergente (PA diferencial < 20mmHg)
Hipotensão postural e/ou lipotimia	Choque
Hepatomegalia dolorosa	Pulso rápido e fino
Sangramento de mucosas	Enchimento capilar lento (> 2 segundos)
Hemorragia importante (hematêmese e/ou melena)	
Sonolência e/ou irritabilidade	
Diminuição da diurese	
Hipotermia	
Aumento repentino de hematócrito	
Queda abrupta de plaquetas	
Desconforto respiratório	

Figura 15. Equivalências entre as classificações da OMS (1997 e 2009)



A partir de janeiro de 2014, o Brasil passou a adotar oficialmente a nova classificação revisada pela OMS em 2009. Portanto, pacientes com dengue passaram a ser classificados nas seguintes categorias: Dengue, Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave (**Tabela 3**).

Tabela 3. Classificações da dengue de acordo com o Ministério da Saúde (2014)

Classificação	Descrição	Manifestações de interesse
Caso suspeito de dengue*	Pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de <i>Aedes aegypti</i> , que apresente febre, usualmente entre 2 – 7 dias, e apresente duas ou mais das manifestações de interesse.	▪ Náusea, vômitos; ▪ Exantema; ▪ Mialgias, artralgia; ▪ Cefaleia, dor retroorbital; ▪ Petéquias ou prova do laço positiva; ▪ Leucopenia
Caso suspeito de Dengue com Sinais de Alarme	Todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre, apresentando uma ou mais das manifestações de interesse.	▪ Dor abdominal intensa e contínua ou dor a palpação do abdome; ▪ Vômitos persistentes; ▪ Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, pericárdico); ▪ Sangramento de mucosas; ▪ Letargia ou irritabilidade; ▪ Hipotensão postural (lipotímia); ▪ Hepatomegalia maior do que 2 cm; ▪ Aumento progressivo do hematócrito
Caso suspeito de Dengue Grave	Todo caso de dengue que apresenta uma ou mais das manifestações de interesse.	▪ Choque devido ao extravasamento intenso de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente ≤ 20 mmHg; hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória. ▪ Sangramento grave, segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central); ▪ Comprometimento grave de órgãos tais como: dano hepático importante (AST ou ALT > 1000), sistema nervoso central (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos

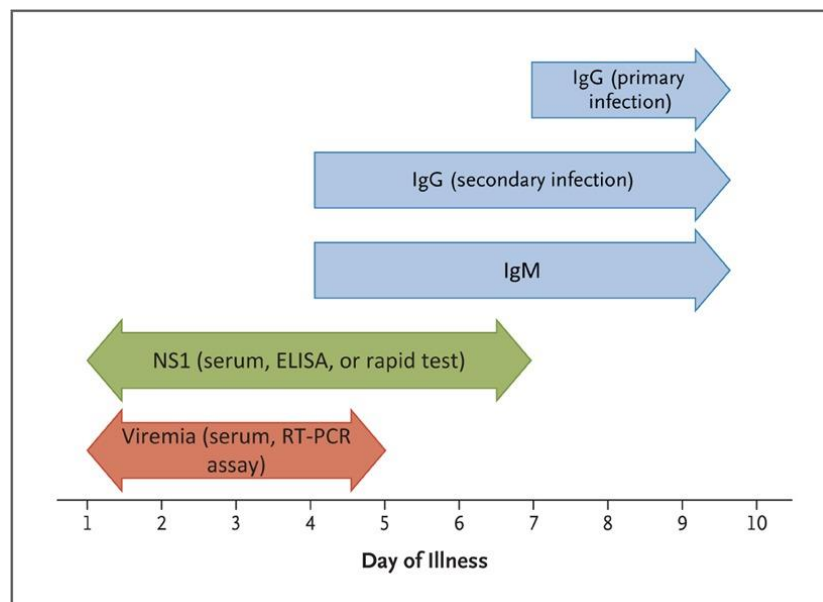
* **CRIANÇAS:** Deve-se considerar caso suspeito toda criança com quadro febril agudo, usualmente entre dois sete dias, e sem foco de infecção aparente, proveniente ou residente em área com transmissão de dengue.

4.5. Diagnóstico

O diagnóstico precoce é um fator crítico para direcionamento do cuidado clínico; no entanto, diversos desafios impedem que muitos pacientes sejam diagnosticados em tempo adequado e recebam o cuidado apropriado (109–111). O diagnóstico é tipicamente estabelecido por observação clínica e testes laboratoriais. Em geral, os achados laboratoriais da dengue incluem neutropenia seguida de linfocitose, presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia moderada a intensa com hemoconcentração (elevação do hematócrito) concomitante. Geralmente, a confirmação de infecção pela dengue depende de três grandes elementos: 1) confirmação dos sintomas e história pregressa; 2) exame físico e mental completo; e 3) avaliação laboratorial (111,112).

Opções diagnósticas confirmatórias incluem ensaios para detectar o DENV, seus componentes (genoma e antígeno) ou a resposta do hospedeiro ao vírus (**Figura 16**) (112,113). A confirmação laboratorial pode ser feita mediante detecção da sequência genômica do vírus por meio da RT-PCR ou detecção da presença do antígeno da NS1 do DENV (em amostra obtida a menos de cinco dias após o início da febre). Durante a fase febril, a detecção de ácido nucleico viral no soro por RT-PCR ou da expressão da NS1 solúvel do DENV por ELISA ou o teste rápido de fluxo lateral é suficiente para o diagnóstico confirmatório. Portanto, menos de cinco dias após o início da febre, a RT-PCR é indicada, e a sorologia (IgM por ELISA) deve ser realizada apenas após o 5º dia. O achado de soroconversão de IgM (aumento ≥ 4 vezes no título do anticorpo) entre amostras pareadas é considerado confirmatório, enquanto a detecção de IgM em amostra única de pacientes com síndrome clínica compatível com a dengue é frequentemente utilizada para estabelecer um diagnóstico presuntivo.

Figura 16. Opções diagnósticas nos pacientes com suspeita de dengue



Durante a fase febril, a detecção por RT-PCR ou por NS1 com ELISA ou teste rápido são suficientes para o diagnóstico confirmatório, em especial naqueles nunca infectados, com sensibilidade diagnóstica de 90% com a viremia persistindo por vários dias após a resolução da febre (114). Já o diagnóstico sorológico depende de detecção de altos níveis de IgM sérico sendo detectado até 4 dias após início da febre; entretanto, podem existir fatores confundidores como a vacinação por febre amarela recente ou pacientes com resposta rápida com IgG reativa ao vírus (114).

4.5.1. Dificuldades no diagnóstico diferencial

Como a identificação da dengue costuma ser fortemente dependente de sinais e sintomas, seu diagnóstico diferencial pode ser desafiador pela similaridade da apresentação clínica quando comparado a diversas outras doenças que compartilham da mesma geografia e vetores, como chikungunya e Zika (112,115–117). Diversas outras doenças causam uma amplitude de sintomas não-específicos que podem ser confundidos com sintomas da dengue (especialmente *rash* cutâneo, febre, extravasamento plasmático e prejuízo a nível do sistema nervoso central), como febre amarela, hepatite A, influenza, leptospirose, e febre tifóide (118,119). Pela dificuldade de discernir a dengue de outras doenças febris, particularmente em casos leves, o diagnóstico equivocado ou tardio implica consequências importantes no *timing* do manejo clínico, na ocorrência de hospitalizações e óbitos, e também em indicadores epidemiológicos de incidência da doença.

4.5.2. Estadiamento e classificação de risco

O Ministério da Saúde do Brasil propôs uma Classificação de Risco para orientar a condução dos casos suspeitos de Dengue (120). A classificação está em consonância com a Classificação da Dengue da OMS de 2009, pois também prioriza a triagem de pacientes com maior risco de complicação. Feita a suspeita, os pacientes devem ser classificados nos grupos de risco A, B, C ou D. A identificação da presença de sinais de alarme (grupo C) ou choque (grupo D), ou a ausência desses sinais (grupos A ou B) orienta a classificação inicial. O grupo de risco B inclui os pacientes com hemorragia cutânea espontânea ou induzida (prova do laço), ou que apresentem condição clínica especial, comorbidade ou risco social. Já o grupo de risco A não apresenta nenhuma dessas condições.

Como a dengue é uma doença dinâmica e o paciente pode evoluir de um estágio a outro rapidamente, torna-se necessária a revisão da história clínica, acompanhada de exame físico completo a cada reavaliação do paciente. O manejo adequado dos pacientes depende do reconhecimento precoce dos sinais de alarme, do contínuo acompanhamento, do reestadiamento dos casos (processo dinâmico e contínuo) e da pronta reposição volêmica.

Além da classificação de risco, o guia fornece um fluxograma de cuidados com sinais e sintomas para os casos com alertas para notificações sempre que um caso suspeito aparecer. A Tabela 4 apresenta a Classificação de risco e o manejo do paciente de acordo com o guia.

Tabela 4. Classificação de risco e Manejo do paciente com dengue (120)

Classificação	Descrição	Tipo de acompanhamento
A	Sem sangramento espontâneo ou induzido (prova do laço negativa), sem sinais de alarme, sem condição especial, sem risco social e sem comorbidades	Ambulatorial
B	Com sangramento de pele espontâneo ou induzido (prova do laço +), ou condição clínica especial ou risco social ou comorbidades e sem sinal de alarme.	Em observação até resultado de exames
C	Presença de algum sinal de alarme. Manifestação hemorrágica presente ou ausente	Leito por um período mínimo de 48h
D	Com sinais de choque. Desconforto respiratório; hemorragia grave; disfunção grave de órgãos. Manifestação hemorrágica presente ou ausente	Leito de terapia intensiva

4.6. Prognóstico

A suscetibilidade à dengue e suas consequências clínicas é universal. Embora seja consensual que diversos fatores influenciem na ocorrência de dengue clinicamente aparente e dengue grave, a extensão de todos os fatores de risco e, em especial, a inter-relação entre estes fatores ainda são pouco compreendidos. A dengue é uma doença complexa, e além disso a investigação dos determinantes de seu prognóstico é dificultada por definições inconsistentes de gravidade da doença na literatura. De maneira geral, os fatores conhecidos se encaixam em quatro grandes categorias: 1) manejo clínico; 2) fatores relacionados a imunidade; 3) características individuais; e 4) fatores relacionados ao vírus (46,92). Os diversos fatores de risco são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Fatores associados a gravidade da dengue.

Fatores específicos
Idade
Infecção prévia pelo DENV
Sequência de infecções pelo DENV
Níveis de anticorpos anti-DENV pré-existent
Timing entre infecções pelo DENV
Magnitude da viremia
Comorbidades
Sexo
Gravidez
Estado nutricional
Aspectos genéticos do paciente
Qualidade do manejo clínico
Imunocompetência

Infecções sequenciais são importantes determinantes da gravidade da dengue. Após a infecção primária, é mantida uma imunidade homóloga prolongada ao sorotipo DENV responsável pela infecção; no entanto, a imunidade cruzada (heteróloga ou heterotípica) é temporária, podendo perdurar por alguns meses até 1-2 anos. Sendo assim, a imunidade induzida por um sorotipo é apenas

parcialmente protetora contra outros sorotipos, e desaparece rapidamente. À medida que esta imunidade cruzada reduz, infecções subsequentes por outros sorotipos do DENV têm maior probabilidade de causar uma doença grave (reinfecção heterotípica) (121,122). Este risco de infecção sequencial por diferentes sorotipos de DENV geralmente ocorre com uma diferença de tempo maior de 18 meses entre uma infecção e outra. Em um estudo realizado na Tailândia em crianças abaixo de 15 anos, foi observado aumento expressivo na incidência de FHD em casos de reinfecção. Cerca de 2% dos casos com infecções secundárias manifestaram FHD, contra apenas 0,18% dos casos de infecção primária (123). O risco de doença grave também é maior em crianças nascidas de mães soropositivas para DENV, por apresentarem proteção inicial oriunda dos anticorpos maternos que subsequentemente se enfraquece (94).

Os mecanismos imunopatogênicos exatos de infecções sequenciais heterotípicas ainda não são completamente compreendidas, mas evidências apontam para respostas imune adaptativas humorais e e de célula, ocorrendo em resposta à primeira infecção, propiciando a replicação do vírus durante a segunda infecção que, por sua vez, pode aumentar expressivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias (124–128). A primeira infecção parece causar aparecimento de anticorpos neutralizantes, capazes de reação cruzada com outros sorotipos. Dessa forma, na ocorrência de uma segunda infecção por outro sorotipo, anticorpos preexistentes reconhecem o segundo sorotipo viral, formando com ele imunocomplexos que se ligam na membrana celular de células mononucleares. Esses anticorpos, por serem heterólogos, além de não neutralizarem os vírus, podem facilitar a entrada dos mesmos nas células. Este fenômeno é chamado de exacerbação mediada por anticorpos (*antibody-dependent enhancement*, ADE) (129,130).

O prognóstico do paciente com dengue está fortemente relacionado ao tempo e oportunidade de acesso ao atendimento médico adequado (131), em especial para casos com os sinais de alarme. Atrasos no diagnóstico e acesso tardio ao atendimento médico estão associados a maior risco de complicações, progressão a doença grave e maior taxa de mortalidade (131). Em um estudo brasileiro, atrasos no primeiro atendimento foram associados a maior risco de hospitalização (OR: 2,49 para 6 a 7 dias de atraso; OR: 3,62 para >7 dias de atraso) (48). O atraso no cuidado é uma das razões pelas quais determinantes sociais que implicam em maiores barreiras ao cuidado em saúde são associados a pior prognóstico e maior mortalidade causada pela dengue (48). No Brasil, um estudo observou que apenas 37% dos casos de suspeita de dengue buscaram por atendimento na atenção primária, enquanto 90% dos óbitos foram notificados por serviços de atenção secundária e terciária, sugerindo que a admissão hospitalar tem ocorrido tardiamente (132).

A idade é um fator bem estabelecido para dengue grave (133), que leva a hospitalizações e óbitos tanto em crianças quanto em adultos. Crianças mais jovens estão particularmente sob maior risco de infecção grave em países hiperendêmicos, onde uma proporção maior da população geral desenvolveu anticorpos ao longo da vida, enquanto a população mais jovem é desproporcionalmente menos imune contra a dengue (134). Dados brasileiros de 2000 a 2014 corroboram essa realidade no país, em que a maior proporção de pacientes hospitalizados foi observada na faixa etária de 6 a 10 anos (17,5%), seguido de pacientes com 1 a 5 anos (13,9%). Em análise multivariada, comparado a

faixa etária de adultos jovens (21 a 25 anos), o risco de hospitalização foi 4,57 vezes maior para crianças de 6 a 10 anos e 2,87 vezes maior para aqueles entre 1 a 5 anos (48).

Dentre os fatores relacionados ao vírus, um dos aspectos melhor elucidados pela literatura é a diferença no prognóstico de acordo com o sorotipo de infecção. O corpo de evidência sugere que o risco de doença grave seja maior em infecções causadas pelo sorotipo de maior circulação no Brasil (DENV-2) quando comparado a DENV-1 (OR: 1,81; IC95%: 1,24 – 2,65) e DENV-3 (OR: 2,24; IC95%: 1,48 – 3,38), com resultados consistentes nas diferentes faixas etárias (75). Dados brasileiros indicam que a maior proporção de hospitalizações (25,5%) foi relacionada ao sorotipo DENV-2 (48). Comparado ao sorotipo menos frequente dentre os casos hospitalizados (DENV-4), o sorotipo DENV-2 apresenta a associação de maior magnitude com hospitalização em análise multivariada (OR: 6,36; IC95%: 2,52 – 16,06) (48).

4.7. Prevenção da dengue

4.7.1. Controle do vetor

As recomendações da OMS incluem uma abordagem integrada e multifacetada em resposta à dengue (135). Atualmente, o principal método para contenção da dengue é o controle do vetor. O Manejo Integrado de Vetores (MIV) para controle do Aedes inclui educação da população para implementação de intervenções sustentáveis e adaptadas à realidade local de cada região, com objetivo de otimizar a eficácia, custo-efetividade e sustentabilidade ecológica dos métodos de controle do vetor (136).

Dentre as medidas ambientais, estão incluídas manutenção de quintais de casa (evitar acúmulo de objetos e lixos), retirada de pratos de água de plantas, manter garrafas e outros recipientes de cabeça para baixo, tampar tonéis, depósitos de água, caixas d'água e qualquer tipo de recipiente que possa reservar água; escovar bem as bordas dos recipientes (vasilha de água e comida de animais, pratos de plantas, tonéis e caixas d'água) e mantê-los sempre limpos(137). De acordo com o Ministério da Saúde, as principais medidas de proteção individual incluem proteger as áreas do corpo que o mosquito possa picar com o uso de calças e mangas compridas; usar repelentes nas partes expostas do corpo e sobre as roupas; uso de mosquiteiros sobre a cama e telas em portas e janelas, além da educação e conscientização sobre a dengue e busca imediata por atendimento quando necessário.

Até Maio de 2023, foram investidos mais de 84 milhões de reais na aquisição de inseticidas para o enfrentamento da dengue, além do investimento com apoio técnico em 8 estados (138). No entanto, mesmo com extensivos investimentos, o controle da transmissão da doença tem sido insatisfatório (139–141), refletido nos atuais indicadores epidemiológicos alarmantes. Historicamente, o controle de vetor se mostrou incapaz de prevenir epidemias e conter a expansão do DENV no Brasil e no mundo (142). A implementação efetiva do controle vetorial enfrenta barreiras que incluem condições socioambientais e conscientização e mobilização da comunidade (143). A redução de infecções através de controle do vetor é uma estratégia de sucesso intermitente, de difícil implementação, com eficácia e custo-efetividade incertos (140,141,144,145). Dessa forma, o controle do vetor sustentado não é considerado uma intervenção alternativa à vacina, sendo consensual que nenhuma única intervenção seja suficiente para efetivamente controlar a dengue. A OMS recomenda o uso combinado e complementar da imunização e do controle do vetor: enquanto a imunização

protege o indivíduo e limita a chance de transmissão entre as pessoas (por influenciar na cadeia de transmissão), o controle do vetor tem potencial para reduzir o número de mosquitos. Além disso, é esperado que a implementação simultânea de ambas as intervenções seja capaz de promover impacto maior do que a soma do impacto individual de cada um por potencial sinergia (146,147). No futuro, maiores estudos serão necessários para identificar os melhores métodos e formas de implementação do controle do vetor a serem combinados com a imunização.

4.7.2. Vacinas

A vacinação é historicamente reconhecida como a base de uma abordagem multifacetada para reduzir o impacto global da dengue, sendo considerado um fator crítico para atingir os objetivos de controle da doença no novo roteiro 2021 – 2030 para Doenças Tropicais Negligenciadas, da OMS (148). O desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz tem sido desafiador por várias razões (**Box 2**). Embora diversas abordagens no desenvolvimento de vacinas tenham sido experimentadas nas últimas décadas, apenas vacinas baseadas em vírus atenuado até hoje alcançaram sucesso para introdução no mercado ou chegaram em estágios mais avançados de desenvolvimento em estudos clínicos (149).

Box 2. Desafios no desenvolvimento de uma vacina para dengue (150,151)

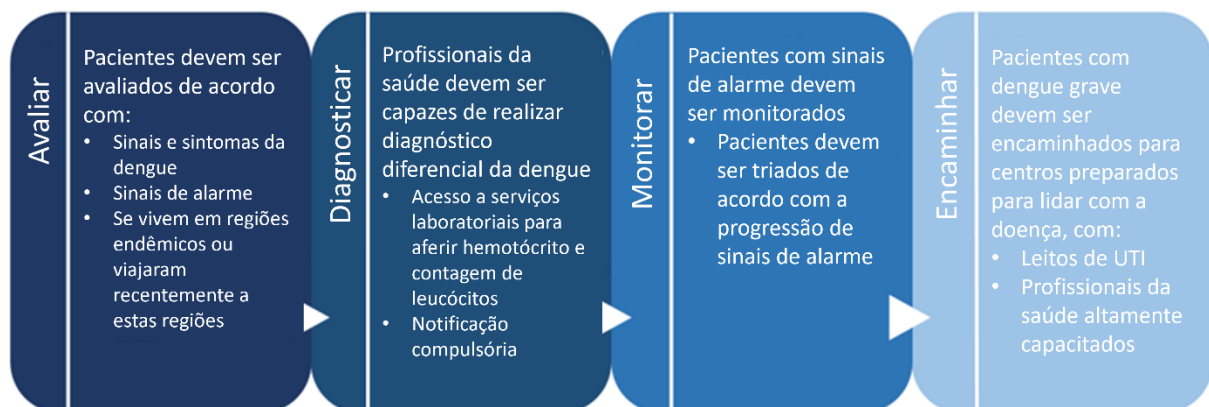
- Existência de 4 sorotipos (DENV1 – 4), cada um capaz de causar infecção, doença e óbito
- Ausência de correlato imune de proteção validado
- Modelos animais não reproduzem a experiência humana de infecção e doença da dengue
- Respostas imunológicas não são capazes de definir precisamente todas as respostas imune específicas ao DENV (homotípicas)
- Necessidade de ensaios clínicos super-dimensionados (alto poder estatístico) para demonstrar benefícios em populações de características diversas em múltiplos desfechos clínicos

A primeira vacina disponível (CYD-TDV, Dengvaxia®), desenvolvida pela Sanofi Pasteur, possui uma formulação tetravalente de vírus atenuado da febre amarela que expressam as proteínas prM e E do vírus da dengue. Assim como na maioria dos demais países em que foi aprovada, a vacina é licenciada para uso no Brasil em adultos, adolescentes e crianças dos 6 aos 45 anos de idade que vivem em áreas endêmicas e já tiveram contato com o vírus, com esquema vacinal de três doses subcutâneas ao longo de 12 meses (85,152–154). Sua indicação em uma faixa etária restrita, somado ao desafio logístico e financeiro de uma investigação laboratorial rotineira para determinar elegibilidade à imunização de acordo com o estado sorológico prévio, são fatores que dificultam a implementação rotineira da CYD-TDV a nível populacional (85,153).

4.8. Abordagem terapêutica

A dengue é uma doença dinâmica, o que permite que o paciente evolua de um estágio a outro rapidamente. Como não existem agentes antiviral eficazes para o tratamento da doença, o manejo adequado depende fortemente do reconhecimento precoce de sinais de alerta, do contínuo monitoramento clínico-hematológico e re-estadiamento dos casos e da pronta tomada de condutas que garantam a estabilidade hemodinâmica e ventilatória dos pacientes, além das medidas de suporte. As recomendações da OMS no cuidado primário do tratamento são organizadas em quatro categorias: avaliar, diagnosticar, monitorar (para os sinais de alerta) e encaminhar (para o tratamento adequado) (95).

Figura 17. Visão geral do cuidado primário para febre da dengue (OMS 2009)



Os princípios da triagem que favorecem o aproveitamento da janela terapêutica e consequentemente reduzem a probabilidade de piores desfechos incluem o reconhecimento de que pacientes febris podem ter dengue; notificação precoce de pacientes com suspeita de dengue à autoridades em saúde pública; e reconhecimento do estágio inicial de extravasamento plasmático ou de doença crítica, bem como início de reposição volêmica em tempo quando indicada (155).

O manejo clínico de suporte, em especial, antipiréticos e reposição volêmica, por profissionais com experiência no tratamento da dengue costuma ser altamente efetivo e está associado a baixas taxas de óbitos. No entanto, a variabilidade no cuidado clínico (156), escassez de recursos, tempo excessivo até atendimento médico e sobrecarga do sistema público em certos contextos podem levar a morbidade, incapacidade e fatalidades potencialmente preveníveis (157).

As orientações do Ministério da Saúde recomendam, para casos leves com quadro sintomático: repouso relativo enquanto persistir a febre; estímulo à ingestão de líquidos; administração de paracetamol ou dipirona em caso de dor ou febre; não administração de ácido acetilsalicílico; recomendação ao paciente para que retorne imediatamente ao serviço de saúde em caso de sinais de alerta. Pacientes que apresentam sinais de alerta ou quadros graves da doença requerem hospitalização para o manejo clínico adequado.

4.9. Posicionamentos de sociedades e instituições

4.9.1. Ministério da Saúde

Em 2016, a publicação do Relatório Técnico Nº. 01/2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS elencou critérios para orientar o processo de decisão para introdução de uma vacina contra a dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI). O documento traz características técnicas de uma vacina ideal, além de considerações sobre questões operacionais e sugestão de estudos necessários para aportar subsídios à tomada de decisão. A introdução de uma vacina é desejável e considerada como prioridade para o Ministério da Saúde, e é destacado também que em uma eventual incorporação não haveria abandono de outras ações de controle do vetor, que devem ser reforçadas em curto prazo de tempo. As expectativas de uma vacina desejável serão descritas em maior grau de detalhamento e contextualizadas de acordo com as evidências disponíveis para TAK-003 (QDENGAR®) na seção **Discussão** do presente dossiê.

4.9.2. Agência Nacional de Saúde Suplementar

Não existem diretrizes sobre enfrentamento da dengue na Agência Nacional de Saúde Suplementar. A agência frequentemente publica chamadas de conscientização e mobilização em relação à identificação da dengue, seus sinais e sintomas, seu enfrentamento, e a prevenção e controle vetorial.

4.9.3. Experiência internacional

A QDENGAR® foi aprovada pela agência europeia European Medicines Agency (EMA), com a comercialização liberada em 12/05/2022 para a população a partir de 4 anos de idade. Atualmente, a vacina está sendo avaliada pelo FDA no processo de revisão prioritária para uma *Biologics License Application* (BLA). No Reino Unido, a agência regulatória Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) permitiu autorização para comercialização da QDENGAR.

Foi pesquisado em agências de saúde de relevância internacional, como no National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC) e Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Não foram identificados relatórios de avaliação da TAK-003 (QDENGAR®).

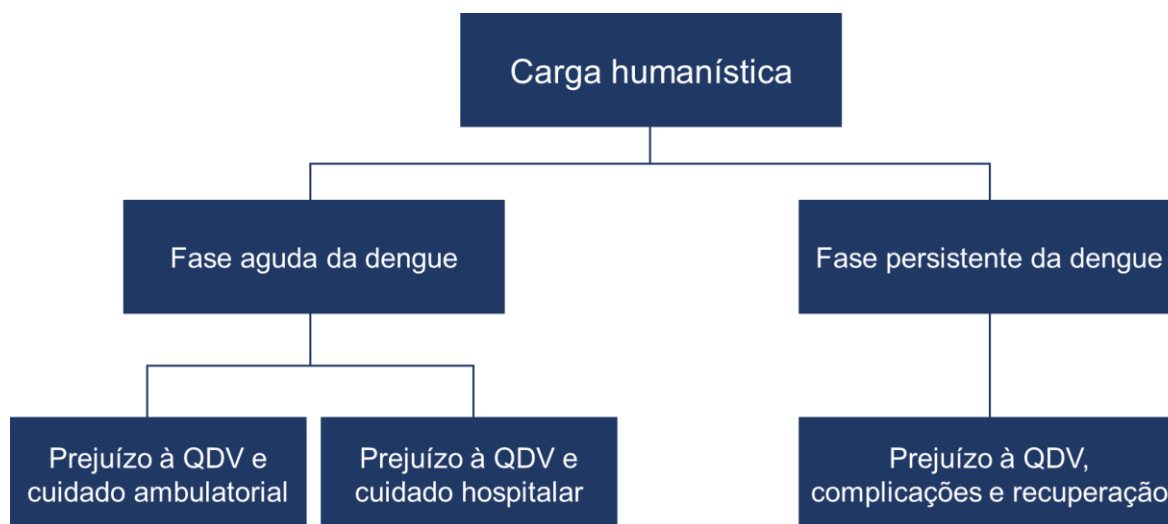
4.10. Impacto da doença

A dengue é uma doença que impacta todas as faixas etárias e, por essa razão, uma avaliação da carga da doença e os benefícios esperados pela imunização universal requer uma visão ampla de suas múltiplas consequências econômicas e em saúde. São estimados de 50 a 100 milhões de casos clinicamente significativos de febre relacionada a dengue por ano no mundo, que resulta em aproximadamente 500 mil casos de dengue hemorrágica e 22 mil mortes, especialmente em crianças. A dengue impõe uma alta demanda ao sistema de saúde, em especial em países endêmicos como o Brasil. Além de causar morbidade e mortalidade, a dengue é responsável por consumir recursos já escassos para prevenção da infecção, assistência com o paciente doente, e absenteísmo na escola e no trabalho (30,158–161).

4.10.1. Carga humanística

A dengue impõe considerável carga humanística, incluindo prejuízo à qualidade de vida dos pacientes em todos os estágios da infecção. No período de maior gravidade da doença, o impacto da dengue é comparável ao de diversas outras doenças imunopreveníveis, como hepatite B ou sífilis, em relação à perda de anos de vida ajustados para incapacidade (DALYs).

Figura 18. Visão geral da organização da carga humanística relacionada a dengue



Notas: QDV, qualidade de vida

A dengue gera impacto clínico negativo associado aos prejuízos à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), durante e após a fase febril. A redução da QVRS foi observada tão alta quanto >50% em pacientes ambulatoriais e >60% em pacientes hospitalizados (162). O impacto físico e psicológico, além do prejuízo no funcionamento social, foi identificado em diversos estudos conduzidos em regiões endêmicas, inclusive no Brasil (162–166). Pacientes com dengue apresentam alta prevalência de dificuldade em realizar atividades físicas e relacionadas a auto-cuidado; dor no corpo e desconforto; e relatam sentimento de depressão e ansiedade (163), com média de avaliação do estado de saúde (mensurado por escala analógica visual) próxima à pontuação de morte, durante episódios de dengue. De maneira geral, a dengue afeta adultos e crianças de forma significativa na maioria dos domínios de saúde, incluindo funcionalidade social, vitalidade e bem-estar emocional (167). Além do prejuízo à qualidade de vida, a dengue causa importante impacto social pelo absenteísmo no trabalho e na escola. Comparado a pacientes ambulatoriais, aqueles hospitalizados por dengue apresentam mais dias de trabalho perdidos (7,1 vs. 10,7 dias, respectivamente) e dias de escola perdidos (5,2 vs. 6,8 dias, respectivamente).

O impacto das doenças pode ser mensurado a partir da morbidade ou mortalidade. Uma medida única, utilizada para quantificar este impacto são os anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY, *disability adjusted life years*). Globalmente, é estimado que a dengue seja responsável por 2,93 milhões de DALYs perdidos – representando um aumento de 108% na perda de DALYs entre 1990 e 2017 (49). No Brasil, a dengue é a doença tropical negligenciada que apresentou maior aumento na carga imposta nas últimas décadas (168). Em 2015, foi estimado que a dengue havia causado mais de 92 mil DALYs, compatível com uma taxa de 44,87 DALYs a cada 100,000 pessoas (ajustado para

idade), representando um aumento de 4015 vezes comparado à carga da doença estimada em 1990 (169). No ano epidêmico de 2010, foi estimado aproximadamente 14 mil anos de vida perdidos por dengue, incorrendo 74 DALYs/milhão (dengue clássica) e 73 DALYs/milhão (dengue grave), números que superaram os de outras doenças infecciosas em países em desenvolvimento como malária e tuberculose (169). Os níveis de incapacidade no pior dia relatados por pacientes com dengue foram estimados em 0.62 (DALY: 0.0116 por episódio) e 0.71 (DALY: 0.0159 por episódio) para pacientes ambulatoriais e hospitalizados, respectivamente, sugerindo extrema gravidade da doença e impacto na qualidade de vida (167).

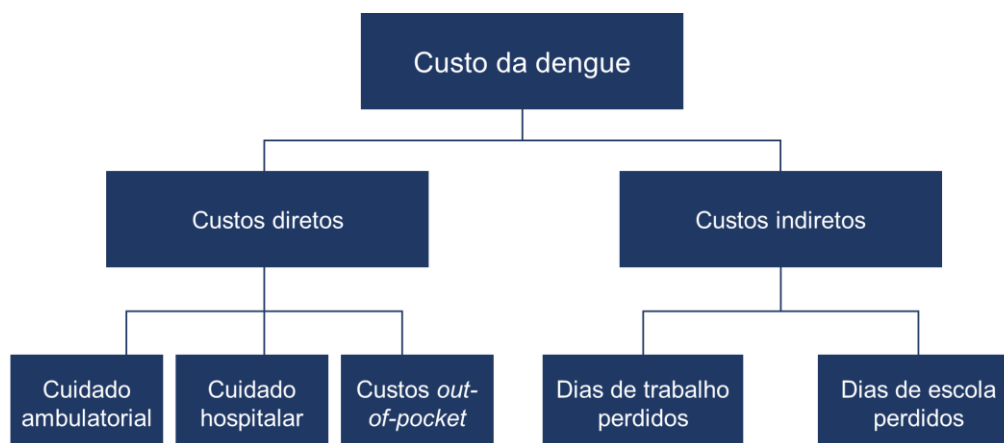
A carga da doença em DALYs é comparável a outras doenças críticas contra as quais existem vacinas incorporadas no Programa Nacional de Imunizações (PNI). Considerando a perda de qualidade de vida devido a morbidade e mortalidade pela dengue, a doença apresenta impacto comparável a outras doenças imunopreveníveis. Diferentemente de outras doenças imunopreveníveis, em que a redução de óbitos costuma ser o objetivo principal em políticas públicas, a dengue é uma doença primariamente relacionada à morbidade. Na perspectiva da saúde pública, a redução da extrema morbidade e custos causados por uma doença altamente incidente como a dengue, apresenta um valor similar ou até maior comparado à prevenção de outras doenças. As estimativas de DALYs perdidos pela dengue apresentam ordem de grandeza similar a de diversas outras doenças prioritárias como malária, meningite e hepatite (162,170,171), mesmo sendo considerada uma doença de baixa letalidade. Shepard e colaboradores estimaram uma carga de 372 DALYs/milhão de habitantes em 12 países sendo causado pela dengue, superando os DALY/milhão causados pela hepatite B, meningite e outras infecções do trato respiratório superior (172). Estes achados são consistentes com as estimativas econômicas, em que Suaya e colaboradores estimaram custo total anual associado com a dengue de 587 milhões de dólares (173). Deste montante, 90% foi atribuído a morbidade e 10% à mortalidade por dengue (173). Em consonância, entre os anos de 2000 e 2007, a dengue gerou um custo de 2,1 bilhões de dólares aos principais países do continente Americano, excedendo gastos quando comparados com outras doenças virais como o HPV, que leva ao câncer de útero, e o rotavírus, maior responsável por diarreia de causa infecciosa em crianças menores de cinco anos de idade (172).

Apesar da maioria dos casos de dengue serem uma doença aguda, o corpo de evidência sugere que uma parcela dos pacientes apresenta sintomas persistentes por meses após a fase inicial da infecção, prejudicando mobilidade, causando dor e prejudicando atividades rotineiras. Impactos a longo prazo após a fase aguda da infecção precisam ser reconhecidos para determinar o verdadeiro impacto da doença, assim como foram observados e considerados recentemente com casos de COVID-19. Pacientes com sintomas persistentes da dengue somam aproximadamente 30% dos casos totais, e estão associados a diversas complicações que geram incapacidade e absenteísmo (167,174). Sintomas relacionados à saúde mental incluindo depressão, ansiedade e estresse são também observados, com início precoce ou tardio (175). Em um estudo incluindo pacientes ambulatoriais e hospitalizados com dengue estimou que os níveis de QVRS levaram de 60 a 120 dias para retornar aos níveis pré-infecção, com uma parcela de pacientes que não se recuperaram totalmente mesmo após 6 meses (176). Durante todo esse período de acompanhamento, os pacientes apresentaram prejuízo em mobilidade, dor e atividades usuais.

4.10.2. Carga econômica

A dengue está associada a uma carga econômica significativa com custos diretos e indiretos ao sistema de saúde, aos pacientes e às suas famílias e cuidadores (158,177). A parcela predominante de custos é composta pela utilização de recursos relacionados à hospitalização, diagnóstico, tratamento e estratégias de prevenção da dengue, como controle do vetor. A carga econômica é amplificada por custos não-médicos incluindo transporte e hospedagem (172,178), somados a custos individuais por redução na renda familiar e aumento nos gastos *out-of-pocket* (179).

Figura 19. Visão geral dos custos ao sistema de saúde, pacientes e famílias



As dificuldades financeiras causadas pelos gastos em saúde associados à dengue fazem com que a redução da carga econômica seja uma das principais prioridades da OMS (180). Para lidar com o tratamento da dengue, muitas famílias precisam solicitar empréstimos, vender seus bens ou fazer uso de suas reservas econômicas para arcar com despesas *out-of-pocket*, agravando o problema da pobreza e disparidade social (181,182). Populações de menor renda enfrentam maiores desafios relacionados aos custos da dengue (181), em especial por custos *out-of-pocket* que representam até 45% da renda mensal média de uma família para cada caso de dengue (183,184).

Uma revisão sistemática da literatura identificou 12 estudos que relataram os custos da dengue no Brasil entre 2005 e 2017 (37). Os autores ajustaram todos os custos estimados para a cotação do dólar de 2019, exceto estimativas de três estudos que não relataram a *valuation* de seu respectivo ano. Em estudo investigando a carga econômica da dengue na América Latina, foi notado que o custo do manejo no Brasil é o maior das Américas, correspondendo a 42% dos custos totais relacionados à dengue no continente (172,173). Na perspectiva da sociedade, os custos estimados da dengue no Brasil, incluindo casos ambulatoriais, hospitalizados e casos fatais variaram de \$516,8 milhões (2009) a \$1,6 bilhões (2013) de dólares, ajustado para subnotificação (64). Shepard e colaboradores relataram um custo agregado anual de mais de \$1 bilhão de dólares, sendo mais da metade referente a casos ambulatoriais (US\$678,56 milhões) e custos indiretos (US\$859,77 milhões)(172).

Recursos hospitalares são consistentemente observados como o componente predominante dos custos diretos relacionados à dengue. Em 2009, a estimativa dos custos diretos não-médicos no Brasil totalizou US\$ 87 e US\$ 32 para cada caso hospitalizado e ambulatorial, respectivamente (173). Casos hospitalizados apresentam custo consistentemente maior (\$3.416,27±2.188,35) comparado a casos ambulatoriais (\$1.472,24 ± 1.695,50) (173). Estratificado por categorias específicas, casos

hospitalizados superam casos ambulatoriais em relação a custos diretos médicos; custos diretos não-médicos; e custos indiretos (173). No entanto, os custos totais relacionados aos casos ambulatoriais contribuem com parcela predominante (78%) do custo total da dengue, e apenas 17% destes custos são diretos (US\$ 72 / 416) (172), o que reforça a relevância dos custos indiretos (suscetíveis a maior subestimação) ao avaliar o impacto total da dengue. O mesmo padrão de distribuição dos custos foi observado em outros estudos (64,173). Adotando a perspectiva do pagador público, a média agregada de custos diretos associados à dengue para 2012 e 2013 foi de US\$ 116 milhões para manejo de casos ambulatoriais e US\$ 48 milhões para o manejo de casos hospitalizados (64) no Brasil.

Custos indiretos como perda de produtividade por absenteísmo e perda de dias na escola representam uma parcela importante da carga econômica total da dengue (172,178), refletido em estimativas potencialmente subestimadas devido à proporção não-negligível de prováveis casos não notificados ou equivocadamente diagnosticados como outras doenças. Além disso, custos indiretos pessoais e sociais relacionados ao absenteísmo são geralmente difíceis de mensurar e monetizar, agravando o problema da subestimativa destes indicadores (173). Ainda assim, o corpo de evidência sugere que a perda de produtividade seja o determinante primário dos custos indiretos relacionados à dengue, somando mais de 50% da carga total da doença (172,178). Em 2010, um estudo brasileiro estimou a perda de 8.244 anos de trabalho atribuída à dengue, refletindo estimativa de perda salarial de R\$ 56 milhões e perda de produtividade total de R\$ 156 milhões (169). Além disso, casos de dengue persistente estão associados a prejuízos a longo prazo que reduzem a capacidade de trabalhar, podendo contribuir para um aumento estimado em 13% na carga econômica total da dengue, majoritariamente composto por custos indiretos (159,174).

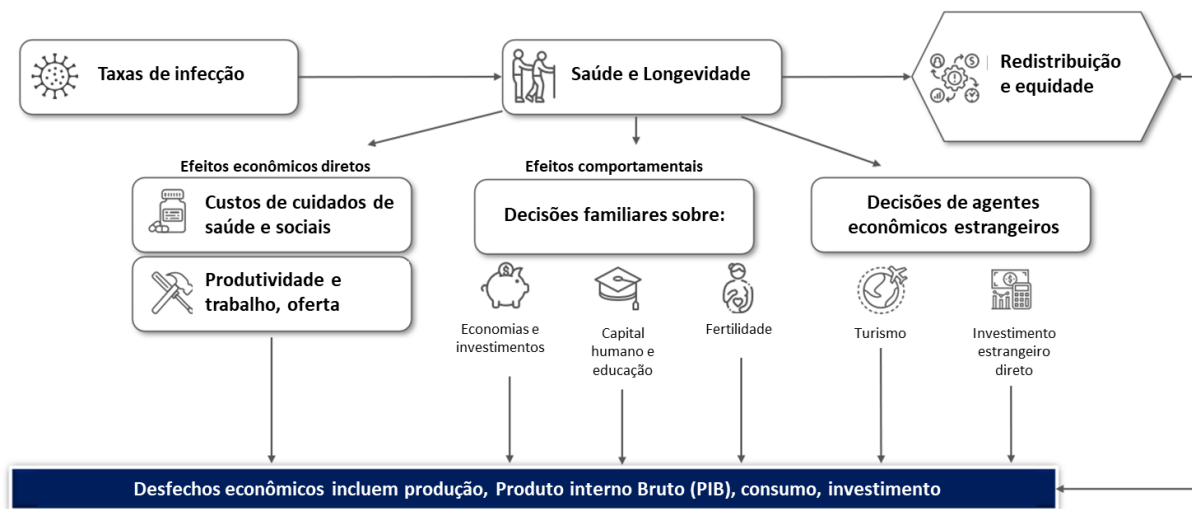
De nota importante, o custo médio dentre os casos de dengue que evoluíram a óbito foi consideravelmente maior em crianças comparado adultos no estudo de Shepard e colaboradores (\$449.924,12 vs. \$293.913,28, respectivamente). Este achado ilustra parte da complexidade de determinar uma clara prioridade em relação à imunização, uma vez que embora a dengue apresente considerável ocorrência em todas as faixas etárias, subgrupos distintos da população (especialmente em relação a idade, status socioeconômico, região/municipalidade e presença de comorbidades) são impactados em grau e forma diferente, tanto em termos econômicos quanto humanísticos.

Os altos custos estimados na literatura publicada indicam uma estimativa conservadora do impacto econômico atual, não apenas por subnotificação e pelo desafio de mensurar todos os custos indiretos associados à doença (que constituem a maior parte dos custos totais da dengue), mas também pelo recente aumento expressivo na incidência e gravidade da doença no Brasil. Resultados de Abud e colaboradores em uma investigação recente sobre o custo da dengue no setor privado observaram crescimento no custo médio relacionado ao manejo da dengue ao longo da segunda metade da última década, de US\$486,17 (2015) a US\$696,72 (2020), reforçando a noção deste incremento no custo da dengue nos últimos anos (ABUD, 2022).

4.10.3. Carga macroeconômica

A pandemia da COVID-19 é um ótimo exemplo para mostrar como limitar nossas avaliações de impacto de uma doença aos custos de saúde oferecerá apenas um quadro parcial da realidade. Vários estudos tentaram explorar o impacto que a pandemia está tendo e terá nas economias dos países, além dos custos diretos e indiretos óbvios relacionados ao manejo da doença. É necessário considerar adequadamente fatores como os impactos sobre o consumo e a demanda, os impactos sobre o custo de produção por setores ou os impactos sobre os gastos do governo para obter um quadro mais realista das consequências macroeconômicas desse tipo de surto. A Figura 20 descreve os componentes gerais relevantes para estimar o impacto macroeconômico de uma doença infecciosa.

Figura 20. Impacto macroeconômico das doenças infecciosas.



Com relação à dengue, alguns efeitos macroeconômicos comumente ignorados relacionados à doença incluem o desestímulo ao investimento estrangeiro direto, a dissuasão de turistas e a interrupção da atividade econômica por meio da perda de horas de trabalho (185–187). Para os trabalhadores no Brasil, constatou-se que um aumento de um desvio padrão no número de casos de dengue reduziu as horas de trabalho na semana anterior em 3,2%, o que equivale a 5,2 horas por mês por trabalhador. A redução das horas trabalhadas e dos rendimentos relacionada à dengue é maior no caso de trabalhadores autônomos e menor no caso de trabalhadores informais, enquanto os trabalhadores formais parecem estar mais protegidos contra esses impactos (188).

Estimou-se que a perda de produtividade relacionada à dengue e os efeitos em cascata dessa interrupção nas atividades econômicas causaram uma redução de 0,02% no PIB do Brasil em 2013, o que se traduziu em uma perda de US\$ 480 milhões (189). Um estudo recente utilizou um modelo de inoperância de insumo-produto para avaliar as perdas de produtividade da força de trabalho devido a um aumento nos casos de dengue no Brasil em 2019 (190). A maioria dos casos de dengue no Brasil ocorreu na população em idade ativa (76,6% dos casos ocorreram naqueles com idade 15-64 anos) (190). Isso levou a um grande impacto na produtividade e a uma estimativa de 22,4 milhões de dias de trabalho perdidos em 2019; aproximadamente 20 milhões de dias de trabalho foram perdidos devido a casos ambulatoriais e hospitalizados entre a população ocupada e 2,4 milhões de dias de trabalho foram perdidos devido às responsabilidades de cuidar de crianças doentes (190). As perdas de produtividade devido à dengue reduziram o PIB do Brasil em US\$ 876 milhões (~0,05%) em 2019, o

que foi maior do que os custos diretos de saúde do tratamento da doença (US\$ 623 milhões) (190). O maior impacto foi observado nos setores de comércio manufatureiro, administração pública e educação (190).

As doenças relacionadas à dengue também causam custos diretos e indiretos substanciais ao turismo internacional (191). Os turistas observam o risco de doenças transmitidas por vetores e agem de acordo com as notícias sobre surtos. Com base em dados de pesquisa que exploram a disposição de pagar por férias em destinos em ilhas europeias, os visitantes esperam uma redução de preço de €398 (50-100% dependendo da ilha) e €157 (20-50% dependendo da ilha) em uma viagem de 5 dias para compensar um risco alto e moderado de surto de doenças transmitidas por vetores, respectivamente. Isso é equivalente a 50-100% de redução de gastos, dependendo da ilha) (192).

O surto de chikungunya, doença transmitida por vetores, na Reunião Francesa (2005-2006) foi seguido por uma redução no número de chegadas de turistas internacionais de países não endêmicos em 4%, 40% e 16% em 2005, 2006 e 2007, respectivamente (193). Rosselló et al. estimaram que os países endêmicos de dengue recebem 12% menos turistas internacionais em comparação com países não endêmicos com características semelhantes. Com base nesse achado, Rosselló et al. projetaram que os gastos dos turistas aumentariam em aproximadamente US\$ 2,86 bilhões nos países afetados, se a dengue fosse erradicada (ano de precificação não esclarecido) (194).

A redução do PIB e da receita tributária resultante da menor demanda por turismo não inclui apenas a perda de receita no setor de turismo (efeito direto). Ela se estende a outros setores ligados ao setor de turismo, pois eles também são indiretamente afetados pelas mudanças na demanda do setor (efeito indireto). Além disso, os funcionários que trabalham no turismo ou em outros setores que atendem ao turismo respondem às mudanças em sua renda salarial diminuindo seu consumo, induzindo mais mudanças na demanda em praticamente todos os setores da economia (efeito induzido). De acordo com as estimativas do World Travel & Tourism Council, 19,7% do PIB da Tailândia, por exemplo, foi direta ou indiretamente criado pelo setor de turismo em 2019 (195).

Medir esses efeitos econômicos mais amplos das doenças infecciosas é uma tarefa complexa e desafiadora, e os estudos diferem em seu foco e metodologia. Alguns estudos empregam modelos econométricos, como séries temporais, modelos de corte transversal e de painel para medir a associação entre a incidência de uma doença e uma variável de resultado econômico (195,196). Os modelos de insumo-produto são capazes de capturar os efeitos indiretos e induzidos da mudança na demanda turística e na demanda doméstica devido a doenças infecciosas (197,198), e têm sido usados para analisar o impacto macroeconômico de surtos de doenças (189,199,200). Uma descrição mais abrangente dos efeitos é modelada por modelos de equilíbrio geral computável que têm sido usados para estimar o impacto da gripe e da COVID-19 no PIB e em outros resultados macroeconômicos (201–203).

4.10.4. Comparação com outras doenças infecciosas

Uma contextualização da carga humanística e econômica da dengue em relação à de outras doenças infecciosas coloca a doença em perspectiva e pode auxiliar a tomada de decisão. Dentre as

doenças tropicais negligenciadas, Hotez e colaboradores ranquearam a dengue como a 5ª maior carga da doença em termos de DALYs (204). Dentre as 10 primeiras doenças deste ranking, no entanto, apenas a dengue possui vacina aprovada para comercialização, com eficácia e segurança comprovada. Outros estudos que estimam a carga da doença e potencial benefício de vacinação contra rotavírus e HPV também fornecem um bom ponto de comparação para países nas Américas (205,206). Shepard e colaboradores relatam que o número de DALYs que poderia ser prevenido pela vacinação contra rotavírus (50 mil) ou HPV (31 mil) foi maior do que os DALYs derivados para dengue (8 mil) considerando países elegíveis para o programa de imunização da *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI); no entanto, com base nestas mesmas análises, o custo total causado pelo rotavírus e HPV quando combinados somam aproximadamente 10 milhões de dólares (base do dólar internacional de 2010), enquanto o custo estimado da dengue foi mais de 10 vezes maior (124 milhões de dólares) (172). Embora informativos, os DALYs da dengue são fortemente influenciados pela taxa de mortalidade da doença e, dependendo do período de análise e região, uma baixa taxa de mortalidade pode mascarar indicadores que não capturam o real impacto da dengue à sociedade, bem como os altos custos potencialmente evitados pela imunização. Na ausência de uma vacina e apenas com controle do vetor em vigor para mitigar a disseminação da doença, a dengue continua causando alta incidência e morbidade, refletido nos altos custos da doença. Mesmo hipoteticamente assumindo baixos valores de DALYs (o que não é observado no Brasil, conforme descrito anteriormente), a vacinação contra a dengue ainda forneceria uma economia comparável ou até maior à vacinação universal para outras doenças como rotavírus e HPV (172).

4.11. Motivação e necessidades não-atendidas

Aproximadamente 25% dos casos de dengue são clinicamente significativos e 5% destes casos podem ser graves requerendo hospitalização e podendo evoluir com choque hipovolêmico, falência múltipla de órgãos e óbito. Além da carga da doença causada por desfechos críticos em casos graves, a dengue incorre de substancial impacto pela alta morbidade associada aos casos sintomáticos de gravidade leve a moderada pela doença febril altamente debilitante que pode perdurar por dias a semanas.

Atualmente, não há terapia antiviral para infecção pelo vírus da dengue e o tratamento é exclusivamente de suporte, baseado em sinais e sintomas, que se torna particularmente desafiador em muitas regiões do Brasil onde casos de dengue têm diagnóstico incorreto ou tardio, especialmente pela curta janela de oportunidade do tratamento, bem como por limitações na capacidade e qualidade do atendimento médico. As estratégias de prevenção à dengue se limitam a proteção individual e ao controle biológico, químico e ambiental do vetor. Sozinhas, estas estratégias se mostram insuficientes, pouco sustentáveis, com custo-efetividade incerta e podem causar consequências indesejáveis à saúde pública e ao ambiente (e.g., pelo uso de pesticidas) (145,158).

Apesar de múltiplos esforços para prevenção da dengue, a população ainda é exposta a riscos importantes, com indicadores epidemiológicos sugerindo significativo e progressivo impacto multidimensional à saúde pública causado pela dengue no Brasil. Na última década foi observado aumento substancial na incidência média e na frequência e gravidade de surtos e anos epidêmicos,

totalizando apenas em 2022 mais de 1.000 óbitos e 1,5 milhões de casos notificados. Até o final de maio de 2023, o número de casos e óbitos superou em mais de 30% os números alarmantes observados no mesmo período em 2022. A incidência da dengue aumentou em mais de 30 vezes nos últimos 50 anos, e cada vez mais países registram seus primeiros surtos da doença. Os dados epidemiológicos brasileiros indicam que anos epidêmicos da dengue têm se tornado cada vez mais frequentes e graves.

Em 2019, a dengue foi classificada pela OMS como uma das 10 principais ameaças à saúde pública global. Em 2020, foi incluída na lista de desafios urgentes em saúde para a próxima década, exigindo um conjunto de planos estratégicos para o preparo contra epidemias. Para a organização, os esforços necessários para a prevenção efetiva da dengue envolvem a imunização universal da população com vacinas eficazes, sendo parte fundamental do plano de combate à dengue de 2012 – 2020. Devido à ausência de uma vacina que pudesse complementar as medidas preventivas já estabelecidas, os objetivos da OMS de redução de morbimortalidade até 2020 não foram atendidos. O novo roteiro 2021 – 2030 da OMS para Doenças Tropicais Negligenciadas inclui o desenvolvimento de uma vacina para a dengue como uma ação crítica para atingir o objetivo de controle até 2030 (148).

A imunização populacional em larga escala com uma vacina segura e eficaz, em conjunto aos demais métodos de prevenção, representa a abordagem multimodal com maior probabilidade de eliminar o fardo da doença causado pela dengue (143). Além da redução no impacto observável e mensurável da doença, a vacinação pode promover um conjunto de benefícios mais amplos devido à complexidade do impacto da dengue em termos sociais e econômicos, incluindo a redução da substancial morbidade e seus custos diretos e indiretos associados, e potenciais benefícios macroeconômicos que envolvem fatores tipicamente ausentes de análises econômicas formais, bem como mitigar a redução nas receitas relacionadas ao turismo que chegam a perdas de mais de 600 milhões de dólares (preços base de 2013) (207).

O investimento em programas de vacinação é o que provavelmente oferece maior retorno comparado a outras intervenções em saúde. Em 2019, o grupo DOVE (*Decade of Vaccine Economics*) analisou programas de imunização contra 10 patógenos em 73 países e estimou que cada dólar investido em programas de vacinação representa um retorno de US\$ 21,00 e 54,00, para países de baixa e média renda, respectivamente (208). Incrementos anuais na expectativa de vida entre 2000 e 2011 foram compatíveis com aumento anual de 1,8% no PIB de países de baixa e média renda de acordo com estimativas do *The Lancet Global Health 2035* (209). Além disso, o relatório estima um retorno econômico de US\$ 9,00 a 20,00 a cada US\$ 1,00 investido na redução de mortes causadas por doenças infecciosas (209).

5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

5.1. Metodologia da revisão sistemática

5.1.1. Pergunta clínica

O acrônimo PICO-S (Paciente, Intervenção, Comparador, Desfecho (*Outcome* do inglês) e delineamento (*Study Design*, em inglês) indicado na Tabela 6 descreve os componentes da pergunta de estudo, guiando a estratégia de busca que será utilizada na identificação das evidências relevantes.

Tabela 6. Estratégia PICO para RSL sobre QDENGAR (TAK-003).

P	População geral entre 4 a 60 anos de idade
I	QDENGAR (TAK-003)
C	Placebo
O	Eficácia: — Imunogenicidade — Dengue virologicamente comprovada (DVC) — Dengue grave ou febre hemorrágica da dengue (FHD) — Hospitalização por DVC — Óbitos Segurança: — Eventos adversos — Fatalidades (relacionado ou não ao tratamento oferecido) — Desfechos relatados pelos pacientes: — Qualidade de vida
S	Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs

Pergunta de Pesquisa 1: A vacina QDENGAR (TAK-003) em crianças e adolescentes de 4 a 16 anos de idade é eficaz e segura para prevenção da dengue e suas consequências clínicas, comparado a placebo?

Pergunta de Pesquisa 2: A vacina QDENGAR (TAK-003) em adultos até 60 anos de idade é eficaz e segura para prevenção da dengue e suas consequências clínicas, comparado a placebo?

5.1.2. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

Foram considerados para inclusão nesta RSL apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que recrutaram participantes de 4 a 60 anos de idade. Os estudos deveriam estimar o efeito da TAK-003 comparado a placebo. Não foi feita restrição para data de publicação ou idioma. Adicionalmente, foram incluídos resumos de estudos apresentados em congressos e conferências, e registros de estudos completos ou em andamento.

Critérios de exclusão:

Estudos que não demonstram os desfechos de interesse; estudos observacionais, relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, editoriais, diretrizes e estudos com indisponibilidade do artigo completo.

5.1.3. Bases de dados utilizadas

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE (via PubMed);
- Embase.

5.1.4. Termos de busca utilizados

A **Tabela S1 (Apêndice)** descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar substancialmente a depender da data de realização da pesquisa.

5.1.5. Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada através do *website* Rayyan®. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, decidida por meio de consenso.

5.1.6. Recuperação e Extração dos Dados

Os artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, base de dados apropriada ou por outras fontes. A descrição dos estudos incluiu dados básicos das publicações, bem como as informações clínico-sociodemográficas e os resultados relevantes ao presente dossiê, incluindo mas não se limitando a autor e ano; delineamento do estudo; local de realização do estudo; número de participantes; população; tecnologia avaliada vs comparador; dosagem/frequência/duração do tratamento com a medicação; desfechos de interesse (relacionados a eficácia e segurança); resultados por braço do estudo; e tamanho do efeito (IC 95%).

5.1.7. Análise de qualidade de estudo e risco de viés

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelo instrumento *Risk of bias of randomized trials* (RoB 2.0) (210). Para cada resultado do estudo de interesse serão avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo:

- Viés no processo de randomização
- Viés devido a desvios da intervenção pretendida
- Viés devido a dados faltantes
- Viés na aferição dos desfechos
- Viés no relato dos desfechos

Cada domínio pode ser avaliado como baixo a) risco de viés, b) alguma preocupação ou c) alto risco de viés. O julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é proposto por um algoritmo, com base em questões sinalizadoras, que auxiliam o revisor a avaliar os fatores importantes para a avaliação de cada domínio. Além disso, para cada estudo, teremos o risco de viés geral, que é considerado como sendo o menos favorável entre todos os domínios avaliados.

5.1.8. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (211). Os critérios GRADE são utilizados para determinar a confiança nos achados de um conjunto de evidências, tipicamente sintetizadas em uma metanálise. Mesmo na ausência de metanálises, é possível avaliar a qualidade da evidência em relação a todos os critérios previstos pelo GRADE, com exceção do domínio “heterogeneidade”.

Para cada desfecho, a qualidade é inicialmente considerada ‘alta’ e subsequentemente pode ser graduada para baixo aos níveis ‘moderada’, ‘baixa’, ou ‘muito baixa’, a depender da avaliação de cinco critérios: 1) risco de viés dos estudos individuais, 2) evidência indireta, 3) heterogeneidade, 4) imprecisão e 5) viés de publicação. Um avaliador foi responsável pelo julgamento dos critérios para cada desfecho, com justificativa e racional apresentados nas tabelas de **Sumários dos Achados**. Um segundo avaliador independente foi responsável por revisar cada julgamento e, em caso de discordâncias, um consenso foi obtido por meio de discussão interna entre os autores.

6. RESULTADOS CLÍNICOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

6.1. Seleção dos estudos

Foram obtidos 271 resultados do Pubmed e 139 resultados do Embase totalizando 410 resultados. Após exclusão de 34 duplicatas, os 376 artigos remanescentes foram triados e, destes, 12 publicações foram consideradas para inclusão na revisão sistemática (27,212–220). Foram identificados 7 estudos primários (o estudo pivotal TIDES [DEN-301] foi disseminado em quatro publicações com diferentes análises em diferentes momentos do acompanhamento), uma análise de *immunobridging* utilizando dados de dois ECRs (DEN-301 e DEN-304), e uma RSL sintetizando dados de segurança de ECRs fase II e III investigando a TAK-003. A Figura 21 apresenta o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.

Além da busca por estudos em bases bibliográficas, foram pesquisados registros de estudos no ClinicalTrials.gov. Ao total, foram identificados 19 registros. Todos estes estudos formam o conjunto de ensaios que compõem o programa de desenvolvimento clínico do fabricante (Figura 22), com registro prévio de seus respectivos protocolos. Alguns estudos apresentam objetivos específicos adicionais (por exemplo, investigação de segurança e imunogenicidade da TAK-003 em co-administração de vacinas rotineiramente empregadas para prevenção de outras doenças). Os estudos estão descritos na **Tabela S3** no Apêndice, com seus respectivos objetivos, populações-alvo e identificadores.

6.2. Descrição dos estudos identificados

Serão descritas as evidências identificadas sobre eficácia e segurança da tecnologia pleiteada (TAK-003, QDENGAR®) em ordem obedece uma hierarquia de relevância de acordo com o objetivo deste PTC e as perguntas clínicas que o mesmo se propõe a responder através das evidências disponíveis. Primeiramente, serão descritos os estudos que fundamentam a inferência de eficácia vacinal contra desfechos clínicos. Em seguida, serão descritos os estudos de imunogenicidade e, por fim, as serão apresentadas as evidências de segurança. Ao longo da descrição dos estudos, serão demonstradas evidências que fundamentam a indicação da vacina na população pediátrica (**pergunta de pesquisa 1**) e na população adulta (**pergunta de pesquisa 2**).

Figura 21. Fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas.

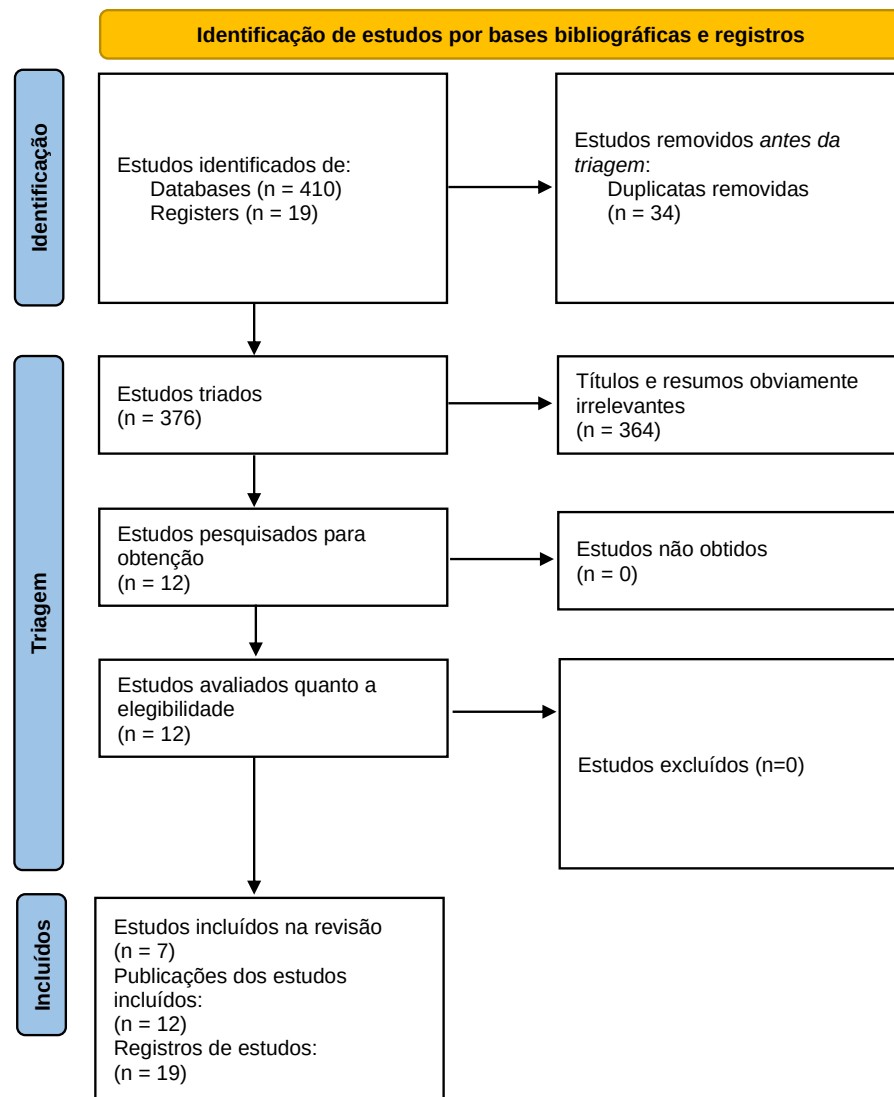


Tabela 7. Publicações identificadas na revisão sistemática

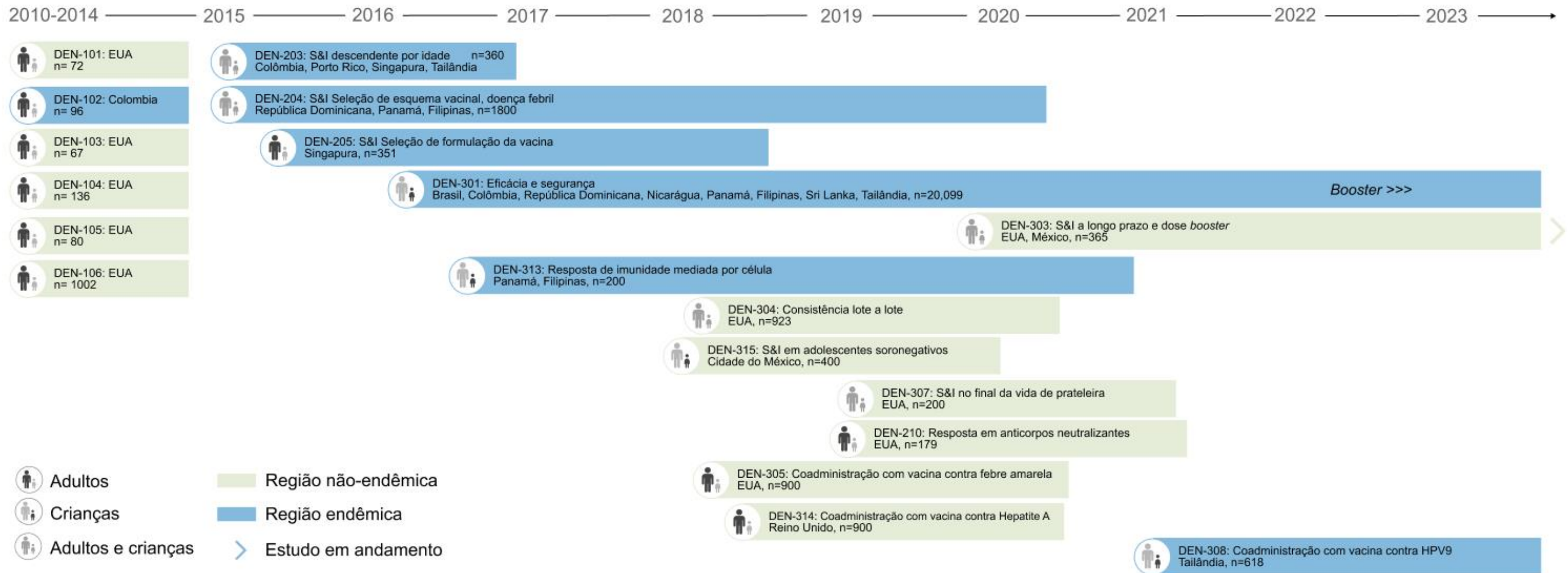
Autor, ano, identificador	Título	Tipo de estudo	Revista	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Países	Protocolo
LeFevre, 2023 (221) DEN-301 DEN-304	Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults	ECR, fase II/III Análise de <i>immunobridging</i>	npj <i>Vaccines</i>	População pediátrica (4 – 16 anos) N = 702 População adulta (18 – 60 anos) N = 379 Soronegativos na linha de base (<i>dengue-naive</i>)	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Imunogenicidade	DEN-304: EUA (região não-endêmica) DEN-301: Ásia e América Latina	NA
Tricou, 2023 (220) DEN-314	A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country	ECR, fase III Estudo de co-administração	Vaccine	Adultos 18 – 60 anos N = 900	G1: HAV+placebo (D1) + placebo (D90) G2: TAK-003+placebo (D1) + TAK-003 (D90) G3: TAK-003+HAV (D1) + TAK-003 (D90)	Foram comparados os três diferentes esquemas (grupos 1 a 3) entre si.	Imunogenicidade Segurança	Reino Unido (região não-endêmica)	NCT03525119
Tricou, 2023 (212) DEN-305	Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: A phase 3 randomized, controlled study	ECR, fase III Estudo de co-administração	PLoS Negl Trop Dis	Adultos 18 – 60 anos N = 900	G1: YF-17D+placebo, TAK-003, e TAK-003 G2: TAK-003+placebo, TAK-003, e YF-17D G3: YF-17D+TAK-003, TAK-003, e placebo	Foram comparados diferentes esquemas (grupos 1 a 3) entre si.	Imunogenicidade Segurança	EUA (áreas não-endêmicas para dengue e febre amarela)	NCT03342898
Patel, 2023 (219)	Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate	Análise combinada de 2 estudos de fase II e 3 estudos de fase III	Clinical Infectious Diseases	4 – 60 anos N = 22.002 <u>Estudos:</u> DEN-315 DEN-304 DEN-301 DEN-204 DEN-203	TAK-003	Placebo	Segurança	Múltiplos	NA
Rivera, 2022 (218) TIDES trial DEN-301	Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)	ECR, fase III 3 anos	Clinical Infectious Diseases	4 – 16 anos de idade N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade Análises exploratórias a longo prazo	Brasil Colômbia República Dominicana Panamá Filipinas Sri Lanka Tailândia	NCT02747927
Sirivichayakul, 2022 (217) DEN-203	Long-term Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Children and Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study	ECR, fase II 36 meses	The Journal of Infectious Diseases	<u>Parte 1:</u> 1,5 – 45 anos de idade N = 148 <u>Parte 2:</u> 1 – 11 anos de idade N = 212	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Imunogenicidade Segurança	Porto Rico Colômbia Singapura Tailândia	NCT01511250
López-Medina, 2022 (216) TIDES trial DEN-301	Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination	ECR, fase III 27 meses	The Journal of Infectious Diseases	4 – 16 anos de idade N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade	Brasil Colômbia República Dominicana Panamá	NCT02747927



								Filipinas Sri Lanka Tailândia	
Biswal, 2021 (215) DEN-315	Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City	ECR, fase II 9 meses	Rev Panam Salud Publica	12 – 17 anos N = 400	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Imunogenicidade Segurança	México (Cidade do México, não-endêmica)	NCT03341637
Biswal, 2020 (214) TIDES trial DEN-301	Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	ECR, fase III 18 meses	The Lancet	4 – 16 anos de idade N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade	Brasil Colômbia República Dominicana Nicaragua Panamá Filipinas Sri Lanka Tailândia	NCT02747927
Tricou, 2020 (213) DEN-205	Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial	ECR, fase II	Vaccine	Adultos (21 – 45 anos) saudáveis N = 351	TAK-003 (nova formulação com potência reduzida)	HD-TAK-003 (formulação original, com maior potência contra DENV2)	Imunogenicidade Segurança	Cingapura	NCT02425098
Tricou, 2020 (222) DEN-204	Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	ECR Fase II 48 meses	The Lancet	Crianças (2 – 17 anos) saudáveis N = 1.800	1 dose TAK-003 (grupo 1) 2 doses TAK-003 (grupo 2) 1 dose primária + booster em 1 ano (grupo 3)	Placebo (grupo 4)	Titulação de anticorpos Segurança	República Dominicana Panamá Filipinas	NCT02302066
Biswal, 2019 (27) TIDES trial DEN-301	Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents	ECR, fase III 12 meses	New England Journal of Medicine	Países endêmicos Média de idade: 9,6 anos 27,7% soronegativo N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, gap de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade	Brasil Colômbia República Dominicana Panamá Filipinas Sri Lanka Tailândia	NCT02747927

Legenda: HAV, vacina inativada contra hepatite A; YF-17D, vacina contra febre amarela; ECR, ensaio clínico randomizado.

Figura 22. Visão geral do programa de desenvolvimento clínico da vacina QDENGAR (TAK-003)



Fonte: Clinicaltrials.gov (respectivos registros descritos na Tabela S4 do Apêndice).

Eficácia clínica

6.2.1. Estudo TIDES (DEN-301)

A principal evidência de eficácia e segurança para QDENGAR[®] é fornecida pelo estudo TIDES (NCT02747927), um ensaio clínico randomizado (ECR) quadruplo-cego (participante, cuidador, investigador e responsável pela aferição do desfecho) de fase 3, conduzido em 26 centros dentre 8 países endêmicos (**Brasil [4 centros]**, Colômbia [4 centros], República Dominicana [2 centros], Nicarágua [1 centro], Panamá [4 centros], Filipinas, Sri Lanka [4 centros] e Tailândia [3 centros]). O estudo foi iniciado em Setembro de 2016, com data de conclusão primária em Julho de 2018 e conclusão final prevista para Março de 2024.

A revisão sistemática da literatura identificou 4 publicações referentes a este estudo, com análises em momentos distintos do tempo de acompanhamento. Os resultados principais que apoiarão as conclusões deste PTC são baseados nas análises de maior tempo de acompanhamento disponível, enquanto as análises anteriores serão consideradas como informação adicional, de apoio à interpretação global da evidência. Informações descritas sobre a metodologia do estudo e seus resultados foram obtidas nas publicações e em seus respectivos protocolos e materiais suplementares.

6.2.1.1. Visão geral do estudo

Referência da linha do tempo

Parte 1 – 12 meses após aplicação da segunda dose da vacina

Parte 2 – 18 meses após aplicação da segunda dose da vacina

Parte 3 – 54 meses após aplicação da segunda dose da vacina

Parte 4 – dose booster administrada 4 a 4,5 anos após a segunda dose da vacina (nessa parte, é incluído acompanhamento de 13 meses após a dose booster)

Parte 5 – início após os 13 meses pós-booster, continuando por mais 12 meses

O objetivo primário do estudo TIDES foi avaliar a eficácia vacinal da TAK-003, administrada em um esquema de duas doses (0 e 3 meses) para prevenção de casos sintomáticos da dengue, de qualquer gravidade, induzidos por qualquer um dos 4 sorotipos da dengue em pessoas de 4 a 16 anos de idade. O estudo foi dividido em 3 períodos de tempo distintos (partes 1, 2 e 3) para identificação de doença febril potencialmente causada pela dengue, e duas outras partes adicionais.

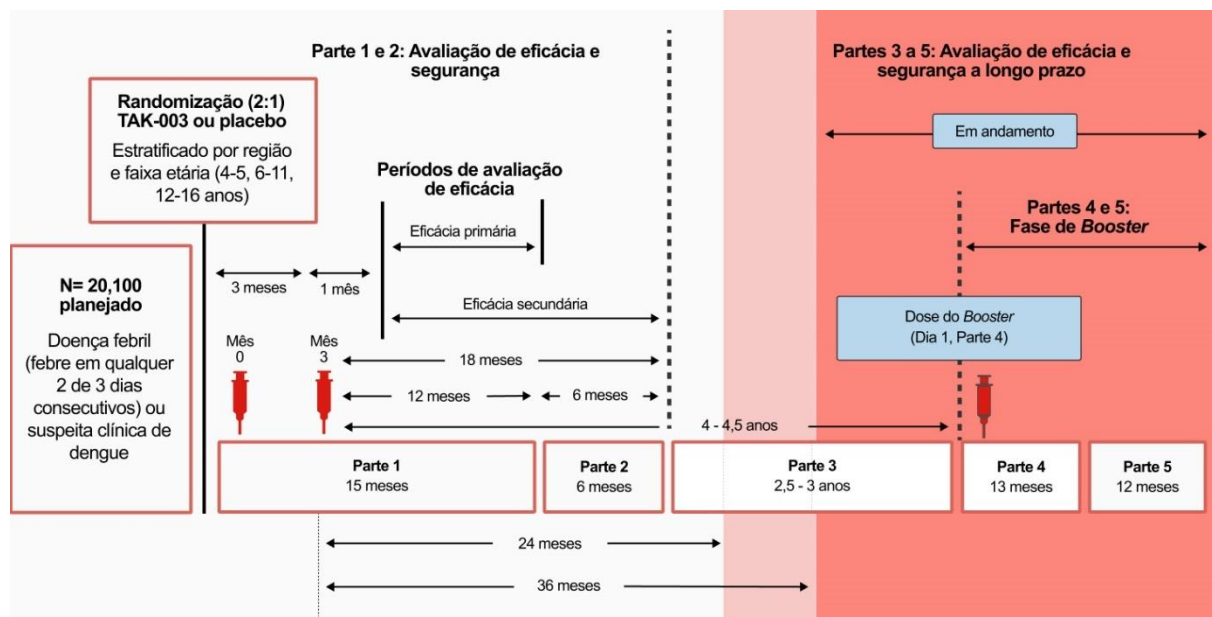
Parte 1: investigação da eficácia vacinal (VE) de duas doses da TAK-003 para prevenção de casos virologicamente comprovados (CVC) induzidos por qualquer sorotipo, a partir de 30 dias após a segunda dose até 12 meses após a segunda dose (desfecho primário)

Parte 2: investigação da VE por gravidade da doença, sorotipo, e estado imunológico prévio, a partir de 30 dias após a segunda dose até 18 meses após a segunda dose (desfechos secundários)

Parte 3: investigação da VE e segurança a longo prazo por monitoramento dos participantes por 3 anos adicionais de modo a completar o total de 4,5 anos de seguimento (análises exploratórias)

Partes 4 e 5: estudo de seguimento prolongado para avaliar o efeito de uma dose adicional da vacina (*booster*) após vacinação inicial, dentro do próprio estudo TIDES (DEN-301). Os participantes receberão um *booster* da TAK-003 ao concluírem a parte 3 do estudo (4 a 4,5 anos após a segunda dose da vacina conforme protocolo do estudo). A parte 4 incluirá um acompanhamento de 13 meses, enquanto a parte 5 um acompanhamento de 12 meses.

Figura 23. Esquematização do desenho do estudo pivotal (DEN-301; TIDES trial)



Fonte: Takeda. Desfecho primário mensurado em 12 meses após a segunda dose da vacina; desfechos secundários mensurados em 18 meses após a segunda dose da vacina. As faixas de tempo não estão em escala proporcional na esquematização do desenho do estudo.

6.2.1.2. Metodologia

Foram recrutados crianças e adolescentes saudáveis de 4 a 16 anos de idade. Após a triagem, os participantes foram aleatorizados para receber a vacina (TAK-003, QDENGAR) ou placebo, em proporção de 2:1. O estudo foi planejado para avaliar eficácia vacinal em 18, 24 e 54 meses após a administração da segunda dose da vacina. Além disso, um conjunto de participantes será acompanhado por um tempo prolongado para avaliar o efeito de uma dose *booster* adicional (partes 4 e 5 previamente descritas). Os critérios de elegibilidade estão apresentados em detalhe na Tabela 8.

Aleatorização e mascaramento

A randomização foi estratificada de acordo com região (Ásia-Pacífico e América Latina) e faixa de idade (crianças de 4 – 5 anos, 6 – 11 anos, e 12 – 16 anos) para garantir que cada faixa de idade dentro da faixa etária elegível seria alocada em proporção adequada e consequentemente igualmente representada em cada braço do estudo, para cada região. Durante toda a condução do estudo os investigadores, participantes e seus pais ou responsáveis, bem como os representantes do patrocinador que assessoraram a condução do estudo permaneceram mascarados à alocação aleatória de cada participante. Em cada centro, pelo menos um farmacêutico ou vacinador estiveram cientes da alocação, mas não participaram de forma alguma na coleta de dados ou avaliação clínica dos participantes.

Um subgrupo de pacientes selecionado aleatoriamente, também com estratificação por região e idade, foi incluído em uma análise secundária, pré-planejada, especificamente para apoiar investigação de segurança e imunogenicidade nessa população (daqui em diante, referido como “subgrupo de imunogenicidade”) e fornecer dados para análise de *immunobridging*, posteriormente comparada com a população adulta do estudo **DEN-304**.

Protocolo de administração das injeções

Os kits da vacina liofilizada foram mantidos entre 2°C e 8°C durante o transporte e armazenamento, e a formulação da vacina foi reconstituída antes de sua administração. Uma dose de 0,5 ml da TAK-003 contém aproximadamente 3,6, 4,0, 4,6 e 5,1 log₁₀ unidades formadoras de placa de TDV-1, TDV-2, TDV-3 e TDV-4, respectivamente. Por sua vez, a injeção de placebo foi composta por 0,5 ml de uma solução salina. Ambas foram administradas por via subcutânea.

Tabela 8. Critérios de elegibilidade para participação no estudo TIDES (DEN-301)

Critérios de inclusão
Idade entre 4 a 16 anos no momento da randomização Em bom estado de saúde no início do estudo, determinado por história médica, exame físico e julgamento clínico do investigador O participante e/ou seus responsáveis devem assinar e datar um formulário de termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), e qualquer autorização de privacidade requerida, antes do início de qualquer procedimento no estudo, após o estudo ter sido explicado de acordo com os requerimentos regulatórios e éticos locais. Tem capacidade de cumprir com os procedimentos do estudo e estar disponível para a duração do tempo de acompanhamento previsto
Critérios de exclusão
Doença febril (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$), ou doença aguda moderada/grave, ou infecção no momento da randomização História de qualquer doença que pudesse interferir com os resultados do estudo ou que colocaria o participante em risco adicional ao participar do estudo Recebeu qualquer outra vacina entre os últimos 14 dias (para vacinas inativadas) ou 28 dias (para vacinas vivas) até o dia 1 do acompanhamento (mês 0), ou planeja receber qualquer vacina dentro de 28 dias após o dia 1. Participou de qualquer estudo clínico com qualquer outra tecnologia em investigação nos últimos 30 dias até o dia 1 (mês 0) ou pretende participar de outro ensaio clínico em qualquer momento durante a condução deste estudo. Participou previamente de qualquer ensaio clínico de uma vacina candidata contra a dengue, ou recebeu uma vacina dengue previamente em algum momento. Possui primeiro grau de parentesco com algum dos indivíduos envolvidos na condução do estudo. Participantes do sexo feminino em idade fértil e com vida sexual ativa, que não tenham utilizado nenhum método contraceptivo aceitável por pelo menos 2 meses até o dia 1 (mês 0). Participantes do sexo feminino em idade fértil e com vida sexual ativa, e que recusarem o uso de qualquer método contraceptivo aceitável até a sexta semana após aplicação da segunda dose da vacina. Participantes privados de liberdade por ordem judicial ou administrativa, ou em um contexto emergencial, ou hospitalizados involuntariamente. Abuso de álcool ou dependência de drogas que poderia interferir com a capacidade do participante de cumprir com os procedimentos do estudo. Identificado como funcionário de um investigador ou de determinado centro, com envolvimento direto no estudo ou outros estudos sob coordenação do investigador ou do centro.

Vigilância e adjudicação dos desfechos

Neste estudo, o status “febril” seguiu a definição de febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em qualquer 2 de 3 dias consecutivos; no entanto, durante a fase de vigilância ativa modificada (partes 3 – 5) apenas casos que requereram hospitalização foram submetidos a testagem laboratorial completa, que era aplicada a todos os casos durante a fase de vigilância ativa nas partes 1 e 2 do estudo. Por sua vez, casos não-hospitalizados durante a vigilância ativa modificada eram avaliados apenas com teste de RT-PCR para dengue, sem maiores testes imunológicos exploratórios. Um resumo sobre a vigilância ativa e ativa modificada está apresentado na Tabela 9.

Os participantes ou seus responsáveis foram contatados pelo menos semanalmente durante a duração inteira do estudo para serem lembrados de se apresentarem para avaliação de doença febril para garantir a identificação dos casos de dengue. Durante a vigilância ativa, pacientes apresentando com doença febril ou suspeita clínica da dengue tiveram amostras de sangue coletadas na fase aguda (assim que possível e preferencialmente dentro de 5 dias após início da febre) e na fase convalescente (7 – 14 dias após a coleta do espécime de fase aguda). A investigação laboratorial completa incluiu uma pesquisa quantitativa, sorotipo-específica, por RT-PCR; teste sorológico imunoenzimático (ELISA) para NS1 da dengue, IgM e IgG; e avaliação do hematócrito, enzimas hepáticas e contagem de plaqueta.

Tabela 9. Vigilância ativa e ativa modificada

	Vigilância ativa (Parte 1 e 2)	Vigilância ativa modificada (Parte 3)	
Frequência de contato	Pelo menos semanalmente	Pelo menos semanalmente	
Limiar para avaliação	Toda doença febril (independente de necessidade de hospitalização)	Doença febril requerendo hospitalização	Doença febril sem necessidade de hospitalização (exceto etiologia alternativa laboratorialmente confirmada)*
Investigação laboratorial	- Dentro de 5 dias do início da febre: RT-PCR, ELISA (NS1, IgM, IgG); contagem de plaqueta; hematócrito; função hepática (ALT e AST) 7 – 14 dias após amostra aguda: ELISA (IgM, IgG); contagem de plaquetas; hematócrito; função hepática (ALT e AST) - Demais investigações laboratoriais conforme cuidado usual	- Dentro de 5 dias do início da febre: RT-PCR - Demais investigações laboratoriais conforme cuidado usual	

Fonte: Biswal et al. (2019).. *Sem investigação laboratorial para uma doença febril que não requer hospitalização e apresenta outra etiologia laboratorialmente confirmada durante a Parte 3 do estudo. RT-PCR e ELISA foram realizados em um laboratório central; contagem de plaqueta, hematócrito, função hepática e outras investigações laboratoriais conduzidas localmente em cada centro. ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; NS1, non-structural [dengue] protein 1 (proteína não-estrutural 1 da dengue); RT-PCR, reação em cadeia da polimerase em tempo real.

Para as análises de eficácia, critérios para hospitalização não foram rigidamente definidos no protocolo de estudo; os participantes com DVC seriam hospitalizados de acordo com o melhor julgamento dos investigadores de cada centro, que mantiveram sua autonomia na decisão clínica. Casos de dengue virologicamente comprovada (DVC) foram definidos como doença febril ou doença com suspeita clínica de dengue pelo investigador, associado a um resultado positivo de RT-PCR. A gravidade da DVC foi determinada por duas abordagens diferentes:

1. **Comitê de Adjudicação de Casos de Dengue (CACD):** avaliação com cegamento realizada caso-a-caso por 4 especialistas que não estavam envolvidos com o recrutamento e avaliação dos participantes, de acordo com critério pré-determinado por protocolo (**Tabela S3 no Apêndice**).
2. **Crítérios de 1997 da OMS** para febre hemorrágica da dengue através de um algoritmo programado para análise dos dados clínicos observados (**Tabela S4 no Apêndice**).

Todos os participantes tiveram amostras de sangue coletadas no dia 1 (antes da aplicação da vacina) e no dia 120 para mensurar os níveis de anticorpos neutralizantes. Amostras adicionais para essa finalidade foram obtidas nos dias 30, 90, 270 e 450; a partir disso, amostras anuais foram obtidas da sub-amostra de participantes para avaliação de segurança. A avaliação de segurança nessa sub-amostra incluiu avaliação de reações e eventos adversos sistêmicos por 7 e 14 dias, respectivamente, além de eventos adversos não-solicitados, por 28 dias após a aplicação de cada dose da vacina. Dados sobre eventos adversos graves foram coletados para todos os participantes do estudo.

Análise de eficácia e segurança

Desfecho primário: eficácia vacinal (VE) de duas doses da TAK-003 para prevenção de dengue virologicamente comprovada (DVC) induzida por qualquer um dos 4 sorotipos, ocorrendo 30 dias após a segunda dose da vacina (mês 4 de acompanhamento) até o final da parte 1 (12 meses após a segunda). **Desfechos secundários de eficácia:** VE de duas doses da TAK-003 para prevenção de hospitalização por DVC, induzida por qualquer um dos 4 sorotipos, ocorrendo de 30 dias a 18 meses após a segunda dose da vacina (ou seja, até o final da parte 2 do estudo). **Desfechos secundários adicionais de eficácia** (baseados em DVC notificada entre 30 dias a 18 meses após a segunda dose da vacina):

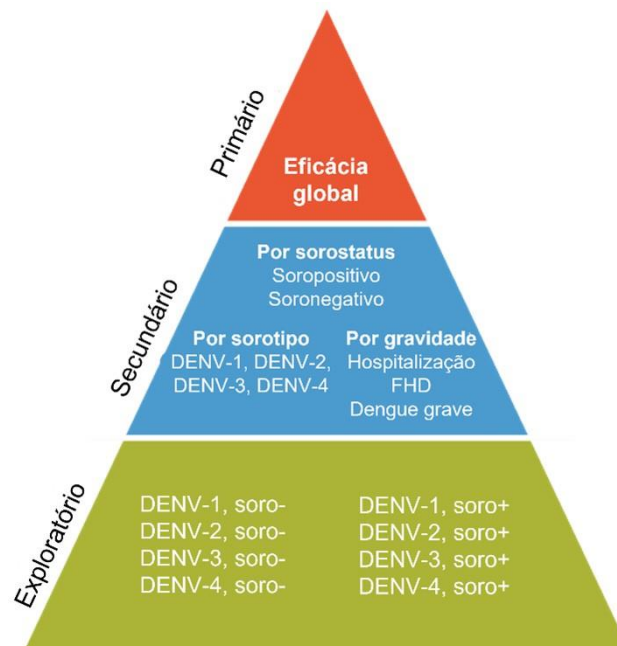
- VE para prevenção de DVC induzida por cada um dos 4 sorotipos da dengue;
- VE para prevenção de DVC induzida por qualquer um dos 4 sorotipos de acordo com o estado imune no início do estudo;
- VE para prevenção de casos grave de DVC induzidos por qualquer um dos 4 sorotipos da dengue.

Segurança e imunogenicidade foram outros desfechos secundários de interesse.

Análises exploratórias: neste dossiê, são apresentadas análises exploratórias pré-especificadas investigando a eficácia vacinal de acordo com estado imunológico prévio, idade, sorotipo da infecção viral e região. Os dados selecionados para apresentação destes resultados incluem os

períodos de 30 dias a 18 meses após a 2ª dose da vacina; 1ª dose a 36 meses após 2ª dose da vacina; e acompanhamento de longo-prazo até 54 meses após a 2ª dose da vacina.

Figura 24. Hierarquia dos desfechos no estudo



Fonte: Takeda. FHD, febre hemorrágica da dengue

Critério para determinação da Eficácia Vacinal (VE)

VE foi definida como $1 - (\lambda V / \lambda C)$, onde λV e λC representam as taxas de incidências (tecnicamente, *hazard rates*) de casos virologicamente comprovados para os grupos TAK-003 e placebo, respectivamente.

Análises estatísticas

Todas as análises foram conduzidas de acordo com os princípios da análise por protocolo, opção usual em ensaios clínicos randomizados de vacinas. Sendo assim, foram incluídos na análise todos os participantes randomizados que de fato receberam duas doses da TAK-003 ou placebo, e não apresentaram violações importantes do protocolo do estudo. São apresentadas análises de sensibilidade por intenção de tratar, conforme relatado pelas respectivas publicações.

Para a análise primária, uma análise de sobrevida com modelo de azares proporcionais de Cox foi utilizada, considerando grupo alocado como um fator, ajustado para idade, e estratificado por região, com teste de significância bicaudal e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Eficácia vacinal (VE) seria declarada caso o limite inferior do IC95% fosse superior a uma VE de 25%. O cálculo para dimensionamento do estudo está descrito na Tabela 10.

Tabela 10. Dimensionamento do estudo DEN-301 para o desfecho primário

Cálculo de tamanho amostral
Assumindo uma verdadeira VE de 60% e proporção de alocação aleatória de 2:1 (TAK-003:placebo), um total de 120 casos virologicamente comprovados de febre da dengue, induzida por qualquer sorotipo, ocorrendo de 30 dias após a 2ª dose da vacina (dia 120, mês 4) até o final da Parte 1, forneceria pelo menos 90% de poder estatístico para descartar uma VE $\leq 25\%$ (nível de significância bicaudal de 0.05). Assumindo uma taxa de incidência basal de 1,0% até o final da Parte 1 (mínimo 12 meses após 2ª dose da vacina para cada paciente), foi estimado que 20,100 participantes em alocação 2:1 com seguimento mínimo de 12 meses forneceria poder estatístico suficiente com ocorrência de pelo menos 120 eventos (dengue virologicamente comprovada).

Fonte: Biswal *et al.* (2019)

6.2.1.3. Resultados

Após a triagem de 23,401 pessoas, 20,099 participantes foram incluídos e aleatorizados para TAK-003 (N = 13,401) ou placebo (N = 6,698). Destes, 20,071 receberam pelo menos uma injeção, e 97,3% dos que receberam vacina e 97,4% dos que receberam placebo completaram a parte 1 do estudo. Os grupos apresentaram características similares em média entre si (**Tabela S5**), sugerindo sucesso no processo de alocação aleatória. A média de idade dos participantes foi de 9,6 anos, com 27,7% soronegativos ao início do estudo e proporção similar de participantes entre América Latina (53,5%) e região da Ásia-Pacífico (46,5%). O país de maior proporção de soronegativos foi o Panamá (62,2%), enquanto o Brasil (28,8%) foi o quarto centro de maior proporção de soronegatividade.

A análise principal (por protocolo) utilizada para estimativa de eficácia incluiu 19,021 participantes (94,6%), com 6,317 no grupo placebo e 12,704 no grupo TAK-003. A sub-amostra aleatória de participantes que forneceram dados para a análise de imunogenicidade incluiu 3,765 participantes (2,518 no grupo TAK-003; 1,247 no grupo controle).

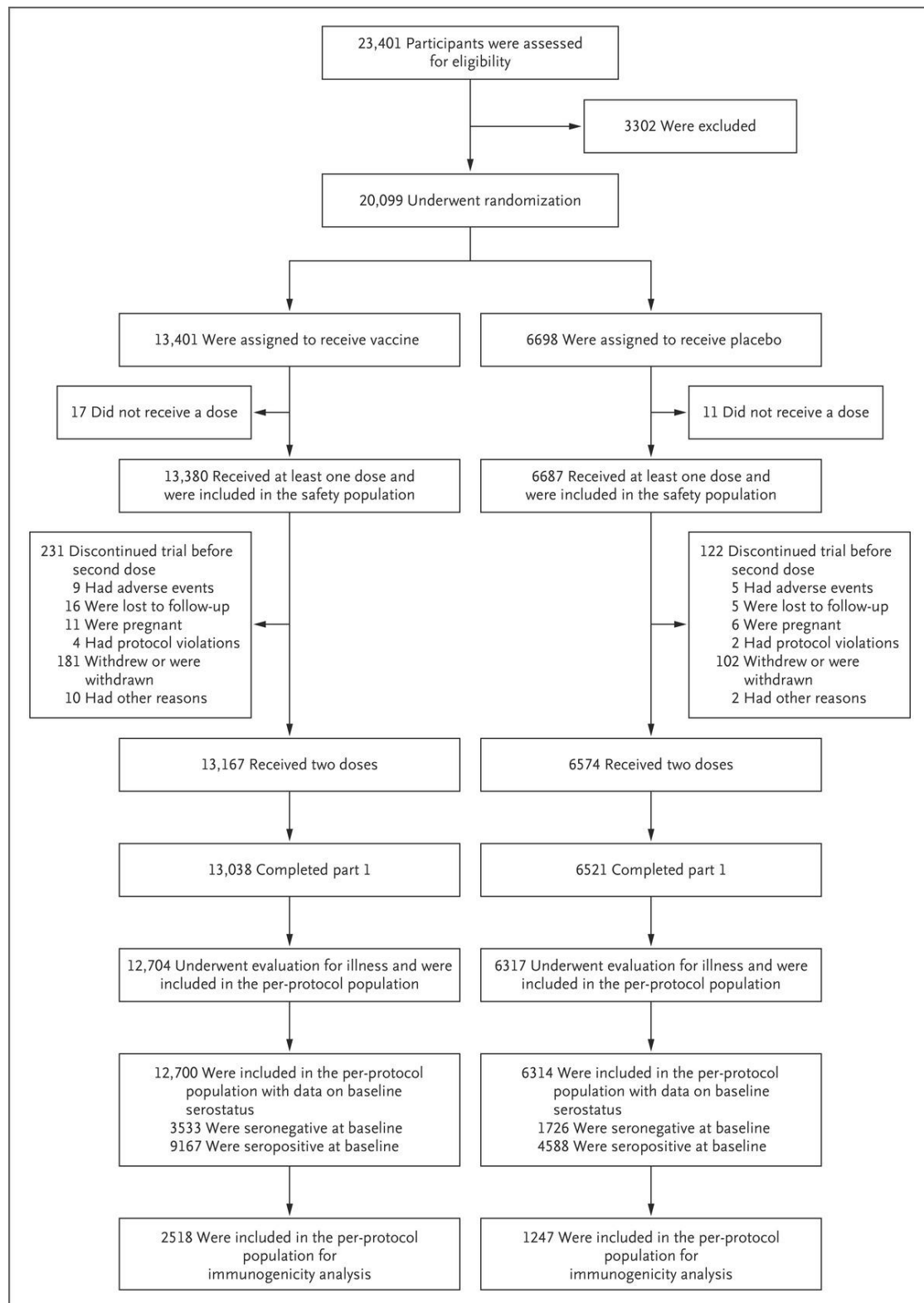
Tabela 11. Disposição dos dados utilizados em cada análise

Análise	Descrição	Placebo	TAK-003	Total
Todos os triados		-	-	23,401
Todos os randomizados	Todos os participantes randomizados, independente de terem recebido qualquer dose de alguma injeção (TAK-003 ou placebo).	6,698	13,401	20,099
População de segurança	Todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de alguma injeção (TAK-003 ou placebo).	6,687 (99.8)	13,380 (99.8)	20,071 (99.9)*
3 anos completos após 2ª dose (população de segurança)		6,336 (94.8)	12,649 (94.5)	18,988 (94.6)*
4 – 4,5 anos completos após 2ª dose (população de segurança)		6,080 (90.9)	12,177 (91.0)	18,257 (91.0)
Análise por protocolo	Todos os participantes randomizados que receberam duas doses de sua respectiva injeção (TAK-003 ou placebo), sem desvio importante de protocolo.	6,317 (94.3)	12,704 (94.8)	19,021 (94.6)
Análise por protocolo para imunogenicidade	Todos participantes na análise completa de imunogenicidade que não apresentaram desvios importantes de protocolo.	1,247 (93.5)	2,518 (94.4)	3,765 (94.1)

Fontes: Biswal *et al.* 2019; Rivera *et al.* (2021); Tricou *et al.* (2022).

*O número total inclui pacientes que erroneamente receberam tanto TAK-003 quanto placebo e, por consequência disto, foram excluídos de seus respectivos grupos. A população de segurança ("safety set") gera resultados mais conservadores em relação à interpretação dos dados clínicos, uma vez que esta população inclui pacientes que não aderiram totalmente ao protocolo do estudo.

Figura 25. Randomização, vacinação e acompanhamento do estudo TIDES (DEN-301)

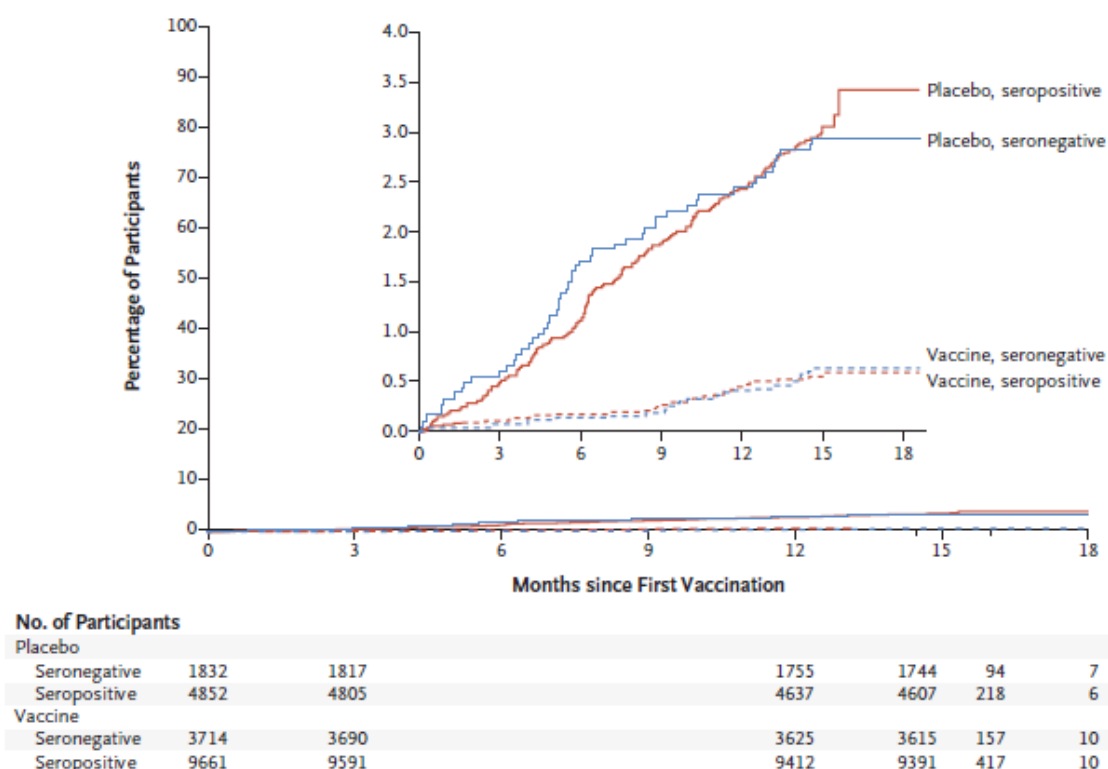


Legenda: participantes que não receberam dose alguma foram incluídos no número total de participantes que descontinuaram o estudo antes da segunda dose. Alguns participantes (3 no grupo vacina, 2 no grupo placebo) não receberam a segunda dose mas continuaram participando do estudo. Quatro participantes (3 que haviam originalmente sido alocados para grupo vacina e 1 que foi alocado para placebo) receberam tanto a vacina quanto placebo por um erro administrativo, e foram excluídos das análises na sub-amostra de segurança, e 1 participante alocado para vacina recebeu placebo e foi incluído no grupo placebo na sub-amostra de segurança.

Eficácia vacinal contra dengue virologicamente comprovada (DVC)

As taxas absolutas de DVC foram 2,4% (149 eventos) no grupo placebo e 0,5% (61 eventos) no grupo TAK-003. A eficácia vacinal foi de 80,2% (IC95%: 73,3% - 85,3%; $p < 0.001$) na análise primária (até 12 meses após 2ª dose da vacina, por-protocolo). Os resultados permaneceram idênticos em análise por intenção de tratar, incluindo todos os participantes que receberam pelo menos uma dose (VE: 80,6%; IC95%: 73,8 – 85,6%). Os resultados são visualmente apresentados na Figura 26, estratificados por estado imune linha de base.

Figura 26. Curva de Kaplan-Meier: eficácia vacinal contra DVC (30 dias a 12 meses após segunda dose da vacina)

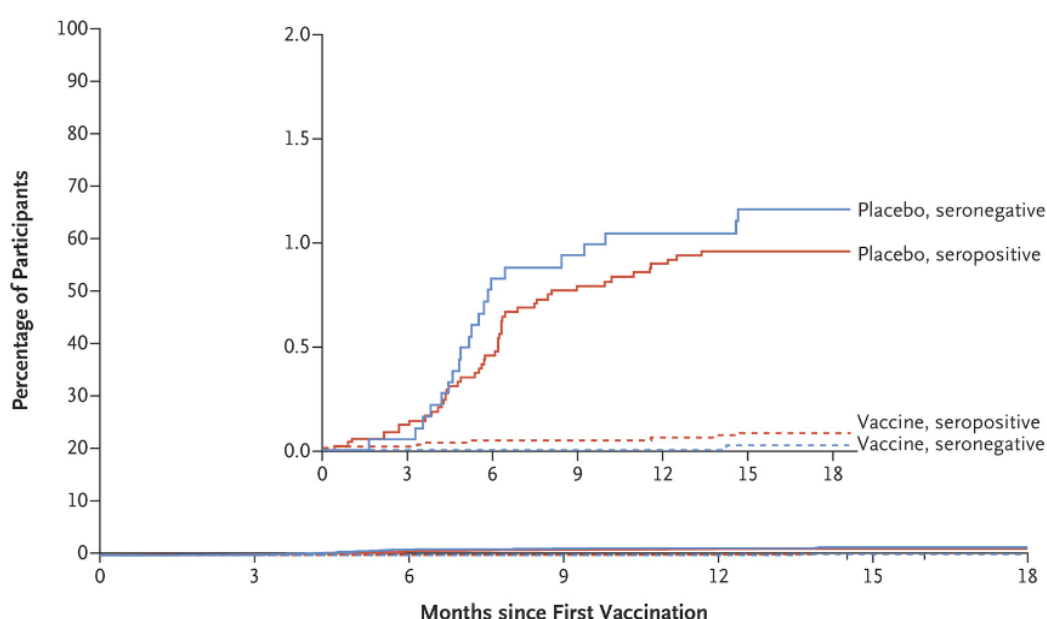


Análises secundárias pré-definidas da eficácia vacinal na prevenção de DVC aos 18 meses, estratificando por serostatus na linha de base, demonstraram eficácia ligeiramente superior para participantes soropositivos (VE: 76,1%; IC95%: 68,5 – 81,9%) comparado aos soronegativos (VE: 66,2%; IC95%: 49,1 – 77,5%). Em análise estratificada por sorotipo da DENV, foi observada eficácia vacinal com limite inferior do IC95% superior a 25% para DENV1 (VE: 69,8%; IC95%: 54,8 – 79,9%), DENV2 (VE: 95,1%; 89,9 - 97,6%) e DENV3 (VE: 48,9%; IC95%: 27,2 – 64,1%). Devido à baixa incidência de DVC causado pelo DENV4 comparado aos demais sorotipos, não houve poder estatístico suficiente para inferir eficácia vacinal neste ponto do acompanhamento, gerando resultados inconclusivos.

Eficácia vacinal contra hospitalização por DVC

Dentre os 210 casos de DVC incluídos na análise do desfecho primário, 5 evoluíram com hospitalização no grupo TAK-003, comparado a 53 no grupo placebo. Em análise restrita a 12 meses de acompanhamento, a eficácia vacinal contra hospitalização por DVC foi de 95,4% (IC95%: 88,4 – 98,2%). A eficácia vacinal foi similar entre participantes soronegativos e soropositivos (97,2% e 94,4%, respectivamente). Quando incluídos dados até 18 meses, foi observada ligeira redução na eficácia vacinal global (VE: 90,4%; IC95%: 82,6 – 94,7%), permanecendo idêntica independente do estado imune na linha de base (soropositivos: 91,4%; soronegativos: 88,1%). Os resultados até 12 meses são visualmente apresentados na Figura 27, estratificados por *estado imunológico na linha de base*.

Figura 27. Curva de Kaplan-Meier: eficácia vacinal hospitalização por DVC (30 dias a 12 meses após segunda dose da vacina)



No. of Participants

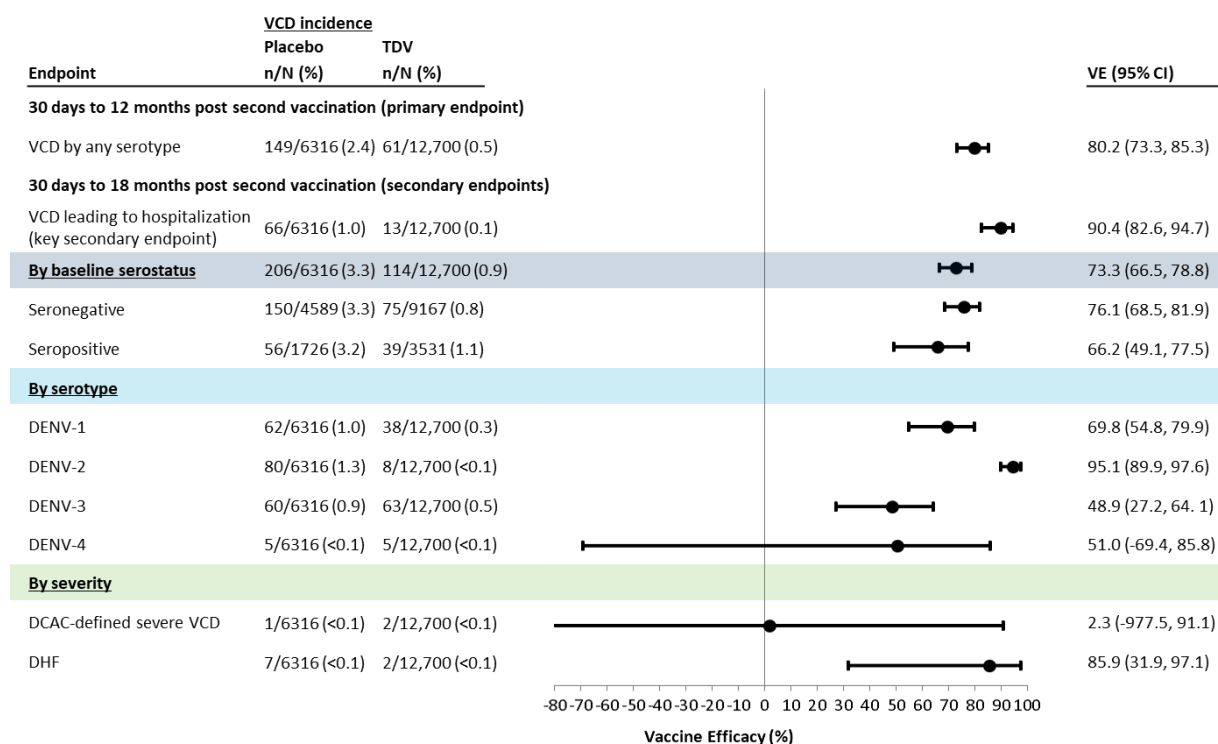
Placebo						
Seronegative	1832	1827	1780	1776	94	7
Seropositive	4852	4823	4710	4700	220	6
Vaccine						
Seronegative	3714	3693	3640	3635	157	10
Seropositive	9661	9599	9449	9435	417	10

Eficácia vacinal contra formas graves de DVC

Análises primárias (18 meses)

No acompanhamento de 18 meses, haviam sido observados apenas três casos de dengue grave (determinada pelo CACD). Todos os eventos foram relacionados à infecção pelo DENV-3. Devido ao baixo número de eventos adjudicados pelo CACD, não foi possível conduzir uma comparação estatística. Em contrapartida, um número maior ($n = 9$) de casos graves de DVC foi observado de acordo com a classificação de 1997 da OMS para febre hemorrágica da dengue (FHD). Esta análise revelou eficácia vacinal de 85,9% (IC95%: 31,9 - 97,1%) contra FHD.

Figura 28. Forest plot da VE (IC95%) para desfechos primários e secundários



Fontes: Biswal *et al.* (2019), and Biswal *et al.* (2020).

IC, intervalo de confiança; DCAC, Comitê de Adjudicação de Casos de Dengue (CACD); DHF, febre hemorrágica da dengue (FHD); EP, endpoint (desfecho); n, número de participantes com dengue virologicamente comprovada; N, número total de pacientes analisáveis; TDV, vacina tetravalente contra a dengue (TAK-003); VCD, dengue virologicamente comprovada; VE, eficácia vacinal

Análises exploratórias

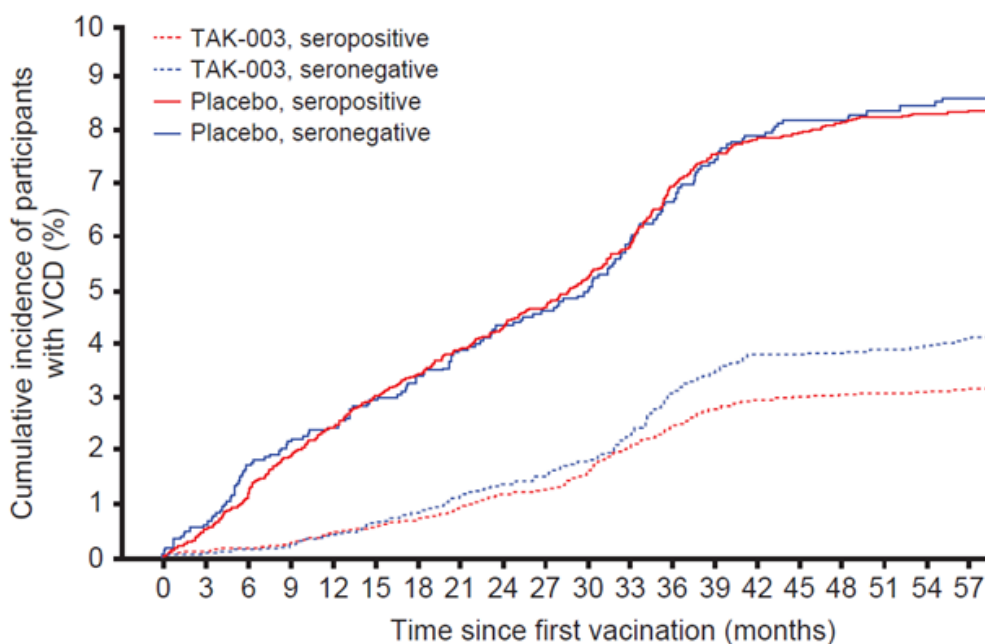
Eficácia vacinal contra DVC entre primeira e segunda dose

Para avaliar o potencial benefício da vacina com apenas uma dose, análises exploratórias foram conduzidas estimando a eficácia vacinal no período de três meses entre a primeira e a segunda dose da vacina. A eficácia vacinal foi de 81% (IC95%: 64,1% - 90%) para prevenção de DVC, com 13 casos no grupo intervenção e 34 casos no grupo controle. O resultado sugere a primeira dose já seja capaz de fornecer uma proteção clinicamente significativa contra DVC.

Eficácia vacinal cumulativa contra DVC até 54 meses

Dados de acompanhamento a longo prazo (até 54 meses após a segunda dose da TAK-003) revelaram manutenção da eficácia vacinal global (VE: 61,2%; IC95%: 56,0 – 65,8%). A curva de Kaplan-Meier demonstra clara separação entre os grupos, independente do estado imunológico na linha de base, que se inicia após a aplicação da primeira dose e persiste até 54 meses após a segunda dose da vacina (Figura 29).

Figura 29. Incidência cumulativa de DVC até 54 meses após a segunda dose da vacina

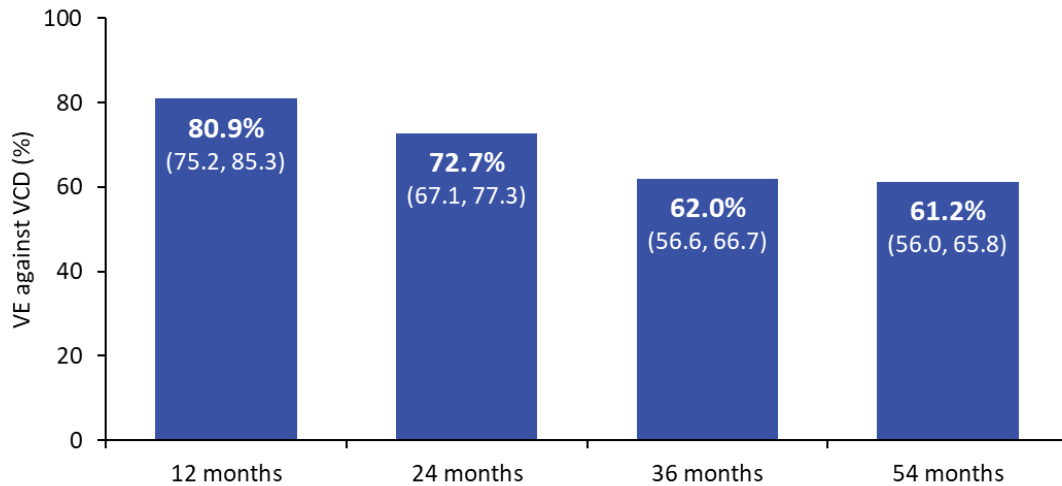


VCD	NNT to prevent one episode	Number of cases prevented per 100,000 participants vaccinated (extrapolated)
Baseline seronegative	23	4,393
Baseline seropositive	20	5,064

Fonte: Tricou *et al.* (2022). Acompanhamento truncado aos 57 meses após primeira dose. Número de casos prevenido a cada 100,000 participantes vacinados foi calculado como 100,000/NNT. NNT é calculado como a recíproca da diferença de risco absoluto. A diferença de risco é calculado pela subtração da incidência de eventos no grupo placebo pela incidência de eventos no grupo TAK-003. Soronegativo na linha de base: soronegativo a todos os 4 sorotipos da DENV; soropositivo na linha de base: titulação de anticorpos ≥ 10 para um ou mais sorotipos da DENV. NNT: número necessário para tratar; VCD, dengue virologicamente comprovada.

A eficácia vacinal cumulativa ao longo do tempo (mês 12, 24, 36 e 54) foi sumarizada na Figura 30. Apesar da redução da eficácia a partir do mês 12, a proteção contra DVC se manteve estável com magnitude de efeito clinicamente relevante para além do mês 36, atingindo neste ponto um platô e persistindo com eficácia satisfatória e duradoura a longo prazo (54 meses).

Figura 30. Eficácia cumulativa contra DVC de 12 a 54 meses após segunda dose da vacina

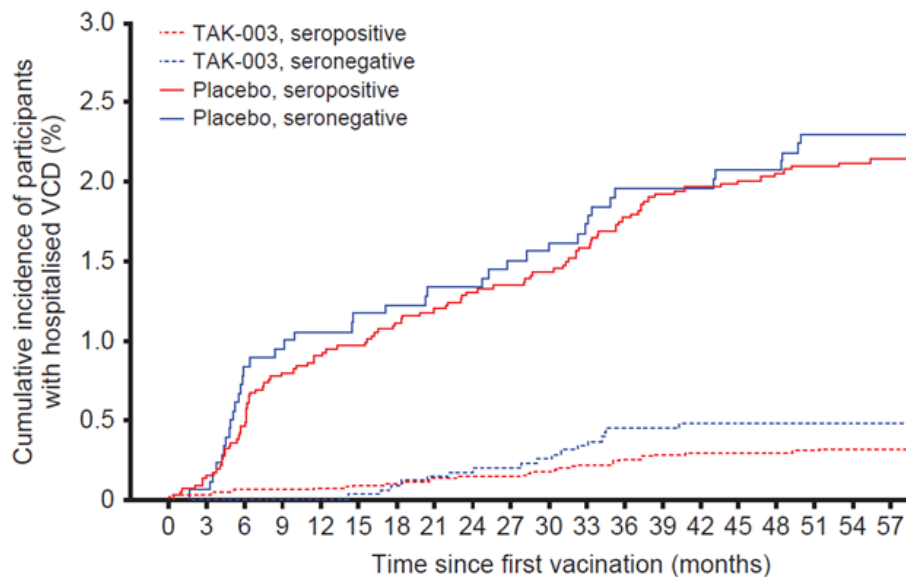


Fontes: Biswal *et al.* (2019), López-Medina *et al.* (2020); Rivera *et al.* (2021); e Tricou *et al.* (2022)

Eficácia vacinal cumulativa contra hospitalização por DCV em 54 meses

Ao longo de três anos de acompanhamento, a eficácia vacinal se manteve estável com grande magnitude de benefício (VE: 84,1%; IC95%: 77,8% - 88,6%). A curva de Kaplan-Meier indica uma forte separação entre o grupo intervenção e placebo no início do acompanhamento, independente do estado imunológico prévio, persistindo até 54 meses após a segunda dose da vacina.

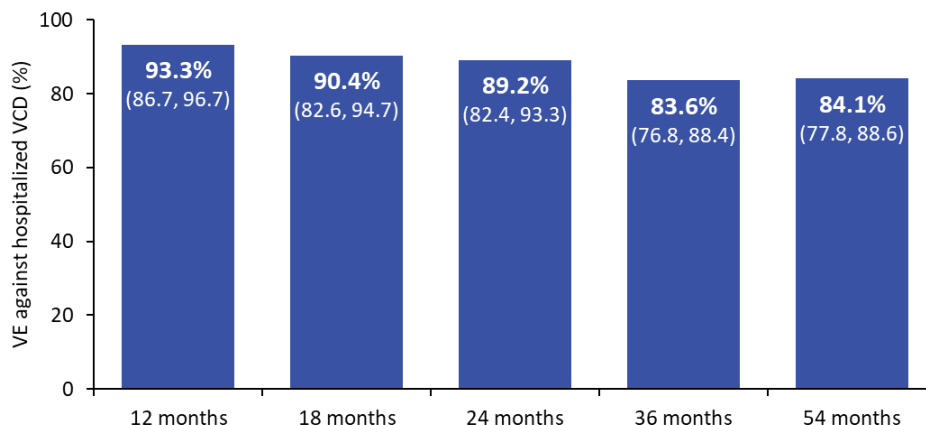
Figura 31. Incidência cumulativa de hospitalização por DVC em 54 meses



Fonte: Tricou (2022)

A eficácia vacinal cumulativa contra hospitalização por DVC ao longo do tempo (mês 12, 24, 36 e 54) foi sumarizada na Figura 32. A proteção contra DVC se manteve estável com magnitude de efeito clinicamente relevante, indicando eficácia alta e duradoura a longo prazo (54 meses).

Figura 32. Eficácia cumulativa sobre hospitalização por DVC até 54 meses



Fonte: Biswal 2019; Biswal 2020; López-Medina 2020; Rivera 2021; Tricou 2022.

Eficácia vacinal contra DVC por estado imunológico e sorotipo até 54 meses

Não foi observada diferença clinicamente importante entre a eficácia vacinal contra DVC para participantes soronegativos na linha de base (VE: 53,5%; IC95%: 41,6 – 62,9%) ou soropositivos na linha de base (VE: 64,2%; IC95%: 58,4 – 69,2%). A vacina TAK-003 foi eficaz contra todos os 4 sorotipos em participantes soropositivos, com eficácia variando de 52,3% (DENV3) a 80,4% (DENV2). Em soronegativos na linha de base, a eficácia foi de 45,4% para DENV1 e 88,1% para DENV2. Não foi observada evidência de eficácia para o DENV3 neste subgrupo soronegativo, e os baixos números de eventos para DENV4 impediram que qualquer inferência fosse feita a partir da estimativa exageradamente imprecisa de eficácia vacinal para este sorotipo.

Eficácia vacinal contra hospitalização, por estado imunológico e sorotipo, até 54 meses

A eficácia vacinal cumulativa global contra hospitalização por DVC foi comparável entre soronegativos (79,3%; IC95%: 63,5% - 88,2%) e soropositivos (85,9%; IC95%: 78,7% - 90,7%). Quando cada um destes dois subgrupos de estado imunológico foram estratificados de acordo com o sorotipo da dengue, foi observada eficácia para todos os sorotipos em participantes soropositivos ao início do estudo, embora para DENV-4 o resultado tenha menos conclusivo pelo baixo número de eventos. Em indivíduos soronegativos, foi observada eficácia vacinal de 78,4% (IC95%: 43,9 – 91,7%) contra DENV-1 e de 100% (nenhum caso no grupo intervenção, 23 no grupo controle) para DENV-2.

Nesta análise, não foi observada eficácia contra DENV-3 em indivíduos soronegativos. Nos resultados que indicam ausência de evidência de eficácia para este subgrupo (soronegativos ao início do estudo e infectados pelo DENV-3), foi notado um ligeiro desbalanço no número de hospitalizações

favorecendo o grupo controle (3 eventos [$<0,1\%$] no grupo placebo contra 11 eventos [$<0,1\%$] no grupo TAK-003). Em análise estratificada, foi observado que este desbalanço estava associado a um dos centros do estudo (Sri Lanka). Neste país, o manejo dos casos envolveu hospitalização proativa para investigação e monitoramento da maioria dos casos de dengue, característica de vigilância destoante dos demais países. A análise de incidência basal de hospitalização (no grupo controle) estratificada por país evidencia a significativa discrepância deste centro em relação aos demais (68% no Sri Lanka comparado a 15,8% fora do Sri Lanka), apresentado na Tabela 12.

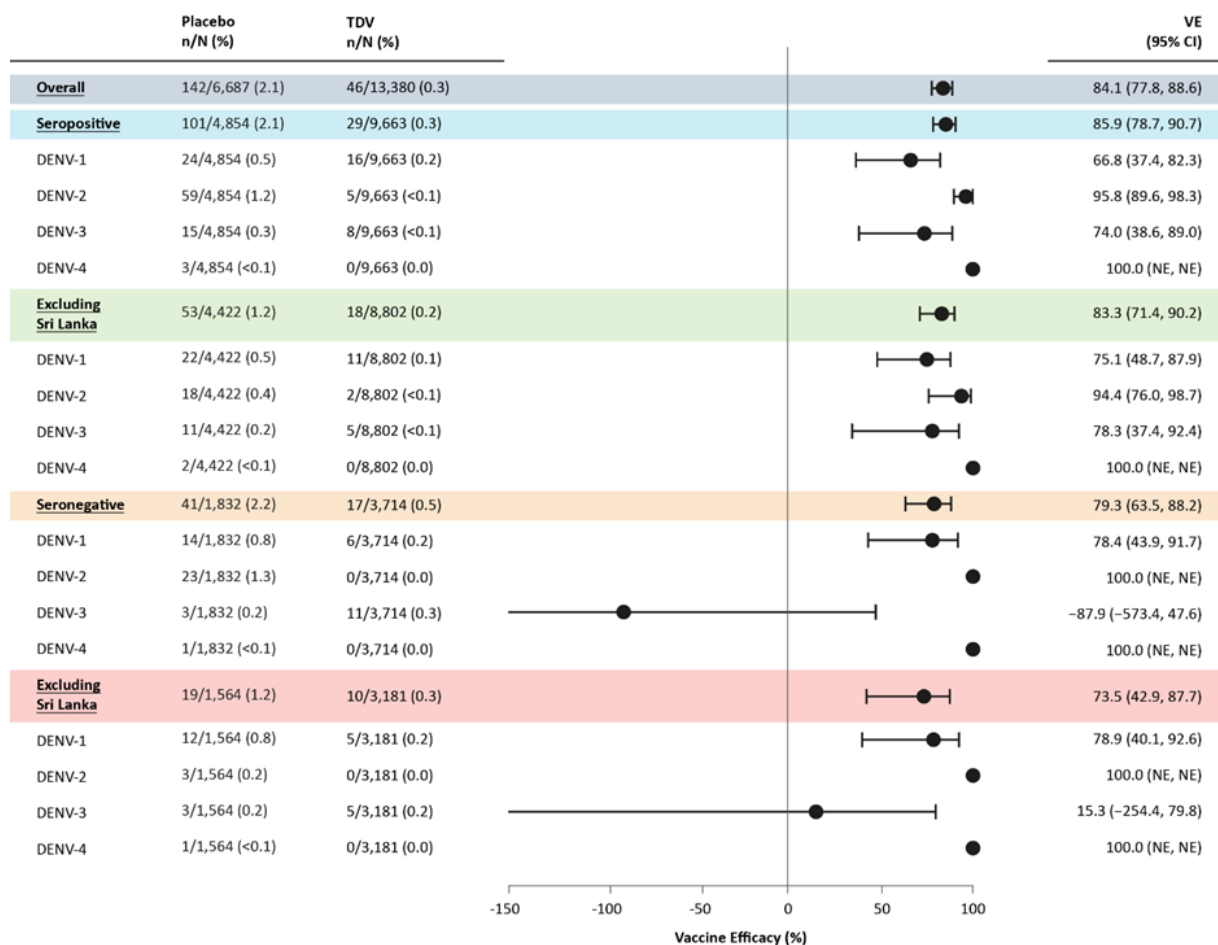
Tabela 12. Incidência basal de hospitalizações por DVC em cada país (54 meses)

	Hospitalizações no grupo placebo	
	Número dentre todos DVCs	%
Filipinas	17/191	8,9
Sri Lanka	70/103	68,0
Tailândia	25/64	39,1
Brasil	2/24	8,3
Colômbia	14/87	16,1
República Dominicana	4/22	18,2
Nicaragua	8/24	33,3
Panamá	2/45	4,4

Em uma investigação dos casos hospitalizados no Sri Lanka, foi constatado que a diferença na incidência de hospitalização entre Sri Lanka e os demais centros não seria plausivelmente explicada por uma gravidade da doença genuinamente maior em média neste país. No Sri Lanka, todos os seis casos de DENV-3 em soronegativos observados no Ano 3 ocorreram no grupo TAK-003 e levaram a hospitalização, uma proporção implausivelmente alta (100%) de hospitalização por dengue. Em contraste, nas Filipinas e Tailândia, países com grande circulação do sorotipo DENV-3, apenas 2 de todos os 15 casos de DENV-3 foram hospitalizados, equalizando a uma proporção de 13% de hospitalização. Em investigação caso-a-caso destas 6 hospitalizações por DENV-3 no Sri Lanka, nenhum paciente foi classificado como um caso de dengue grave ou febre da dengue hemorrágica de grau 3/4.

Os dados anômalos do Sri Lanka foram causados em parte pela prática usual no país, que envolvia um baixo limiar para admissão hospitalar, o que ocasionou em uma grande incidência de hospitalizações de casos leves e/ou ambulatorialmente manejáveis. Em essência, a baixa correlação entre gravidade da doença e admissão hospitalar no Sri Lanka faz com que os eventos de hospitalização neste país não representem o mesmo construto clínico dos demais, o que por definição invalida a combinação de seus dados para este desfecho, além de aumentar o risco que desbalanços aleatórios em subgrupos com baixos números de eventos causem resultados espúrios, frutos de um artefato metodológico, a favor ou contra a eficácia vacinal para hospitalização. Em análise de sensibilidade excluindo o Sri Lanka, todas as estimativas de eficácia se mantiveram idênticas, e o aparente desbalanço no subgrupo DENV-3 dentre soronegativos não foi mais observado (Figura 33).

Figura 33. Eficácia vacinal contra hospitalização por DVC estratificado por estado imunológico e sorotipo, incluindo e excluindo dados do Sri Lanka



Os resultados sem o Sri Lanka continuam sugerindo alta eficácia vacinal global considerando todos os estados imunológicos e sorotipos de infecção, sem indício de indução de casos graves pela vacina. Os resultados para DENV-3 em soronegativos, no entanto, são inconclusivos pelos amplos intervalos de confiança e baixo número de eventos, o que impede neste momento inferências sólidas sobre a verdadeira magnitude da eficácia vacinal para este subgrupo específico.

Análises por idade e região (54 meses após a segunda dose)

Para investigação uma possível interação entre eficácia vacinal e idade dos participantes, foram conduzidas análises estratificadas por faixa etária. Conforme ilustrado na Figura 34, não foi observado evidência estatisticamente significativa de modificação de efeito da vacina pela idade para prevenção de DVC, embora o subgrupo de 4 a 5 anos tenha apresentado uma estimativa pontual de eficácia numericamente menor em comparação aos demais subgrupos, abrindo possibilidade para uma interpretação de tendência a menor eficácia em crianças mais jovens. Por outro lado, em análise ano-a-ano (Tabela 13), foi observada alta eficácia vacinal neste subgrupo no Ano 1 (72,8%) e Ano 4 (82,2%), o que dificulta uma conclusão definitiva sobre a presença ou ausência de interação entre idade e eficácia vacinal.

De maneira geral benefício da vacina foi consistente entre todos os países analisados; no entanto, os resultados individuais para cada país são pouco informativos pois o estudo TIDES não foi dimensionado para investigar e comparar a eficácia entre os países participantes.

Figura 34. Eficácia vacinal contra DVC por subgrupo de idade e país (54 meses após segunda dose)

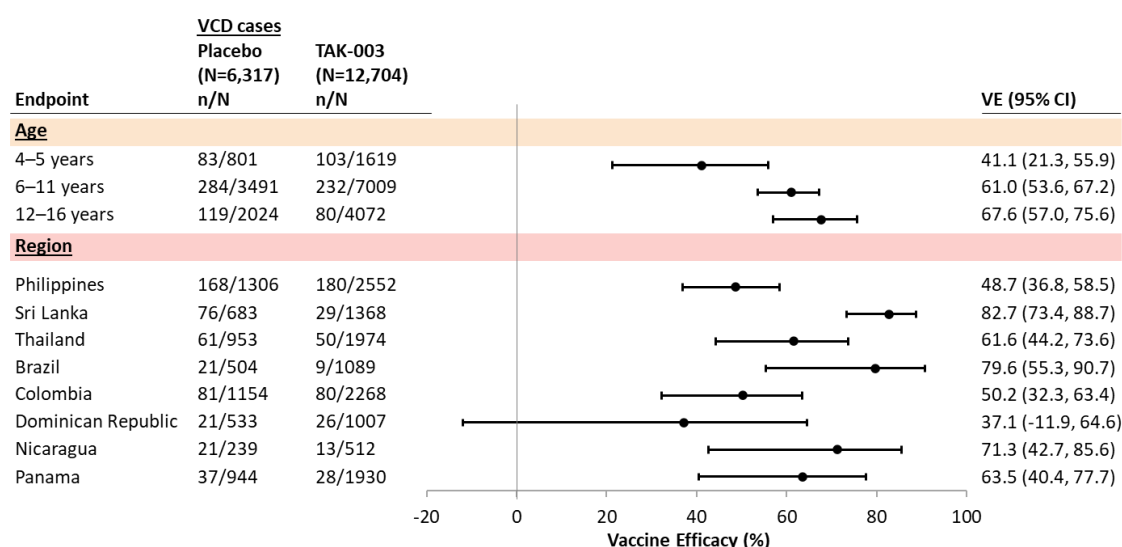


Tabela 13. Análise ano-a-ano da eficácia contra DVC por faixa etária

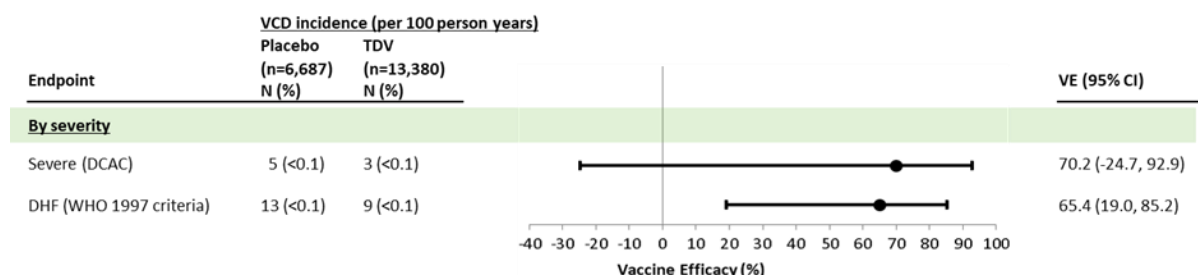
Subgrupo	Eficácia vacinal (IC95%)			
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4
4 a 5 anos	72,8 (46,4 – 86,2)	24,5 (-34,2 – 57,5)	24,6 (-17,3 – 51,6)	82,2 (32,8 – 95,3)
6 a 11 anos	80,7 (71,3 – 87,0)	60,6 (43,8 – 72,4)	46,3 (29,9 – 58,9)	58,8 (25,9 – 77,0)
12 a 16 anos	83,3 (69,4 – 90,9)	71,2 (41,0 – 85,9)	55,3 (31,9 – 70,7)	56,7 (-6,5 – 82,4)

Eficácia vacinal contra formas graves da dengue

Em 36 meses após a segunda dose, a eficácia vacinal contra dengue grave (determinada pelo critério da CACD) foi de 70,2%; no entanto, o pequeno número de casos e amplos intervalos de confiança impedem conclusões definitivas. Utilizando os critérios da OMS de 1997 para definir dengue grave (febre hemorrágica da dengue) foi observada uma quantidade maior de eventos, embora ainda

insuficientes para uma estimativa precisa e conclusiva. Por esta definição, a eficácia vacinal observada foi de 65,4% (IC95%: 19% – 85,2%) (Figura 35).

Figura 35. Eficácia vacinal contra formas graves da dengue (36 meses)



Em 54 meses de acompanhamento após a segunda dose, os resultados permaneceram idênticos para dengue grave determinada pelo critério do CACD. Em contraste, a estimativa de eficácia vacinal foi ligeiramente aumentada entre 36 meses para 54 meses pela definição da OMS 1997, com uma maior quantidade de casos gerando resultado de 70,0% (IC95%: 31,5% - 86,9%).

Infecções secundárias de DVC e hospitalização por DVC

O número de segundos episódios de dengue dentre os participantes do estudo foi, no geral, extremamente baixo. No grupo controle, apenas 0,13% dos participantes apresentaram um segundo caso de dengue entre a primeira dose e 36 meses após a segunda dose, enquanto no grupo intervenção apenas 0,01% dos participantes apresentaram um segundo caso de dengue. A vacina apresentou uma proteção de 89% (risco relativo: 0,11; IC95%: 0,02 – 0,51) para prevenção de uma segunda infecção (223). Nenhum caso de dengue dentre os 11 episódios secundários foram classificados como febre hemorrágica da dengue ou necessitaram de admissão hospitalar.

Episódios sequenciais de dengue sintomático até 54 meses

No total, 18 participantes ao longo do estudo apresentaram mais de um episódio de DVC até os 54 meses após a segunda dose da vacina. Destes, 13 participantes (0,19%) estavam no grupo controle e 5 participantes (0,04%) no grupo intervenção. Destes participantes, 10 eram soronegativos ao início do estudo, 16 tinham de 4 a 8 anos de idade ao início do estudo, e dois apresentaram reinfecções homotípicas (duas infecções pelo mesmo sorotipo da dengue). Foi observado um potencial efeito incremental da vacina para prevenção de dengue sintomática além do primeiro episódio de dengue, com risco relativo de 0,19 (IC95%: 0,07 – 0,54) (223).

Imunogenicidade

Assim como o estudo pivotal TIDES (DEN-301), dois outros estudos de fase II (DEN-204 e DEN-205) foram conduzidos em regiões endêmicas. Todos estes estudos fornecem dados de imunogenicidade para pacientes soropositivos e soronegativos. Os dados de imunogenicidade para o DEN-301, conforme descrito anteriormente, são referentes a uma amostra aleatoriamente selecionada de todos os participantes randomizados, seguindo as mesmas regras de estratificação. Em países não-endêmicos, os estudos DEN-304, DEN-315 e estudos de co-administração DEN-305 e DEN-314 fornecem dados para indivíduos soronegativos.

Nos estudos de imunogenicidade, os desfechos avaliados foram: 1) médias geométricas dos títulos (GMT) de anticorpos neutralizantes; e 2) taxa de soropositividade pós-vacinação para cada um dos 4 sorotipos da dengue, e para múltiplos sorotipos (por exemplo, soropositividade trivalente ou tetravalente). A soropositividade foi definida como a recíproca dos títulos neutralizantes (determinados por MNT50, ou seja, um teste de microneutralização resultando em redução de titulação de pelo menos 50% para cada sorotipo da dengue) de ≥ 10 , que é o menor valor detectável pelo método.

6.2.2. Tricou, 2020 (DEN-205)

Trata-se de um estudo de fase II, randomizado, em que os participantes foram alocados para receber uma dose única da TAK-003, com diferentes potências: 1) HD-TAK-003 (formulação original) ou 2) TAK-003, nova formulação com potência 10 vezes menor contra sorotipo DENV-2 (213). Pacientes de 21 a 45 anos de idade foram alocados aleatoriamente e a imunogenicidade foi avaliada nos dias 15, 30, 90, 180 e 365 após a vacinação. Dentre os 351 pacientes aleatorizados, 176 receberam HD-TAK-003 e 175 receberam TAK-003. Os resultados demonstraram alta imunogenicidade contra todos os sorotipos no dia 30, com a maior resposta imunológica para DENV-2 em ambos grupos. Nos pacientes soronegativos prévios, a resposta contra DENV-2 foi menos dominante na formulação TAK-003 (Dia 30: 813 para TAK-003 vs. 10.966 para HD-TAK-003). Nestes pacientes, a taxa de soropositividade contra DENV-4 e os GMTs foram maiores com TAK-003 comparado à formulação HD-TAK-003. Além disso, viremia foi observada predominantemente para DENV-2 em ambos grupos, com menor incidência no grupo TAK-003, sendo amplamente resolvida no Dia 30. Apesar de ambas formulações terem apresentado perfil de segurança e reatogenicidade similar, a resposta imune com TAK-003 foi mais balanceada, em especial para pacientes dengue-naive, o que embasou a decisão de utilizar a nova formulação para o estudo TIDES (DEN-301).

6.2.3. Estudo TIDES (DEN-301) e Tricou, 2020 (DEN-204)

O estudo DEN-301, conforme previamente descrito, fornece dados de imunogenicidade para uma sub-amostra aleatoriamente selecionada dos participantes recrutados. O estudo DEN-204,

publicado no *The Lancet* em 2020 por Tricou e colaboradores (224), apresenta dados de imunogenicidade em crianças de 2 a 17 anos a longo prazo (48 meses). O estudo foi conduzido em três centros diferentes na República Dominicana, Panamá e nas Filipinas. Foram incluídos participantes saudáveis, sem exposição prévia a uma vacina contra dengue, sem suspeita de comprometimento no sistema imune ou doença febril no recrutamento. Os participantes foram aleatorizados para receber: 1) duas doses da TAK-003 com intervalo de 3 meses; ou 2) uma dose da TAK-003; ou 3) uma dose da TAK-003 e uma dose booster após 1 ano; ou 4) placebo. Os participantes e investigadores permaneceram cegados até o final do estudo. O objetivo primário foi avaliar a média geométrica de titulação (GMT) de anticorpos induzidos pela vacina contra os 4 sorotipos DENV em diversos pontos no tempo (Mês 0, 1, 3, 6, 12, 13, 18, 24, 36 e 48). Além disso, foram avaliadas as taxas de soropositividade, proporção de participantes com eventos adversos graves, dengue sintomática virologicamente comprovada (DVC) e eventos adversos solicitados e não-solicitados.

GMTs ao longo do tempo em regiões endêmicas por sorotipo e estado imunológico prévio

No geral, o perfil de GMTs da TAK-003 administrada em duas doses no mês 0 e mês 3 foi consistente entre o grupo TAK-003 no estudo DEN-301 e no grupo 1 (esquema vacinal idêntico ao DEN-301) do estudo DEN-204. Tanto nos participantes soropositivos quanto soronegativos, nos mesmos momentos do tempo durante o estudo, os GMTs foram maiores no DEN-301 comparado ao DEN-204. Em ambos estudos, independente do estado imunológico, os GMTs foram significativamente maiores (mais de 5 vezes) para DENV-2 comparado à resposta ao segundo maior sorotipo.

No estudo DEN-301, os GMTs para os anticorpos neutralizantes permaneceram maior no grupo TAK-003 comparado ao placebo, para cada sorotipo, até o mês 51, independente do estado imunológico prévio. Houve um aumento gradual na titulação de anticorpos em pacientes soronegativos no grupo placebo, provavelmente relacionado à exposição natural à dengue. No grupo 1 do estudo DEN-204, o padrão de GMTs ao longo do tempo foi similar ao observado no DEN-301, com persistência da titulação de anticorpos neutralizantes para cada sorotipo perdurando até 45 meses após a segunda dose da vacina, independente do estado imunológico prévio.

Tabela 14. GMTs de anticorpos neutralizantes contra a dengue para cada sorotipo estratificado por estado imunológico prévio em estudos conduzidos em regiões endêmicas

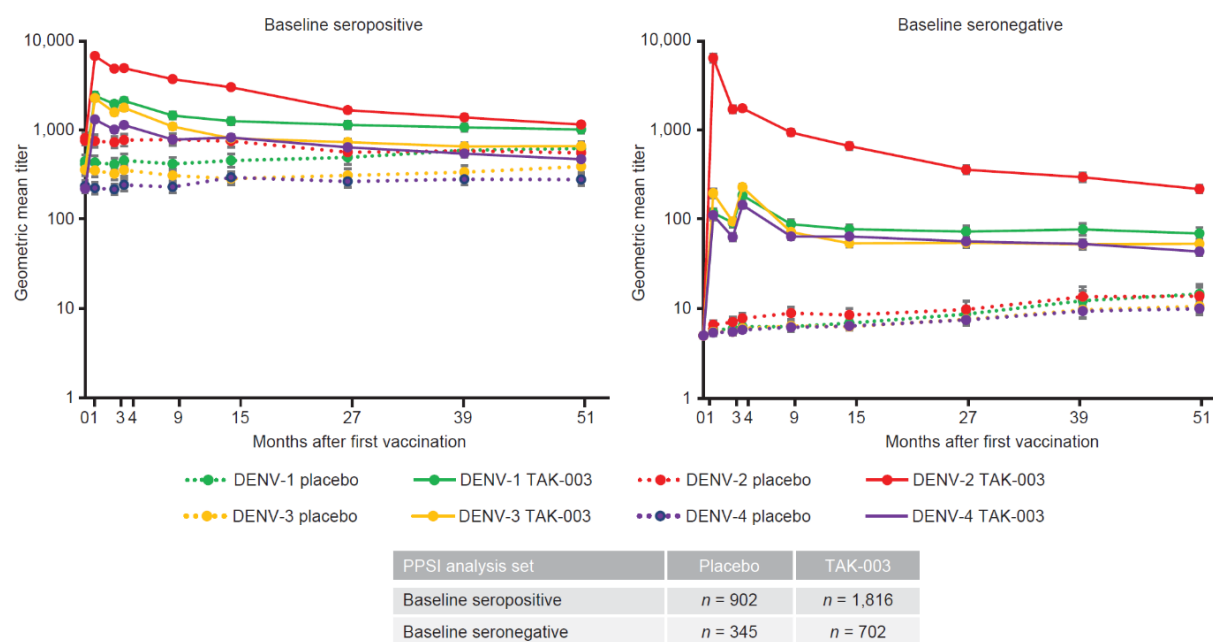
Sorotipo		Participantes Soronegativos		Participantes Soropositivos	
		DEN-301 (TAK-003)	DEN-204 (Group 1)	DEN-301 (TAK-003)	DEN-204 (Group 1)
Baseline	Nº participantes	702	42	1816	41
DENV-1	GMT	5.0	5.0	410	474
	95% CI	(5.0, 5.0)	(-, -)	(365, 461)	(211, 1064)
DENV-2	GMT	5.0	5.0	745	641
	95% CI	(5.0, 5.0)	(-, -)	(674, 825)	(284, 1443)
DENV-3	GMT	5.0	5.0	357	251
	95% CI	(5.0, 5.0)	(-, -)	(321, 398)	(113, 560)
DENV-4	GMT	5.0	5.0	218	164
	95% CI	(5.0, 5.0)	(-, -)	(198, 241)	(80, 334)
Mês 1	Nº participantes	702	42	1816	41
DENV-1	GMT	118	289	2404	2093
	95% CI	(106, 131)	(179, 465)	(2204, 2622)	(1151, 3807)
DENV-2	GMT	6277	5022	6696	3720
	95% CI	(5648, 6977)	(2704, 9326)	(6300, 7116)	(2068, 6690)
DENV-3	GMT	194	44	2254	1118
	95% CI	(173, 218)	(27, 70)	(2093, 2428)	(546, 2289)
DENV-4	GMT	111	74	1306	553
	95% CI	(98, 125)	(50, 108)	(1224, 1393)	(290, 1054)
Mês 3	Nº participantes	702	42	1816	41
DENV-1	GMT	91	113	1945	1626
	95% CI	(82, 102)	(67, 193)	(1791, 2112)	(865, 3055)
DENV-2	GMT	1682	962.3	4826	3458
	95% CI	(1543, 1833)	(621, 1492)	(4571, 5095)	(2320, 5154)
DENV-3	GMT	94	23.7	1563	874
	95% CI	(85, 104)	(17, 34)	(1453, 1682)	(483, 1581)
DENV-4	GMT	63	30	1002	520
	95% CI	(57, 70)	(21, 44)	(940, 1069)	(293, 926)
Mês 9/6 ^a	Nº participantes	702	42	1816	41
DENV-1	GMT	87	158	1446	1309
	95% CI	(79, 97)	(106, 235)	(1328, 1573)	(705, 2430)
DENV-2	GMT	929	720	3691	3020
	95% CI	(855, 1009)	(480, 1078)	(3496, 3898)	(2095, 4354)
DENV-3	GMT	72	38	1088	607
	95% CI	(66, 78)	(30, 49)	(1008, 1174)	(331, 1112)
DENV-4	GMT	64	33	778	377
	95% CI	(59, 70)	(23, 45)	(730, 830)	(224, 635)

Fontes: Biswal et al. (2019); Tricou et al. (2020)

^a Mês 6 no estudo DEN-204 e Mês 9 no estudo DEN-301, devido à aferição de GMTs terem sido realizadas em momentos distintos no tempo após segunda dose da vacina (ou seja, após o mês 3) entre os estudos DEN-301 (mês 4, 9, 15 e 27) e estudo DEN-204 (mês 6, 12, 13, 18, 24, 36 e 48).

CI, intervalo de confiança; GMT, média geométrica de titulações de anticorpos neutralizantes; N, número de participantes

Figura 36. GMTs de anticorpos neutralizantes para cada sorotipo, do início aos 54 meses após segunda dose da vacina no estudo DEN-301



Taxas de soropositividade ao longo do tempo em regiões endêmicas por estado imunológico prévio

Dentre os participantes soronegativos no DEN-301 e vacinados com TAK-003, as taxas de soropositividade para cada sorotipo aumentaram para 90,5 a 98,6% (dependendo do sorotipo) no Mês 1, e continuaram a aumentar até o Mês 4 (>99,5%) e permaneceram altas no Mês 15 (>92,7%). No Mês 51, as taxas de soropositividade contra sorotipos individuais variaram de 83,9% a 99,6% no grupo TAK-003, comparado a 20,6% e 24,4% no grupo placebo. No Mês 1, a taxa de soropositividade ao menos trivalente foi de 96,5% e tetraivalente foi de 85,3%. Estes valores atingiram um pico de 99,8% e 99,5% no Mês 4, e permaneceram altos no Mês 15 (94,5% e 87,8%, respectivamente). No Mês 51, a taxa de soropositividade trivalente ou tetraivalente nos participantes do grupo TAK-003 com estado imunológico negativo ao início do estudo foi de 87,5%.

Dentre os participantes previamente soropositivos no estudo DEN-301, a taxa de soropositividade para cada sorotipo já era alta (87,4% a 97,2%) para ambos grupos TAK-003 e placebo. No grupo TAK-003, comparado à linha de base, a soropositividade aumentou no Mês 1 para >99,5% para cada sorotipo e permaneceu alta ao longo do estudo (>99,3% no Mês 15). A maioria dos participantes apresentou soropositividade tri- ou tetraivalente na linha de base (87,5%), que aumentou com a TAK-003 (99,8%) no Mês 1 e subsequentemente permaneceu alta. Em contraste, dentre participantes soropositivos no início do estudo no grupo placebo, as taxas de soropositividade aumentaram apenas ligeiramente ao longo do acompanhamento, sem mudanças significativas comparado à linha de base. Ao Mês 39, a soropositividade tetraivalente foi de 98,4% nos participantes previamente soropositivos.

No estudo DEN-204 (grupo 1), foi observado padrão similar para a taxa de soropositividade ao longo do tempo, independente do estado imunológico prévio dos participantes.

6.2.4. Análise de immunobridging (DEN-301 ↔ DEN-304)

O estudo pivotal DEN-301 foi conduzido em regiões endêmicas na população pediátrica para incluir uma parcela relevante de participantes soronegativos na linha de base, especialmente para viabilizar a adjudicação de um número suficiente de casos de VCD e hospitalizações por DVC em cada um dos diversos subgrupos de análises planejadas. A alta soroprevalência na população adulta em regiões endêmicas implica em menor a ocorrência de casos clinicamente aparentes da dengue e dificulta o recrutamento de participantes com *estado imunológico prévio* negativo. Por essa razão, o número necessário de participantes para uma amostra adequadamente dimensionada se torna impraticável. Pela não-inclusão de adultos no estudo pivotal, a extrapolação de eficácia a indivíduos mais velhos, para contemplar a indicação de 4 a 60 anos, é realizada através de análises de *immunobridging* (*immunobridging analysis*) pré-especificadas no protocolo e desenho do estudo, prática usual no desenvolvimento de vacinas. A análise foi publicada em um estudo revisado por pares, conduzido por LeFevre e colaboradores (221).

6.2.4.1. Racional e métodos

A análise de *immunobridging* foi composta por dados de participantes soronegativos no início do estudo DEN-301 (população pediátrica de 4 – 16 anos, região endêmica, dados até 12 meses após a segunda dose da vacina) e dados do estudo DEN-304 (população adulta de 18 – 60 anos, região não-endêmica). A decisão de restringir a análise apenas a participantes soronegativos foi motivada para redução de vieses em decorrência da interferência da resposta imune induzida pela infecção prévia em pacientes soronegativos.

As diferenças medias em GMTs entre a população pediátrica (DEN-301) e adulta (DEN-304) foram estimadas por um modelo de ANOVA com logaritmos naturais de titulações como desfecho (variável dependente) e faixa etária como um fator. Não-inferioridade seria declarada para cada sorotipo se o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC95%) da razão de média geométrica fosse inferior a 2. Essa margem de não-inferioridade foi consistente com o critério de equivalência das análises de consistência lote-a-lote no estudo DEN-304, e foi escolhida para incorporar a variabilidade inerente da vacina tetravalente TAK-003, o ensaio MNT50 utilizado para determinar resposta imune, e variabilidade individual conforme observada nos dados de resposta imune em estudos de fase 1 e fase 2.

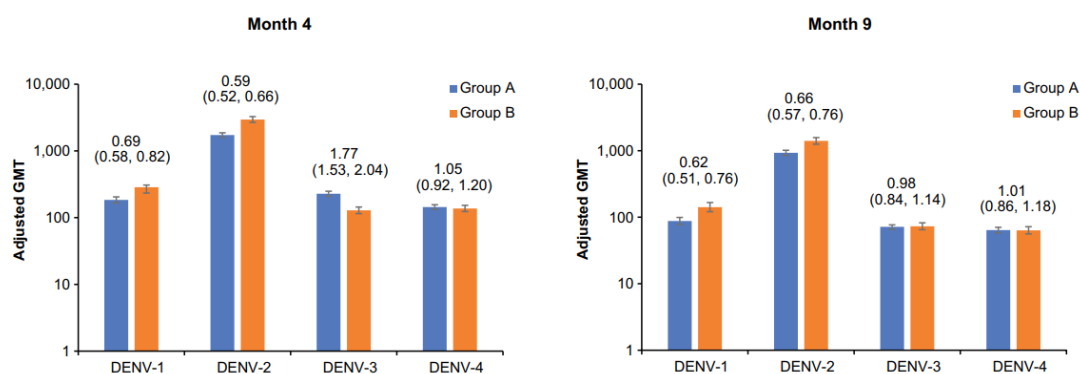
6.2.4.2. Resultados e interpretação

No total, foram incluídos 702 participantes pediátricos (4 a 16 anos) e 379 adultos (18 a 60 anos) soronegativos na linha de base oriundos de ambos estudos. A comparação da imunogenicidade da vacina foi realizada pelo cálculo da razão entre GMTs observadas em cada população (GMR), com uma margem de não-inferioridade pré-determinada de <2.0 para o limite superior de intervalo de confiança das GMRs estimadas.

No mês 4 (1 mês após segunda dose da vacina), o critério de não-inferioridade foi contemplado para DENV1, DENV2 e DENV4 e, em 9 meses, para todos os 4 sorotipos. A razão de médias geométricas entre adultos e crianças foi razoavelmente similar, sugerindo não-inferioridade. Isso significa que a imunogenicidade produzida pela TAK-003 em adultos se mostrou não-inferior àquela observada na população pediátrica que receberam o mesmo imuzinante. Além disso, para DENV-1 e DENV-2, a imunogenicidade foi superior para adultos comparado a crianças, com estimativas pontuais duas vezes maiores, sugerindo uma eficácia potencialmente superior nos dois sorotipos de circulação predominante no Brasil. Os GMRs calculados na comparação entre população pediátrica (*Group A*) e população adulta (*Group B*) estão demonstrados visualmente na Figura 37, indicando a similaridade na resposta imune entre ambas populações.

Embora a não-inferioridade da resposta imune não tenha sido observada estatisticamente no sorotipo DENV3 em 4 meses, o limiar de significância não foi atingido apenas marginalmente (limite superior do intervalo de confiança em 2.04), os resultados foram consistentes com não-inferioridade para os demais sorotipos e, em 9 meses, para todos os 4 sorotipos. Sendo assim, os resultados fundamentam adequadamente a alegação de não-inferioridade e fundamentam a extrapolação de eficácia para indicação da vacina TAK-003 na população adulta.

Figura 37. GMRs dos anticorpos neutralizantes contra a dengue (população adulta vs. pediátrica)



Notas: GMRs apresentados com intervalo de confiança de 95% para cada sorotipo em populações dengue-naive. Group A: participantes do estudo DEN-301 (4 a 16 anos), Group B: participantes do estudo DEN-304 (18 a 60 anos), em análise por protocolo.

Tabela 15. GMTs de anticorpos neutralizantes da dengue para cada sorotipo da DENV: immunobridging entre DEN-301 (pediátricos) e DEN-304 (adultos)

Tempo Sorotipo	Estatística ^a	A: Idade 4–16 DEN-301 N = 702	B: Idade 18–60 DEN-304 N = 379	Comparação A vs B GMR (A/B)
Mês 4				
DENV-1	Nº participantes	641	367	-
	GMT	184.2	268.1	0.69
	(IC95%)	(165.9, 204.6)	(233.5, 307.9)	(0.58, 0.82)
DENV-2	Nº participantes	641	367	-
	GMT	1730.2	2956.9	0.59
	(IC95%)	(1603.1, 1867.3)	(2673.4, 3270.4)	(0.52, 0.66)
DENV-3	Nº participantes	641	367	-
	GMT	228.0	128.9	1.77
	(IC95%)	(209.2, 248.5)	(115.0, 144.4)	(1.53, 2.04)
DENV-4	Nº participantes	641	367	-
	GMT	143.9	137.4	1.05
	(IC95%)	(132.8, 156.0)	(123.5, 152.9)	(0.92, 1.20)
Mês 9				
DENV-1	Nº participantes	607	353	-
	GMT	87.8	141.7	0.62
	(IC95%)	(77.8, 99.2)	(120.9, 166.1)	(0.51, 0.76)
DENV-2	Nº participantes	607	355	-
	GMT	929.4	1403.3	0.66
	(IC95%)	(851.7, 1014.1)	(1251.9, 1572.9)	(0.57, 0.76)
DENV-3	Nº participantes	607	355	-
	GMT	71.7	73.1	0.98
	(IC95%)	(65.4, 78.6)	(64.8, 82.4)	(0.84, 1.14)
DENV-4	Nº participantes	607	354	-
	GMT	64.0	63.5	1.01
	(IC95%)	(58.2, 70.4)	(56.0, 71.9)	(0.86, 1.18)

Fonte: Rivera et al. (2021). ^a Nota: como apenas participantes soronegativos foram analisados, foi imputado GMT na linha de base de 5,0 (metade do limite inferior da detecção) para todos sorotipos. CI, confidence interval.

6.2.5. Co-administração com outras vacinas (DEN-305 e DEN-314)

A co-administração de vacinas utilizadas em programas de imunização de países onde a dengue é endêmica também foi investigada em ensaios clínicos. Foi estudada a co-administração com vacina contra febre amarela (YF-17DV) no estudo DEN-305, e com vacina contra hepatite A no estudo DEN-314. Os estudos recrutaram participantes de 18 a 60 anos de idade, vivendo em regiões não-endêmicas (EUA no DEN-305 e Reino Unido no DEN-314) para controlar para a variabilidade na resposta que poderia ocorrer nos participantes soropositivos para qualquer um dos sorotipos da dengue.

Nestes ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e duplo-cegos, os participantes foram aleatorizados para um de três grupos, que variaram em termos de combinação e sequência da administração da vacina. As vacinas foram administradas subcutaneamente (YF-17DV, TAK-003 e seus respectivos placebos) ou intramuscular (hepatite A e seu respectivo placebo), com co-administração no mesmo dia mas em braços opostos.

Tabela 16. Esquema vacinal para YF-17DV, TAK-003 e placebo (DEN-305)

	Dia 0	Dia 90	Dia 180
Grupo 1	YF-17DV + placebo (SC)	TAK-003 (SC)	TAK-003 (SC)
Grupo 2	TAK-003 + placebo (SC)	TAK-003 (SC)	YF-17DV (SC)
Grupo 3	YF-17D + TAK-003 (SC)	TAK-003 (SC)	Placebo (SC)

Notas: IM, intramuscular; SC, subcutâneo; YF-17DV, vacina contra dengue amarela. REF

Tabela 17. Esquema vacinal para vacina contra hepatite A, TAK-003 e placebo (DEN-314)

	Dia 0	Dia 90
Grupo 1	HAV (IM) + placebo (SC)	Placebo (SC)
Grupo 2	TAK-003 (SC) + placebo (IM)	TAK-003 (SC)
Grupo 3	HAV (IM) + TAK-003 (SC)	TAK-003 (SC)

Notas: HAV, vacina contra hepatite A; IM, intramuscular; SC, subcutâneo

O objetivo primário destes estudos foi demonstrar a não-inferioridade da taxa de soroproteção para o grupo que não recebeu TAK-003 (ou seja, YF-17DV no DEN-305 e vacina contra hepatite A no DEN-315). Os objetivos secundários relacionados a imunogenicidade variaram entre os estudos: 1) demonstrar não-inferioridade, no Dia 30, da resposta em GMT para YF-17DV quando co-administrado com placebo ou TAK-003 (DEN-305); 2) demonstrar não-inferioridade, em 1 mês após segunda vacinação, do GMT/concentração geométrica média (GMC) dos anticorpos neutralizantes da dengue quando TAK-003 foi co-administrado com placebo ou com YF-17DV (DEN-305)/vacina contra hepatite A (DEN-314); e 3) descrever a taxa de soroproteção e GMT/GMC ao longo do tempo para cada vacina (DEN-305 e DEN-314).

Resultados principais para co-administração da YF-17DV (DEN-305)

A imunogenicidade da vacina contra febre amarela (YFV) não foi impactada negativamente quando administrado concomitantemente à TAK-003. No geral, a imunogenicidade da YFV administrada após TAK-003, e a imunogenicidade da TAK-003 quando administrada em conjunto ou após a YFV, foram ambas consideradas robustas. Não foram observados sinais de segurança quando TAK-003 e YFV foram administradas em conjunto ou sequencialmente. No geral, os resultados de um estudo em região não-endêmica subsidiam a co-administração da TAK-003 e YFV sem prejuízos na imunogenicidade, segurança e reatogenicidade de ambas vacinas (212).

No dia 30 (Mês 1), 99,5% (IC95%: 97,4 – 100,0%) no Grupo 1 (YF-17DV + placebo/TAK-003/TAK-003) e 99,1% (IC95%: 96,9 – 99,9%) no Grupo 3 (TAK-003 + YF-17DV/TAK-003/placebo) alcançaram soroproteção com YF-17DV. Com uma diferença de soroproteção de 0,4 (IC95%: -1,85 – 2,69%), não-inferioridade de soroproteção foi confirmada com um limite superior do IC95% menor que a margem de não-inferioridade pré-definida de 5% (desfecho primário do estudo).

Resultados principais para co-administração da HAV (DEN-314)

A co-administração da TAK-003 com a vacina contra hepatite A não provoca impacto negativo na resposta imune a nenhuma de ambas vacinas. Não foram observados riscos relacionados à segurança e, no geral, a co-administração da vacina contra hepatite A e TAK-003 foram bem toleradas. No geral, estes achados subsidiam que a co-administração da hepatite A e TAK-003 pode ser considerada segura, sem prejuízo à imunogenicidade ou reatogenicidade de cada vacina (21).

No Dia 30 (Mês 1), 97,1% (IC95%: 89,8 – 99,6%) no Grupo 1 (vacina contra hepatite A + placebo ou placebo) e 98,7% (IC95%: 93,1% - 100%) no Grupo 3 (TAK-003 + vacina contra hepatite A/TAK-003) alcançaram soroproteção com vacina contra hepatite A. Com soroproteção de -1,68 (IC95%: -8,91 – 4,28), a não-inferioridade foi confirmada em relação a taxa de soroproteção, com limite superior do IC95% abaixo da margem de não-inferioridade pré-determinada de 10% (desfecho primário) (21).

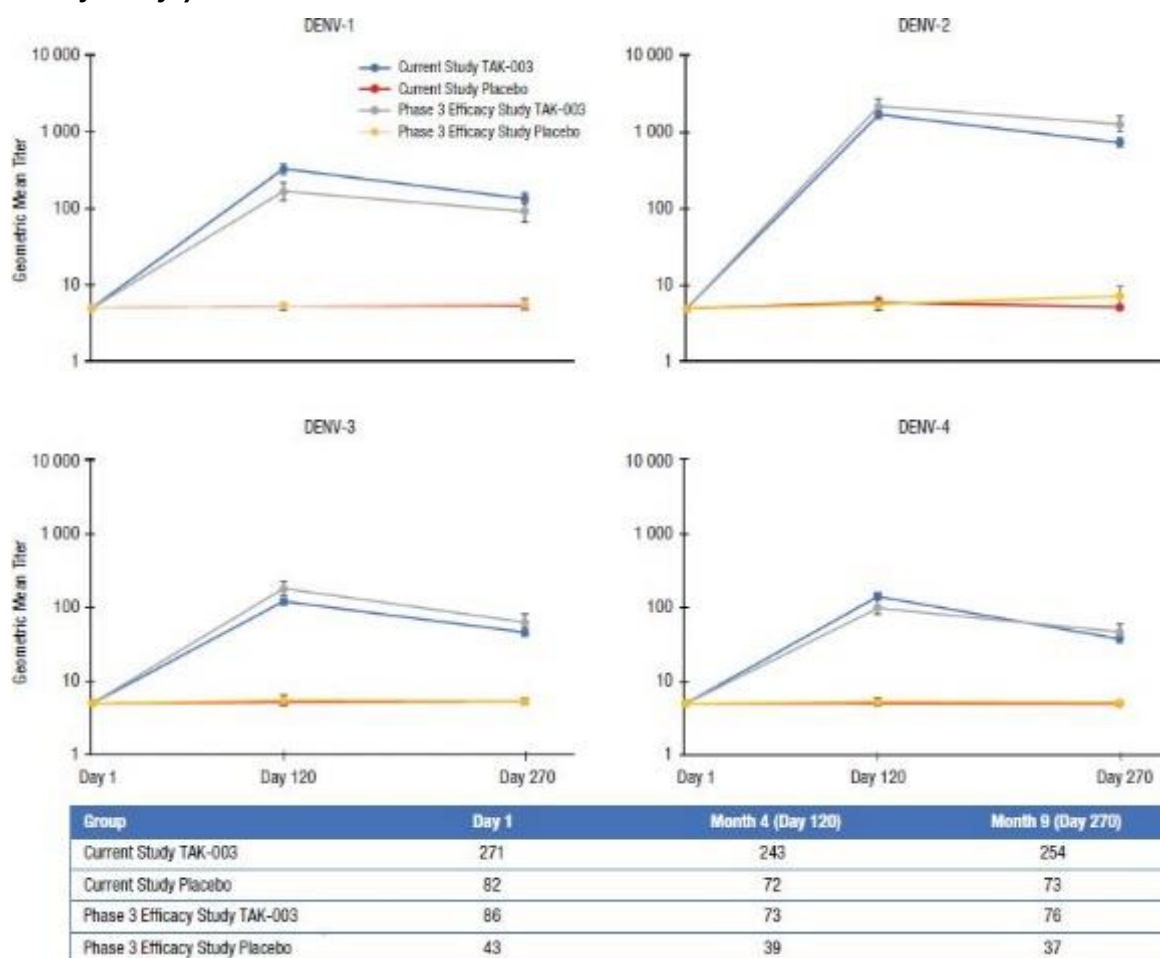
6.2.6. Biswal, 2021 (DEN-315)

Trata-se de um estudo de fase III, randomizado, controlado por placebo, com objetivo de descrever a imunogenicidade e segurança da TAK-003 em adolescentes saudáveis (12 a 17 anos de idade), dengue-naive (soronegativos ao início do estudo), na Cidade do México, uma região não-endêmica (22). Os participantes foram alocados aleatoriamente em proporção 3:1 para duas doses da TAK-003 (Mês 0 e Mês 3) ou placebo, sendo acompanhados por 6 meses após a administração da segunda dose, totalizando 9 meses de acompanhamento no estudo.

Dentre os 400 participantes randomizados, 98,7% no grupo TAK-003 e 95,0% no grupo placebo finalizaram o estudo. Uma pequena parcela de participantes (24 no grupo TAK-003 e 12 no grupo placebo) eram soropositivos a pelo menos um sorotipo da dengue no início do estudo e, por essa razão, foram excluídos da análise por protocolo. Os grupos apresentaram características clínicas e demográficas similares, e a média de idade do estudo foi de 14,3 anos.

No Mês 4 (1 mês após a segunda dose da vacina), os GMTs aumentaram contra todos os sorotipos DENV no grupo TAK-003 e permaneceram altos até o final do estudo (6 meses após segunda dose). Os GMTs no Mês 4 foram 328 (IC95%: 282 – 382), 1.743 (IC95%: 1.523 – 1.994), 120 (106 – 134) e 143 (126 – 161), e no Mês 9 foram 135 (115 – 159), 741 (645 – 851), 46 (41 – 52), 38 (33 – 43) contra DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4, respectivamente. Em contrapartida, os GMTs permaneceram nos níveis da linha de base ao longo do estudo inteiro.

Figura 38. GMTs de anticorpos neutralizantes contra cada sorotipo no estudo atual ("current study") e adolescentes soronegativos na América Latina no estudo pivotal TIDES ("Phase 3 efficacy study")



Em uma comparação descritiva indireta, as respostas imunológicas observadas no DEN-315 para os sorotipos individuais foram consideradas similares às respostas observadas no estudo pivotal TIDES (DEN-301). As taxas de soropositividade foram altas no grupo TAK-003 em ambos os pontos no tempo de acompanhamento (Dia 120 e Dia 270), variando de 99,6% a 100% no Mês 4, e 89,4% a 99,6% no Mês 9, dentre os 4 sorotipos. A taxa de soropositividade tetravalente foi de 99,6% no Mês 4 e 85,6% no Mês 9. Assim como a resposta imunológica indicada por GMTs, a taxa de soropositividade apresentou padrão idêntico no estudo DEN-315 e no estudo DEN-301, quando analisados participantes adolescentes, soronegativos, da América Latina. Os achados indicam que a TAK-003 é imunogênica para todos os sorotipos em padrão e magnitude satisfatória em adolescentes *dengue-naive*.

6.2.7. Análises exploratórias de imunogenicidade

Embora anticorpos neutralizantes tenham papel central e se correlacionem com a proteção contra infecções por diversos flavivírus, ainda é desconhecido um verdadeiro correlato de proteção contra a dengue. Como o sistema imune conta com múltiplas linhas de defesa, na ausência do conhecimento de um claro correlato de proteção, é importante que uma vacina contra a dengue inclua cepas representativas de todos os quatro sorotipos e seja capaz de ativar múltiplas vias do sistema imune que podem contribuir para a prevenção e tratamento da infecção viral, o que inclui os braços inatos e adaptativos da resposta imune.

6.2.7.1. Resposta imune inata

Análises transcriptômicas em pacientes dengue-naive permitem entender os determinantes iniciais da resposta imune promovida pela TAK-003 e os mecanismos regulatórios que definem a imunogenicidade da vacina. Os resultados demonstram um padrão dinâmico de regulação de RNAs relacionados a vacina, splicing diferencial de exons estimulados por interferon, e mudanças na expressão gênica relacionada a vias que detectam infecções virais. A resposta transcriptômica à TAK-003 é preditiva de respostas de anticorpos neutralizantes, de maneira independente da replicação viral da vacina (225).

6.2.7.2. Resposta imune humoral

Anticorpos de fixação

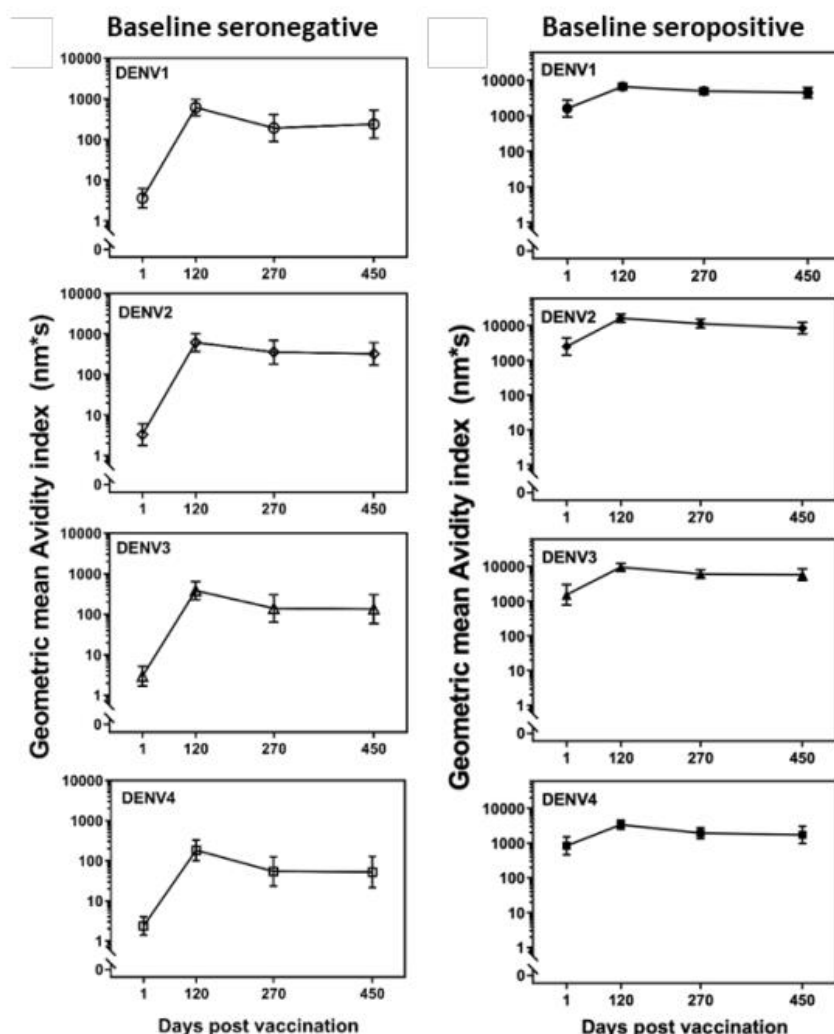
A infecção por DENV induz anticorpos DENV-específicos acima do limiar de nível basal, que apresenta associação com proteção contra infecção secundária sintomática da dengue. Estas respostas foram avaliadas até 450 dias após a vacinação em amostras de pacientes soronegativos (N=48) e soropositivos (N=48) durante o estudo TIDES (DEN-301), que receberam a vacina TAK-003. As análises exploratórias demonstraram indução de resposta IgG contra os quatro sorotipos da DENV em soronegativos prévios, e aumentou a magnitude de anticorpos pré-existentes em soropositivos prévios. Além disso, os níveis médios de IgG atingiram seu ápice no Dia 120, e persistiram acima do baseline até o Dia 450 para todos os sorotipos, tanto em soronegativos quanto em soropositivos prévios – achados que sugerem um efeito persistente e sustentado da TAK-003 na indução de anticorpos anti-dengue contra todos os quatro sorotipos da DENV.

Maturação de afinidade de anticorpos e anticorpos de alta avides

Além da magnitude da resposta de anticorpos, sua qualidade e funcionalidade também são importantes. A qualidade da resposta de anticorpos pode ser mensurada pelo nível de afinidade e avides dos anticorpos. Afinidade dos anticorpos se refere à força de ligação entre um sítio de ligação de anticorpo e seu antígeno, enquanto a avides se refere à força global de ligação de um anticorpo a um antígeno. A maturação de afinidade e anticorpos de alta avides cumprem um papel essencial na neutralização viral, através tanto do aumento da potência quanto da amplitude de neutralização.

As amostras de participantes soronegativos (N=48) e soropositivos (N=48) que receberam TAK-003 no estudo TIDES demonstram que a TAK-003 induz maturação da afinidade a anticorpos DENV-específicos, com anticorpos de alta avides a todos os quatro sorotipos da DENV, persistindo em 450 dias após vacinação, tanto em soronegativos quanto em soropositivos prévios. Em soronegativos prévios, a resposta (quantidade de anticorpos) aumentou até o Dia 120 para todos os sorotipos e, em seguida, apresentou ligeira redução, persistindo em níveis estáveis até o Dia 450. Em indivíduos soropositivos prévios, a resposta aumentou após a vacinação com TAK-003 para todos os quatro sorotipos DENV. Os resultados estão visualmente dispostos na Figura 39.

Figura 39. Avidéz dos IgG anti-dengue em soronegativos e soropositivos prévios que receberam TAK-003 no estudo TIDES (DEN 301)

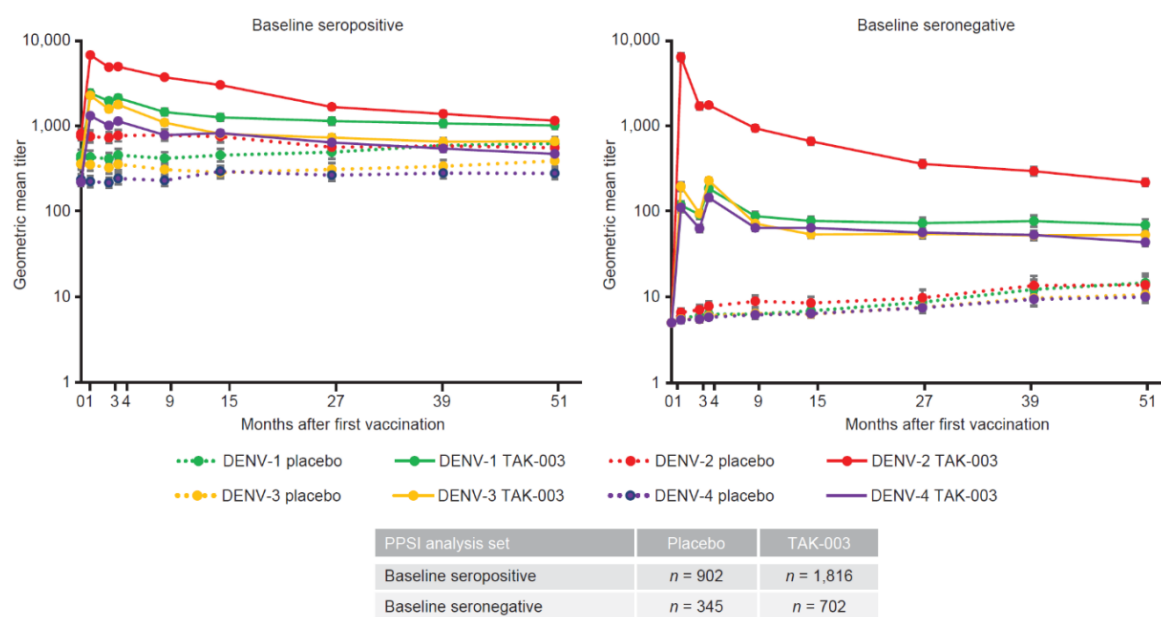


Amostras séricas de 48 participantes soronegativos prévios e 48 soropositivos prévios à vacinação com TAK-003 no Dia 1 (pré-vacinação) e Dias 120, 270, e 450 pós vacinação. Amostras foram avaliadas para estimar a: (i) Resposta; (ii) koff; e (iii) Índice de Avidéz da Resposta (calculado por Resposta / koff) ao DENV-1, DENV-2, DENV-3, e DENV-4. Dados são representados por média geométrica e intervalo de confiança de 95%. Valores negativos ou nulos para Resposta e índice de avidéz foram extrapolados para 0,001 e 1, respectivamente, para o propósito da ilustração apenas. IC, intervalo de confiança; IgG, imunoglobulina G; PPSI, banco de dados de pacientes por protocolo para análise de imunogenicidade.

Resposta de anticorpos neutralizantes

Como demonstrado previamente na seção de resultados, a TAK-003 foi capaz de produzir uma resposta imunológica de longo prazo e persistente nos indivíduos soronegativos no estudo TIDES. A média geométrica de titulação (GMTs) dos anticorpos neutralizantes permaneceu mais alta no grupo TAK-003 comparado a placebo para cada um dos sorotipos até o Mês 51, independente do estado imunológico prévio (Figura 40, N=345 soronegativos prévios; N=902 soropositivos prévios). Foi observado um aumento gradual nas titulações de anticorpos em participantes soronegativos prévios que receberam placebo, provavelmente relacionado à exposição natural ao vírus da dengue (26).

Figura 40. GMTs de anticorpos neutralizantes para cada sorotipo até 54 meses após segunda dose da TAK-003 (PPSI; DEN-301)



Número de pacientes avaliados em cada momento no tempo pode variar. PPSI, banco de dados de pacientes por-protocolo para análise de imunogenicidade, incluindo soropositivos prévios: 902(placebo)/1816(TAK-003) e soronegativos prévios: 345(placebo)/702(TAK-003). GMT, média geométrica de titulação.

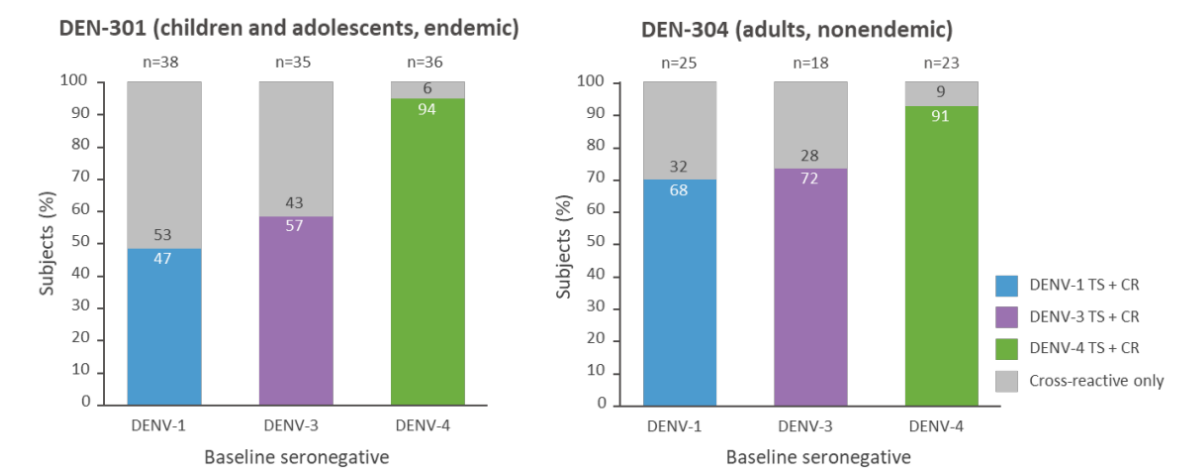
Especificidade da resposta de anticorpos neutralizantes

A resposta de anticorpos neutralizantes são geralmente caracterizadas como:

- **Homotípicas:** anticorpos neutralizantes específicos são gerados contra cada sorotipo, promovendo proteção de longo prazo contra infecção ao mesmo sorotipo DENV (226–228). Os anticorpos sorotipo-específicos, que previnem a infecção viral das células, pode promover proteção ao longo da vida contra a infecção por este sorotipo (227–229).
- **Heterotípicas:** anticorpos neutralizantes de reação cruzada são induzidos contra outros sorotipos, fornecendo proteção temporária contra múltiplos sorotipos DENV, que perdura por meses até anos (227–229).

DeMaso e colaboradores conduziram uma avaliação dos anticorpos específicos induzidos pela TAK-003, com dados de amostras de participantes dos estudos clínicos de fase III que receberam a formulação e regime de duas doses atual da TAK-003 (226). Estudos prévios demonstraram a presença de anticorpos DENV-2-específicos em amostras pós-vacinação, e a TAK-003 demonstrou induzir maior resposta contra DENV-2 dentre os diversos estudos clínicos. Por essa razão, os autores avaliaram a presença de anticorpos neutralizantes específicos para cada um dos demais sorotipos após remoção dos anticorpos específicos contra DENV-2. A especificidade da resposta de anticorpos foi avaliada usando amostras de recipientes soronegativos da TAK-003 no estudo TIDES (N=46) e no estudo DEN-304 (N=25). A vacina TAK-003 foi capaz de induzir anticorpos específicos e de reação cruzada para DENV-1, DENV-3 e DENV-4 em amostras da maioria das crianças, adolescentes e adultos destes estudos (incluindo participantes na faixa de idade de 4 a 60 anos).

Figura 41. TAK-003 induz anticorpos de reação reativa e específicos para cada sorotipo (DENV-1, DENV-3 e DENV-4) em adultos e crianças



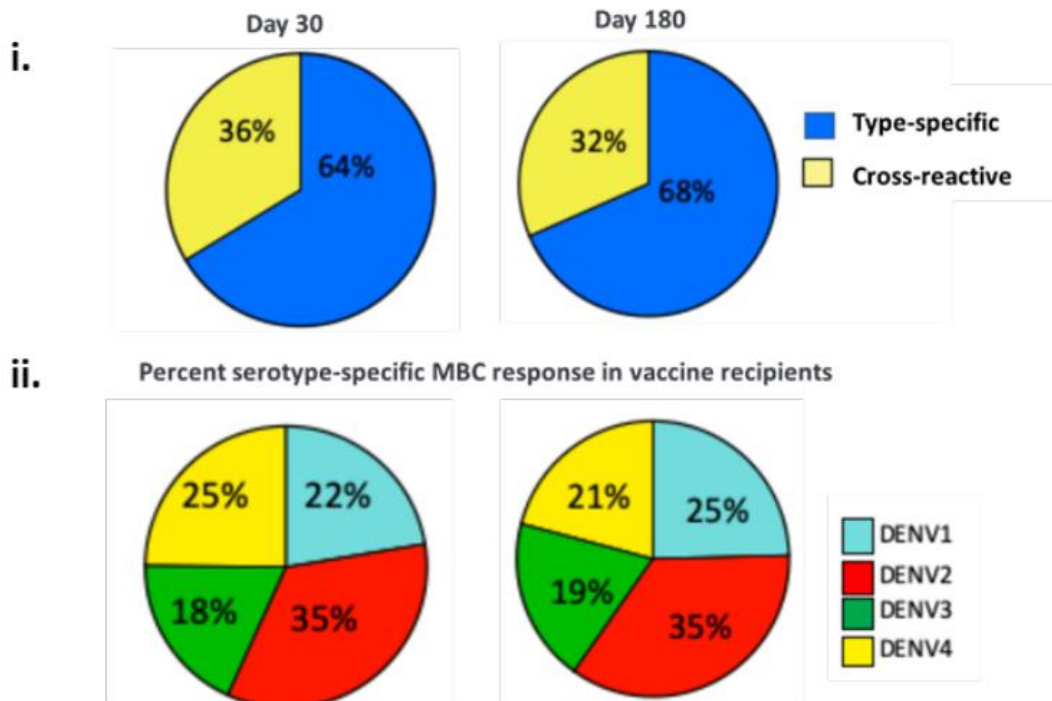
CR, reação cruzada; DENV, vírus da dengue; TS, tipo-específico

Os achados indicam que a magnitude dos anticorpos neutralizantes para cada sorotipo em particular não parece determinar a presença de anticorpos neutralizantes específicos de cada tipo. A vacina induziu uma alta frequência de anticorpos neutralizantes específicos para DENV-4, a despeito de níveis relativamente baixos de titulação de anticorpos neutralizantes anti-DENV-4.

Embora os anticorpos neutralizantes sejam considerados necessários para proteção, o papel dos anticorpos neutralizantes específicos e/ou de resposta cruzada não foi esclarecido ainda na literatura. No estudo TIDES, a eficácia da TAK-003 foi maior contra o DENV-1 comparado ao DENV-3 para participantes soronegativos prévios; no entanto, DeMaso e colaboradores observaram anticorpos neutralizantes específicos para DENV-1 e DENV-3 em similar proporção para os participantes analisados, o que sugere que a eficácia é pouco provável de ser determinada apenas pela presença de anticorpos específicos a cada sorotipo e, em vez disso, provavelmente envolve respostas imunológicas adicionais como imunidade às proteínas não-estruturais do DENV.

A eficácia da vacina pode ser explicada também pela resposta das células de memória B (CMBs), que formam um componente de resposta humoral à exposição repetida a um patógeno. Após uma infecção primária pelo DENV, respostas específicas de CMBs são observadas contra o sorotipo responsável pela infecção. A frequência de resposta específica de CMB contra os sorotipos DENV foram avaliadas com amostras de 15 participantes (N=8 soronegativos prévios, N=7 soropositivos prévios) no estudo DEN-205. As amostras foram coletadas no Dia 1 (pré-vacinação) e Dia 30 e Dia 180 (pós-vacinação) após uma única dose da TAK-003. Diferentemente da infecção natural pelo DENV, que estimula respostas das CMBs específicas apenas para o sorotipo infectante, a TAK-003 estimula respostas das CMBs a todos os quatro sorotipos, sugerindo que todos os componentes da TAK-003 contribuem para a resposta imunológica DENV-específica (230).

Figura 42. TAK-003 é capaz de ativar CMBs contra todos os sorotipos do DENV

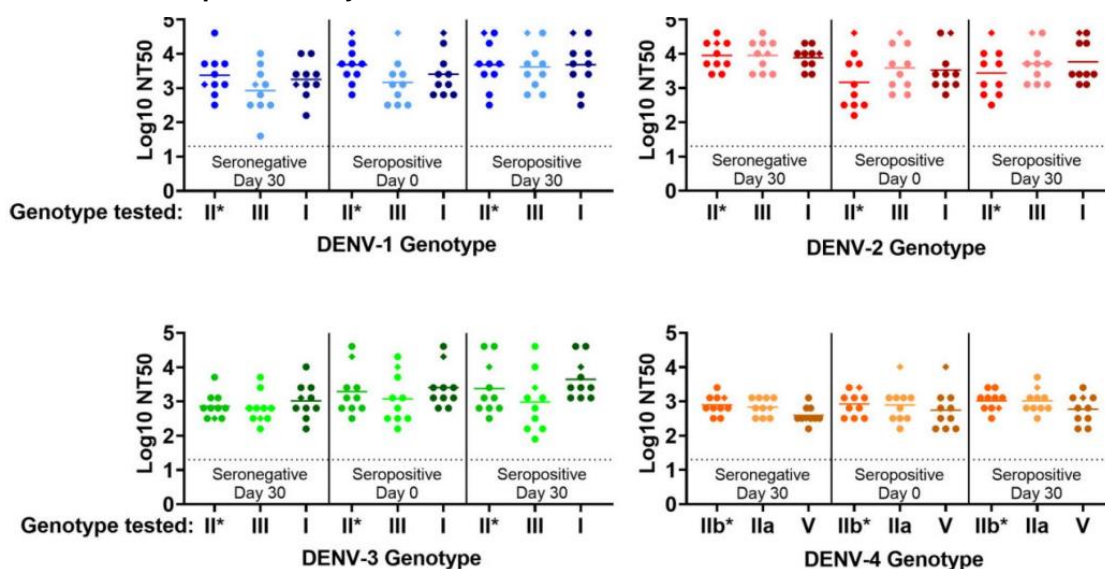


Fonte: Michlmayr et al. (2021) (230) (i) percentual média das respostas de CMBs específicas para cada sorotipo e de reação cruzada no Dia 30 e Dia 180 após vacinação; (ii) percentual médio de CMBs específicos para cada sorotipo (DENV-1 a DENV-4) no Dia 30 e Dia 180 após vacinação. CMB, células B de memória.

Foi investigado também impacto da infecção prévia na diversidade da resposta de anticorpos neutralizantes, em um estudo conduzido por Raju e colaboradores (231). Os autores desenvolveram um algoritmo computacional para avaliar os tipos de anticorpos induzidos em resposta à vacinação com a TAK-003 (231). Os resultados indicam que a TAK-003 induz resposta de anticorpos neutralizantes para todos os sorotipos de forma similar, em pacientes soronegativos prévios. Em pessoas soropositivas, em contrapartida, os achados sugerem que pré-vacinação os repertórios de anticorpos DENV-específicos seja menos similar (entre diferentes sorotipos), divergindo ainda mais após a vacinação. Embora os sorotipos de infecção prévia sejam desconhecidos, a diversidade de infecções prévias pelo DENV pode justificar a variabilidade nas respostas. De maneira geral, os resultados indicam que uma infecção prévia pela dengue pode melhorar a resposta imune a uma vacinação subsequente, de modo que a infecção prévia sirva como um estímulo primário para respostas de anticorpos neutralizantes DENV-específicos à vacinação. No estudo TIDES, a maioria dos participantes eram soropositivos prévios (72,2% no grupo TAK-003 e 72,7% no grupo placebo). Embora a eficácia tenha sido observada independente do estado imunológico prévio, a eficácia vacinal foi ligeiramente maior em indivíduos soropositivos prévios. Estes achados, contextualizados ao estudo de Raju e colaboradores, indicam que a diversidade de especificidade dos anticorpos neutralizantes, e não a magnitude da especificidade, seja um aspecto importante da resposta protetora causada pela TAK-003.

Devido à importância da eficácia vacinal contra diversas cepas de DENV, a capacidade de proteção da TAK-003 contra os diversos genótipos de cada cepa tem sido objeto de estudo. Nesse sentido, é avaliada a amplitude da resposta de anticorpos neutralizantes induzida pela TAK-003. DeMaso e colaboradores conduziram um teste de microneutralização (MNT) contra um painel de cepas geneticamente diversas do DENV, representativas de genótipos históricos (1956 – 2007) isolados na Ásia e na América Latina. As amostras foram coletadas pré- e pós 30 dias de vacinação de participantes soronegativos prévios (N=10) e soropositivos prévios (N=10), de 21 a 45 anos de idade, que receberam uma dose única da TAK-003 (N=2) ou uma alta dose da TAK-003 (N=18) no estudo DEN-205 previamente descrito. Foram observadas neutralizações comparáveis entre os diversos genótipos do DENV-1 a DENV-4, indicando que a vacina induz respostas a anticorpos neutralizantes contra uma grande amplitude de genótipos do DENV, tanto em soropositivos quanto em soronegativo, o que pode contribuir para a efetividade da TAK-003 contra as diversas cepas que co-circulam globalmente.

Figura 43. Anticorpos neutralizantes contra cepas homólogas e diversos genótipos dos DENV1-4 em soro pós-vacinação com TAK-003

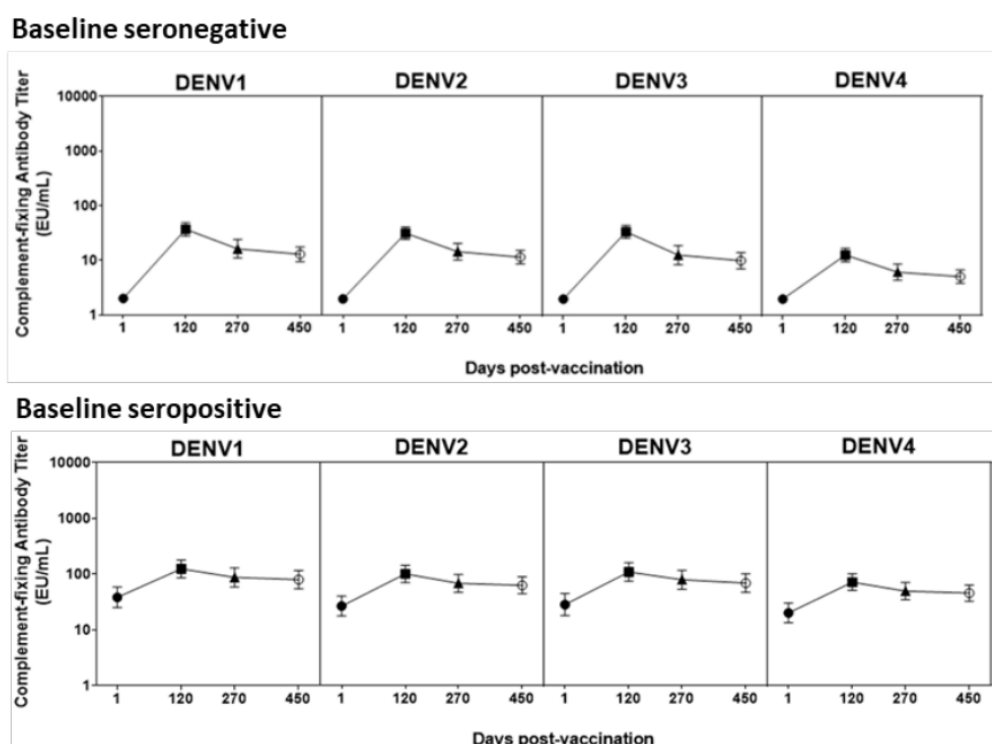


Fonte: DeMaso e colaboradores (2022). (1) símbolos indicam vacinação com uma única dose alta da TAK-03 (N=18; ●) ou TAK-003 (N=2; ◆). Titulações definidas como diluição no soro resultando em uma redução de 50% comparado ao controle viral apenas (NT₅₀). Dados truncados no limite de detecção de MNT ($\log_{10}$ NT₅₀ = 1.3). P-valores calculados por análise de variância de uma via com método de Sidak para múltiplas comparações. Titulações neutralizantes contra genótipos não-vacinais foram comparadas com as cepas homólogas da vacina dentro de cada grupo sérico (naïve Dia 30, pré-imune Dia 0, pré-imune Dia 30) e entre grupos séricos (naïve dia 30 vs. pré-imune Dia 30, pré-imune Dia 0 vs. pré-imune Dia 30). Não foram observadas diferenças significativas no NT₅₀ em quaisquer comparações. *Cepas TAK003-1, -2, -3 ou -4 homólogas (parentais); DENV, vírus da dengue; MNT, teste de microneutralização, NT₅₀, diluição sérica resultando em redução de 50% comparado ao controle com vírus apenas; TAK003, vacina tetravalente contra a dengue (QDenga®).

Anticorpos de fixação de complemento

O sistema complemento é um braço da resposta imunológica inata que melhora a funcionalidade dos anticorpos, contribuindo no clearance dos patógenos. Anticorpos capazes de fixar e ativar o sistema complemento são efetivos na inativação e clearance de vírus envelopados. Para avaliar a capacidade da TAK-003 de induzir anticorpos de fixação de complemento, foram avaliadas amostras pós-vacinação com TAK-003 em indivíduos soronegativos (N=48) e soropositivos (N=48) participantes do estudo TIDES (DEN-301). As análises demonstram que TAK-003 induz anticorpos de fixação de complemento contra todos os sorotipos DENV, que persiste por pelo menos 450 dias após vacinação (Figura 44). Em soronegativos prévios, a TAK-003 aumentou a titulação de anticorpos de fixação de complemento a todos os quatro DENV, atingindo um pico no Dia 120 (30 dias após a segunda dose) e persistindo até o Dia 450. As titulações foram similares para os DENV-1, DENV-2 e DENV-3, sendo ligeiramente inferior para o DENV-4. Em soropositivos prévios, estes anticorpos foram comparativamente maiores para todos os sorotipos DENV pré-vacinação, provavelmente devido a exposição prévia a dengue. O padrão de resposta no geral foi similar dentre os diferentes sorotipos DENV para soronegativos e soropositivos. A correlação observada entre a capacidade de ligação total dos IgG do DENV e anticorpos de fixação de complemento sugerem que a ligação total de IgG produzida na resposta à TAK-003 possa incluir anticorpos com atividade funcional de fixação de complemento.

Figura 44. Anticorpos de fixação de complemento induzidos pela TAK-003 em soronegativos e soropositivos no estudo TIDES (DEN-301)

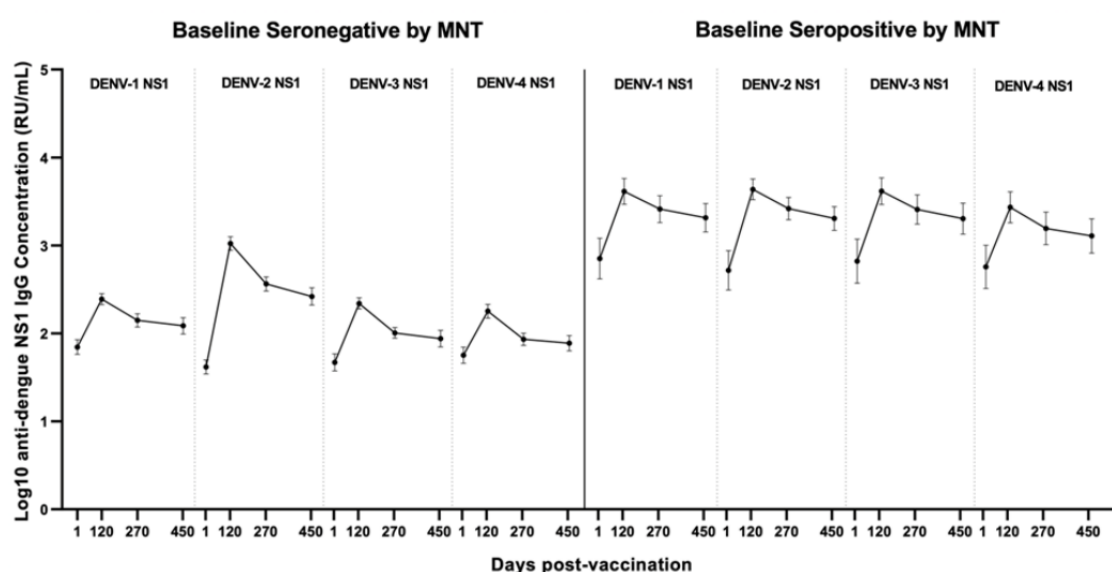


Amostras séricas sequenciais dos Dias 1, 120, 270 e 450 de indivíduos soronegativos (N=48) e soropositivos (N=48) que receberam TAK-003 no estudo DEN-301, testada para produção cinética de anticorpos anti-dengue de fixação de complemento após duas doses da vacina no Dia 1 e Dia 90.

Resposta imunológica a proteínas não-estruturais

Proteínas não-estruturais conservadas da dengue estão incluídas no desenho da vacina TAK-003, podendo ser importantes para indução de respostas humorais e mediadas por célula. NS1 é uma toxina viral que participa da replicação viral e do processo de evasão imune. Durante a replicação do vírus da dengue, NS1 é secretada das células infectadas e circulam no sangue do hospedeiro. NS1 exerce papel no aumento da permeabilidade endotelial, que leva a extravasamento plasmático na dengue grave. Infecções naturais pelo DENV induzem anticorpos específicos para NS1, que podem proteger contra extravasamento plasmático. Anticorpos para epítomos específicos da NS1 foram observados em níveis significativamente inferiores em pacientes com dengue grave comparado a pacientes com dengue menos grave. Além disso, estudos in vivo em modelos animais demonstraram que a vacinação com NS1 isolada é capaz de proteger camundongos contra extravasamento vascular letal. Respostas IgG específicas para NS1 contra a NS1 de DENV-1, DENV-2, DENV-4 e DENV-4 foram avaliadas em amostras de indivíduos vacinados com a TAK-003 no estudo TIDES (86). O ápice da resposta de IgG anti-NS1 foi alcançado no Dia 120 pós-vacinação em pacientes soronegativos (N=48) e soropositivos (N=48). As médias geométricas de titulação permaneceram altas até o Dia 450. Em soronegativos, os níveis de IgG NS1 DENV-2 foram maiores que o nível de IgG NS1 de reação cruzada a outros sorotipos, resultado esperado devido ao backbone de DENV-2 da vacina TAK-003. Em soropositivos, as respostas IgG anti-NS1 foram similares dentre todos os sorotipos. De maneira geral, a média de resposta IgG anti-NS1 foi maior em soropositivos comparado a soronegativos, provavelmente devido a exposição prévia da dengue. Estes achados são consistentes com investigação prévia de amostras no estudo DEN-203 (fase II), que observou anticorpos NS1 induzidos pela TAK-003 sendo protetores contra hiperpermeabilidade mediada por NS1 in vitro. Em conjunto, estes dados indicam que as respostas de anticorpos específicos para NS1 induzidas pela TAK-003 têm potencial para contribuir para a proteção contra manifestações graves da dengue (86).

Figura 45. Relação entre as respostas imunológicas específicas e de reação cruzada de DENV-2, NS1 e IgG a todos os sorotipos DENV



6.2.7.3. Imunidade mediada por célula (CMI)

A contribuição das respostas imunes celulares para proteção contra doenças virais está bem estabelecida, e estudos têm apoiado um papel para CMI na proteção contra infecção ou doença por DENV. Os mecanismos de proteção mediados por células T CD8⁺ incluem citotoxicidade direta e efeitos indiretos através da produção de citocinas (232). As células T auxiliares CD4⁺ também contribuem para o controle de infecções virais ao apoiar a ativação de células B, mudança de classe de anticorpos e maturação de afinidade (233). Além disso, citocinas produzidas por CD4 ativado + As células T auxiliares afetam os receptores de células T CD8⁺ e a memória imunológica, influenciam a produção de citocinas inflamatórias e antivirais e a citotoxicidade direta de células infectadas por vírus (234,235). Análises CMI conduzidas usando amostras dos estudos DEN-205, DEN-204 e DEN-313 demonstraram que TAK-003 provoca respostas imunes celulares em adultos, adolescentes e crianças; respostas às proteínas não estruturais do DENV-2; e respostas cruzadas contra as proteínas não estruturais de DENV-1, -3 e -4. As proteínas mais frequentemente reconhecidas foram NS1, NS3, NS5 e prM/E. A magnitude das respostas para DENV-2 foi maior do que para os outros três sorotipos de DENV. Respostas semelhantes foram observadas em todas as avaliações de CMI em indivíduos soropositivos e soronegativos prévios (233).

Segurança

O programa de desenvolvimento clínico permitiu uma análise completa e detalhada do perfil de segurança da TAK-003, incluindo indivíduos de 1,5 a 60 anos de idade, com vigilância de dados de segurança até 54 meses após a segunda dose da vacina no estudo DEN-301.

6.2.8. Resultados de segurança do DEN-301

No estudo pivotal, baixas taxas de eventos adversos graves relacionados à vacina foram observados, além das baixas taxas de descontinuação ao tratamento, em 54 meses após a segunda dose da vacina. No geral, 6,7% dos participantes que receberam a TAK-003 e 5,2% dos que receberam placebo apresentaram eventos adversos sistêmicos ou locais dentro de 30 minutos da vacinação, que foram predominantemente leves e se resolveram em 1 a 3 dias (eventos adversos locais) ou 3 a 4 dias (eventos adversos sistêmicos).

Eventos adversos (EAs) solicitados e não-solicitados até 28 dias após cada dose da vacina foram registrados em uma amostra aleatoriamente selecionada de participantes (base de dados que forneceu dados para imunogenicidade). EAs graves (EAGs), óbitos, EAs causando descontinuação da vacina e/ou desistência do estudo, e qualquer caso de doença febril ou suspeita clínica de dengue foram registrados para todos os participantes (Tabela 18 e Tabela 19). Nos 18 primeiros meses após segunda dose, EAS não-solicitados foram relatados em taxas similares entre ambos grupos (18,3% vs. 18,7%). Dados de vigilância de longo prazo (54 meses no DEN-301 e 48 meses no DEN-204) após duas doses da vacina não identificaram aumento no risco de formas graves da dengue. Também não foram observados diferença na frequência ou gravidade dos EAs entre soropositivos e soronegativos, sem sinais de segurança identificados até 54 meses após a segunda dose da TAK-003 (236).

Tabela 18. Visão geral de eventos adversos graves dentro de 12 meses após segunda dose

Número (%) de pacientes com EAGs	Placebo (n=6.687)	TAK-003 (n=13.380)
EAGs (qualquer)	255 (3,8%)	409 (3,1%)
EAGs (relacionados)**	4 (<0,1%)	1 (<0,1%)
EAGs causando descontinuação	8 (0,1%)	18 (0,1%)
Óbitos	1 (<0,1%)	4 (<0,1%)
Relacionado a vacina ou placebo	0	0

Fonte: Biswal (2019). **A determinação da relação entre evento adverso e vacina (ou placebo) foi realizada pelo investigador. EAGs, eventos adversos graves.

Tabela 19. Visão geral de EAs dentro de 7, 14 ou 28 dias após qualquer dose

Número (%) de pacientes com EAs	Placebo (n=1.329)	TAK-003 (n=2.663)
Eas não-solicitados – todos (dentro de 28d)	249/1329 (18,7%)	487/2663 (18,3%)
Relacionados**	18/1329 (1,4%)	23/2663 (0,9%)
EAs sistêmicos solicitados (dentro de 14d) †	501/1317 (38,0%)	1107/2635 (42,0%)
Relacionados **†	18/1317 (1,4%)	23/2635 (0,9%)
EAs locais solicitados (dentro de 7d) ‡	338/1317 (25,7%)	967/2633 (36,7%)

Fonte: Biswal e colaboradores (2019). ** A determinação da relação entre evento adverso e vacina (ou placebo) foi realizada pelo investigador. EAGs, eventos adversos graves. † Apenas participantes com dados disponíveis foram incluídos na análise. ‡ Todas as reações de local da injeção (solicitadas) foram consideradas relacionadas à vacina ou placebo. EAs, eventos adversos.

Eventos adversos ocorrendo para além dos 18 meses após a segunda dose da vacina foram registrados apenas se considerados relacionados à vacina ou relevantes pelo investigador. Entre 18 e 36 meses após a segunda dose, não foram identificadas diferenças clinicamente importantes entre os grupos. Nenhum evento adverso grave foi relacionado à TAK-003 e não foi observada diferença na frequência ou gravidade dos EAs entre soropositivos e soronegativos na linha de base que receberam TAK-003. Além disso, não foram notados sinais importantes de segurança até 36 meses após a segunda dose da TAK-003. A viremia relacionada à vacina foi observada após vacinação no estudo DEN-301 como parte da avaliação rotineira de doença febril dentro de 30 dias após a vacinação. A viremia relacionada a vacina foi predominantemente observada após a primeira dose da vacina.

Tabela 20. Visão geral dos EAGs de 18 meses a 36 meses após segunda dose

Número (%) de EAGs	Placebo (n=6.687)	TAK-003 (n=13.380)	Total (n=20.071)
EAGs – qualquer	234 (3,5%)	386 (2,9%)	620 (3,1%)
Soronegativos	58/1.832 (3,2%)	106/3.714 (2,9%)	164/5.547 (3,0%)
Soropositivos	176/4.854 (3,6%)	280/9.663 (2,9%)	456/14.520 (3,1%)
AEs – relacionados	0	0	0
Descontinuação/perdas	2 (<0,1%)	5 (<0,1%)	7 (<0,1%)
Óbitos	0	0	0
Relacionados**	2 (<0,1%)	5 (<0,1%)	7 (<0,1%)

Fonte: Rivera (2021). ** avaliado pelo investigador. EAGs, eventos adversos graves.

Tabela 21. Eventos adversos graves mais frequentes (18 a 36 meses após segunda dose)

Número (%) de EAGs	Placebo (n=6.687)	TAK-003 (n=13.380)	Total (n=20.071)
Eventos adversos graves – mais frequentes*			
Febre da dengue	56 (0,8%)	47 (0,4%)	103 (0,5%)
Aprendicite	13 (0,2%)	34 (0,3%)	47 (0,2%)
Infecção viral	16 (0,2%)	14 (0,1%)	30 (0,1%)
Infecção do trato urinário	12 (0,2%)	13 (<0,1%)	25 (0,1%)
Pneumonia	7 (0,1%)	16 (0,1%)	23 (0,1%)
Gastroenterite	8 (0,1%)	14 (0,1%)	22 (0,1%)
Influenza	9 (0,1%)	12 (<0,1%)	21 (0,1%)
Febre hemorrágica da dengue	9 (0,1%)	9 (<0,1%)	18 (<0,1%)

*relatado por pelo menos 0,1% dos participantes em qualquer grupo. EAGs, eventos adversos graves.

No acompanhamento de longo prazo entre 22 e 57 meses após a primeira dose da vacina, as taxas de EAGs foram similares entre placebo e TAK-003, independente do estado imunológico prévio. Uma visão geral dos EAGs de acordo com estado imunológico ao início do estudo é apresentada na Tabela 22, com EAGs categorizados em maiores detalhes na Tabela 23 e Tabela 24 de acordo com estado imunológico prévio.

Tabela 22. Visão geral dos EAGs entre os meses 22 e 57 após primeira dose

		Placebo, n (%)	TAK-003, n (%)
Soronegativos		1.832	3.714
	Qualquer	105 (5,7%)	183 (4,9%)
	Leve	13 (0,7%)	33 (0,9%)
	Moderado	75 (4,1%)	131 (3,5%)
	Grave	17 (0,9%)	19 (0,5%)
	Relacionado a vacina ou placebo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Relacionado ao estudo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Levando a descontinuação	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
	Mortes	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Soropositivos		4.854	9.663
	Qualquer	291 (6,0%)	481 (5,0%)
	Leve	29 (0,6%)	69 (0,7%)
	Moderado	225 (4,6%)	357 (3,7%)
	Grave	37 (0,8%)	55 (0,6%)
	Relacionado a vacina ou placebo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Relacionado ao estudo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Levando a descontinuação	5 (0,1%)	9 (<0,1%)
	Mortes	5 (0,1%)	9 (<0,1%)

Tabela 23. Número de participantes soronegativos com EAGs

	Placebo, n (%) (n=1,832)	TAK-003, n (%) (n=3,714)	Total, n (%) (n=5,547)
Qualquer EAG	105 (5.7)	183 (4.9)	288 (5.2)
Doenças hematológicas e linfáticas	3 (0.2)	4 (0.1)	7 (0.1)
Doenças cardíacas	-	-	2 (<0.1)*
Distúrbios oculares	-	-	1 (<0.1)*
Doenças gastrointestinais	5 (0.3)	8 (0.2)	13 (0.2)
Distúrbios gerais e local de administração	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Infecções	80 (4.4)	121 (3.3)	201 (3.6)
Injúria, envenenamento, e complicações	9 (0.5)	25 (0.7)	34 (0.6)
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	3 (0.2)	3 (<0.1)	6 (0.1)

Distúrbios musculoesqueléticos	-	-	2 (<0.1)*
Neoplasias benignas, malignas ou não-especificadas	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Distúrbios do sistema nervoso	6 (0.3)	6 (0.2)	12 (0.2)
Gestação, puerpério e condições perinatais	1 (<0.1)	7 (0.2)	8 (0.1)
Distúrbios psiquiátricos	1 (<0.1)	5 (0.1)	6 (0.1)
Distúrbios renais ou urinários	-	-	4 (<0.1)*
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama	-	-	1 (<0.1)*
Distúrbios respiratórios, torácicos ou do mediastino	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)
Distúrbios da pele ou tecido subcutâneo	-	-	2 (<0.1)*
Distúrbios vasculares	-	-	2 (<0.1)*

Tabela 24. Número de participantes soropositivos com EAGs

	Placebo, n (%) (n=4,854)	TAK-003, n (%) (n=9,663)	Total, n (%) (n=14,520)
Qualquer evento adverso grave	291 (6.0)	481 (5.0)	772 (5.3)
Distúrbios hematológicos e linfáticos	6 (0.1)	5 (<0.1)	11 (<0.1)
Doenças cardíacas	-	-	1 (<0.1)*
Distúrbios genéticos ou congênitos	1 (<0.1)	5 (<0.1)	6 (<0.1)
Distúrbios oculares	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
Distúrbios gastrointestinais	16 (0.3)	23 (0.2)	39 (0.3)
Distúrbios gerais ou no local de administração	4 (<0.1)	3 (<0.1)	7 (<0.1)
Distúrbios hepatobiliares	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Distúrbios do sistema imune	4 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (<0.1)
Infecções	190 (3.9)	300 (3.1)	490 (3.4)
Complicações de procedimentos, injúria ou envenenamento	38 (0.8)	78 (0.8)	116 (0.8)
Investigações	-	-	1 (<0.1)*
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	4 (<0.1)	7 (<0.1)	11 (<0.1)

Distúrbios musculoesqueléticos	5 (0.1)	3 (<0.1)	8 (<0.1)
Neoplasias benignas, malignas ou não-especificadas	4 (<0.1)	3 (<0.1)	7 (<0.1)
Distúrbios do sistema nervoso	10 (0.2)	17 (0.2)	27 (0.2)
Gestação, puerpério e condições perinatais	21 (0.4)	34 (0.4)	55 (0.4)
Distúrbios psiquiátricos	8 (0.2)	21 (0.2)	29 (0.2)
Distúrbios renais e urinários	3 (<0.1)	10 (0.1)	13 (<0.1)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama	2 (<0.1)	3 (<0.1)	5 (<0.1)
Distúrbios respiratórios, torácicos ou do mediastino	6 (0.1)	8 (<0.1)	14 (<0.1)
Distúrbios da pele ou tecido subcutâneo	1 (<0.1)	4 (<0.1)	5 (<0.1)
Social circumstances	-	-	2 (<0.1)*
Distúrbios vasculares	4 (<0.1)	3 (<0.1)	7 (<0.1)

6.2.9. Dados integrados de segurança da TAK-003

A segurança do TAK-003 foi avaliada em conformidade com as diretrizes da OMS para a avaliação clínica de vacinas (237–240) e de vacinas contra a dengue (33,74), o documento de orientação da FDA dos EUA sobre os princípios gerais para o desenvolvimento de vacinas destinadas a proteger contra doenças infecciosas a nível mundial (241,242), a diretriz do EMA sobre a avaliação clínica de novas vacinas (243–246) e considerando o seu projeto de revisão (247), e a diretriz do EMA sobre a qualidade, os aspectos não clínicos e clínicos das vacinas vivas recombinantes vetoriais virais (248).

Foi realizada uma análise integrada dos dados relativos a pessoas saudáveis com idades entre 4 e 60 anos de dois estudos clínicos de Fase 2 e três de Fase 3, em regime duplo-cego e controlados por placebo, sobre o TAK-003 (TAK-003, n=14.627; placebo, n=7.167). A avaliação da segurança incluiu análises de reatogenicidade pós-aplicação, eventos adversos não solicitados (EAs), EAs graves (EAGs) e mortes. Foram realizadas análises de subgrupos por faixa etária, estado sorológico prévio e género. Os resultados foram publicados como parte do compromisso da Takeda com a transparência dos dados (219).

Esta análise conjunta ajudou a melhorar a precisão das incidências estimadas de EAs para a população-alvo proposta de indivíduos com idades entre 4 e 60 anos e facilitou a avaliação da segurança em vários subgrupos dentro desta população-alvo, tais como as diferentes faixas etárias e o estado sorológico prévio da dengue.

Os EAs locais e sistémicos mais comuns foram a dor no local da aplicação (43% para a TAK-003 e 26% para o placebo) e a dor de cabeça (34% e 30%, respetivamente). Os EAs no local da aplicação foram, na sua maioria, leves e resolveram-se em 1-3 dias. Os EAs não espontâneos e os EAs que levaram à descontinuação ocorreram com frequência semelhante em ambos os grupos, enquanto os EAGs foram menores para os que receberam TAK-003 (6% vs 8% para o placebo) – ver Tabela 25. Quatro dos cinco EAGs relacionados com a vacina (que incluíram hipersensibilidade, febre de dengue e FHD) ocorreram no grupo do placebo. Nenhuma morte foi considerada relacionada com a vacina.

Tabela 25. EAGs, por termo preferido, relatados por ≥0,1% dos que receberam TAK-003 ou placebo, com idades entre 4 e 60 anos, após qualquer dose de vacina (pool de segurança de ensaios controlados por placebo, conjunto de segurança)

	TAK-003 (n=14,627; FT, 43,066.7 PY)		Placebo (n=7,167; FT, 21,647.2 PY)	
	Participantes com EA, n(%)	Taxa de eventos adversos ajustada ao seguimento	Participantes com EA, n(%)	Taxa de eventos adversos ajustada ao seguimento
Qualquer EAG	908 (6.21)	2.72	542 (7.56)	3.28

Apendicite	78 (0.53)	0.18	34 (0.47)	0.16
Febre da dengue (a)	68 (0.46)	0.16	117 (1.63)	0.55
Gastroenterite	48 (0.33)	0.12	18 (0.25)	0.08
Infecção viral	39 (0.27)	0.09	39 (0.54)	0.18
Pneumonia	32 (0.22)	0.07	23 (0.32)	0.11
Influenza	31 (0.21)	0.07	20 (0.28)	0.10
Infecção do trato urinário	27 (0.18)	0.07	18 (0.25)	0.09
Celulite	22 (0.15)	0.05	6 (0.08)	0.03
Asma	19 (0.13)	0.05	5 (0.07)	0.02
Fratura do úmero	16 (0.11)	0.04	5 (0.07)	0.02
Infeção do trato respiratório inferior	16 (0.11)	0.04	6 (0.08)	0.03
Linfadenite	15 (0.10)	0.03	1 (0.01)	<0.01
Mordedura de animal	14 (0.10)	0.03	6 (0.08)	0.03
Febre hemorrágica da dengue	14 (0.10)	0.03	34 (0.47)	0.16
Fratura do antebraço	14 (0.10)	0.03	4 (0.06)	0.02
Acidente de trânsito	14 (0.10)	0.03	1 (0.01)	<0.01
Fratura do rádio	12 (0.08)	0.03	9 (0.13)	0.04
Infeção do trato respiratório superior	7 (0.05)	0.02	10 (0.14)	0.05
Qualquer EAG relacionado com a vacina (b)	1 (<0.01)	1 (<0.01)	4 (0.06)	0.02

(a) Eventos baseados em relatos de investigadores, não necessariamente confirmados virologicamente. Um participante teve suspeita de dengue, considerada atribuível ao TAK-003; no entanto, não havia nenhuma amostra de sangue de doença febril disponível para testar a viremia da vacina porque o participante estava afebril.

(b) O investigador do ensaio determinou se um EA estava relacionado com a administração da vacina.

Fonte: Patel et al. 2023.

Abbreviations: EA, evento adverso; FT, total follow-up time; FTAR, FT-adjusted AE rate (EAs por 100 PY); PY, person-years; EAGs, evento adverso grave; TAK-003, vacina tetravalente contra a dengue (viva, atenuada).

6.3. Avaliação de risco de viés

A validade interna dos principais estudos incluídos foi avaliada de acordo com o instrumento de risco de viés RoB 2. De maneira geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés global. O estudo pivotal apresentou baixo risco de viés para todos os domínios avaliados. A descrição adequada do cegamento e sigilo de alocação, confirmada pela similaridade entre grupos na linha de base, não

sugere risco de viés em relação ao primeiro domínio para todos os desfechos. Pela presença de cegamento e ausência de razão plausível para quebra deste mecanismo ao longo do estudo, não foi identificado razão para suspeitar de viés por desvio das intervenções pretendidas. O baixo número de dados perdidos, seja por perda de acompanhamento ou desistências, em proporção similar entre grupos, não sugere preocupação em relação a viés por dados faltantes. A presença de cegamento e a aplicação isonômica do sistema de vigilância ativa e critérios idênticos para adjudicação de casos para ambos grupos não abre margem para viés na aferição do desfecho. Por fim, o fato de todas as análises principais terem sido previamente estabelecidas em protocolo publicamente pré-registrado não sugere preocupação em relação a viés na seleção do resultado relatado.

Tabela 26. Sumário da avaliação de risco de viés (instrumento RoB 2)

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	G
TIDES (DEN-301)	Imunogenicidade	●	●	●	●	●	●
	Dengue virologicamente comprovada (DVC)	●	●	●	●	●	●
	Hospitalização por DVC*	●	●	●	●	●	●
	Dengue grave (CADC)	●	●	●	●	●	●
	Febre hemorrágica da dengue (OMS 1997)	●	●	●	●	●	●
	Eventos adversos	●	●	●	●	●	●
LeFevre 2023	Imunogenicidade	●	●	●	●	●	●
Tricou 2023 (DEN-305)	Imunogenicidade	●	●	●	●	●	●
Tricou 2023 (DEN-314)	Imunogenicidade	●	●	●	●	●	●
Tricou 2020 (DEN-204)	Imunogenicidade	●	●	●	●	●	●
	Eficácia vacinal	●	●	●	●	●	●

Notas: D1, viés no processo de aleatorização; D2, viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição do desfecho; D5, viés na seleção do resultado relatado; G, risco de viés global.

* para este desfecho, os resultados globais foram considerados como baixo risco de viés. Os resultados no subgrupo soronegativo infectado por DENV-3, após análise de sensibilidade excluindo dados do Sri Lanka, foram considerados como baixo risco de viés para o domínio 4, enquanto a inclusão do estudo gera alto risco de viés no subgrupo soronegativo DENV-3 devido às inconsistências na indicação de admissão hospitalar neste centro.

6.4. Avaliação da qualidade de evidência (GRADE)

Tabela 27. Tabela de Sumário dos Achados (GRADE)

Quadro: TAK-003 comparado a placebo para prevenção da dengue e suas consequências clínicas						
População: população geral Contexto: ambulatorial Intervenção: QDENGAR [®] (TAK-003) Comparação: placebo						
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Eficácia vacinal (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Risco sem TAK-003	Risco com TAK-003			
†12 meses e ‡18 meses após a segunda dose da vacina ^α						
Dengue virologicamente comprovada (DVC) †	19.016 (1)	149/6316 (2,4%)	61/12.700 (0,5%)	80,2% (73,3 – 85,3)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	TAK-003 resulta em grande redução na incidência de DVC
Hospitalização por DVC‡	19.016 (1)	66/6316 (1,0%)	13/12.700 (0,1%)	90,4% (82,6 – 94,7)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	TAK-003 resulta em grande redução na incidência de hospitalização por DVC
‡18 meses após segunda dose da vacina ^α						
Dengue grave (CACD) ‡	19.016 (1)	1/6316 (<0,1%)	2/12.700 (<0,1%)	Não estimável	⊕○○○ MUITO BAIXA ^b	A evidência é muito incerta sobre o efeito da TAK-003 para redução na incidência de dengue grave
Febre hemorrágica da dengue (OMS 1997) ‡	19.016 (1)	7/6316 (0,1%)	2/12.700 (<0,1%)	85,9% (31,9 – 97,1)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	TAK-003 provavelmente resulta em grande redução na incidência de FHD
54 meses após segunda dose da vacina ^β						
Dengue virologicamente comprovada (DVC)	20.067 (1)	547/6.687 (8,2%)	442/13.380 (3,3%)	61,2% (56,0 – 65,8)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	TAK-003 resulta em grande redução na incidência de DVC
Hospitalização por DVC	20.067 (1)	142/6.687 (2,1%)	46/13.380 (0,3%)	84,1% (77,8 – 88,6)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	TAK-003 resulta em grande redução na incidência de hospitalização por DVC
54 meses após segunda dose da vacina ^β						
Dengue grave (CACD)	20.063 (1)	5/6.686 (<0,1%)	3/13.377 (<0,1%)	70,2% (-24,7 – 92,9)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^b	A evidência é muito incerta sobre o efeito da TAK-003 para redução na incidência de dengue grave
Febre hemorrágica da dengue (OMS 1997)	20.063 (1)	15/6.686 (0,22%)	9/13.377 (<0,1%)	70,0% (31,5 – 86,9)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	TAK-003 provavelmente resulta em grande redução na incidência de FHD
Abreviações: VE, eficácia vacinal; IC, intervalo de confiança; CACD, Comitê de Adjudicação de Casos de Dengue; DVC, dengue virologicamente comprovada; FHD, febre hemorrágica da dengue.						
Classificação da certeza na evidência de acordo com GRADE Working Group Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada						
Justificativa para rebaixamento da evidência: ^a Confiança na evidência não foi graduada para baixo. ^b Confiança na evidência foi graduada para baixo em três níveis por imprecisão muito grave (número de eventos não é suficiente para estimar o efeito da intervenção). ^c Confiança na evidencia graduada para baixo em um nível por imprecisão (amplo intervalo de confiança, embora o limite inferior seja compatível com efeito clinicamente relevante [VE: 31,9%], uma perspectiva conservadora foi adotada no julgamento da imprecisão pelo baixo número de eventos observados).						
Referências: ^α Biswal 2019; Biswal 2020. ^β Rivera 2022.						

7. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.1. Objetivo do modelo

O objetivo desta análise de custo-efetividade (ACE) foi estimar os benefícios clínicos e os custos associados a prevenção da dengue com QDENGGA® em coortes específicas de indivíduos dentro da faixa etária de 4 a 60 anos de idade, independentemente do estado sorológico prévio, em comparação com a ausência de vacinação.

Entende-se que a ACE é o tipo de análise econômica adequada para avaliar o uso de QDENGGA® considerando as evidências científicas descritas na Seção 6, que confirmam os benefícios clínicos em termos de eficácia e segurança da nova tecnologia frente a ausência de vacinação.

Além disso, de acordo com o guia para padronização de avaliações econômicas de programas de imunização da OMS, a ACE é o tipo de análise preferencial, realizada a partir da perspectiva da sociedade. A ACE apresenta o benefício clínico a partir de uma medida genérica de utilidade de saúde (como QALYs, do inglês Quality Adjusted Life Years – Anos de Vida Ajustador por Qualidade) dentro de um orçamento fixo do sistema de saúde, para facilitar comparações entre tecnologias em saúde (249).

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (250). Para a análise foi desenvolvido um modelo em R (versão 4.1.1), com interface em planilha eletrônica em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O BERT (do inglês, Basic Excel-R Toolkit) (versão 2.4.4) foi usado para implementar o link entre Excel e R.

7.2. Modelagem da dengue e uma visão geral do modelo de dengue da Takeda

Vários estudos epidemiológicos e econômicos avaliaram o impacto da dengue e de medidas preventivas em uma população (251–263). Esses estudos usaram uma abordagem de modelagem epidemiológica dinâmica ou estática para considerar a transmissão da doença entre o vetor e os seres humanos, dependendo da força de infecção (FOI, do inglês: Force of Infection) específica da dengue (252,256,264).

Os modelos de transmissão dinâmica são comumente usados para a modelagem de doenças infecciosas e do impacto da vacinação, pois permitem a simulação de variações tempo-dependentes na FOI, bem como os efeitos indiretos gerados por uma estratégia de vacinação. No entanto, os modelos dinâmicos geralmente são complexos e exigem muita capacidade de processamento.

Como alternativa, os modelos estáticos exigem menos dados e são mais rápidos e fáceis de usar, porém, são menos adequados para a modelagem de doenças infecciosas em razão de suas premissas básicas; ao contrário dos modelos dinâmicos, em que a força (probabilidade) de infecção em um determinado momento depende do número de indivíduos infectados, os modelos estáticos pressupõem que a probabilidade de infecção é constante (estática) ao longo do tempo. A ausência de uma ligação entre a probabilidade de infecção e o número de indivíduos atualmente infectados torna impossível capturar o impacto da vacinação na circulação do patógeno na população e, portanto, os efeitos indiretos que podem ser gerados por uma estratégia de vacinação de interesse.

Para combinar as vantagens de ambos os modelos, dinâmico e estático, foi desenvolvido um modelo híbrido, *dyna-static*, do inglês dynamic-static. Esse modelo permite a avaliação do impacto da vacinação com a QDENG sobre a carga epidemiológica, econômica e de qualidade de vida (QV) da dengue no Brasil, ao mesmo tempo em que captura o efeito da proteção direta e indireta e é suficientemente acessível a especialistas que não são especialistas em modelagem especificamente. O modelo também permite estimar a custo-efetividade das estratégias de vacinação selecionadas em comparação com a ausência de vacinação, calcular o limiar de preço para dominância (ou seja, maior efeito incremental a um custo menor) e custo-efetividade e realizar análises de sensibilidade.

O objetivo do desenvolvimento do modelo *dyna-static* foi fornecer um modelo fácil de usar que funcione no programa Excel e possa ser avaliado por diversos especialistas em dengue, epidemiologia e doenças infecciosas, e não apenas por especialistas em modelagem. O modelo *dyna-static* é uma alternativa viável para os objetivos de modelagem, pois supera as limitações de um modelo estático clássico e, ao mesmo tempo, é mais fácil e rápido de usar e interpretar do que um modelo dinâmico. A Takeda está finalizando o desenvolvimento de um modelo dinâmico sob a perspectiva brasileira, que será concluído em 2023. Os modelos possuem parâmetros semelhantes e comparáveis, de forma a fornecer uma fonte para a validação do modelo *dyna-static*.

Uma comparação dos modelos dinâmico (um modelo dinâmico clássico) e *dyna-static* da Takeda é apresentada na Tabela 28.

Tabela 28. Comparação entre o modelo dinâmico e *dyna-static* da Takeda

Característica	Modelo Dinâmico	Modelo <i>Dyna-static</i>
Tipo de modelo		
Tipo de modelo	Modelo compartimental determinístico de transmissão dinâmica	Modelo estático de Markov com um componente dinâmico
População		
Populações modeladas	Populações de hospedeiros e vetores	População de hospedeiros
Processo de infecção		

Prob./Força de infecção (ausência de vacinação)	Dinâmica (depende do número de indivíduos que estão atualmente infectados)	Estático (constante ao longo do tempo)
Número de infecções (ausência de vacinação)	Vairável ao longo do tempo (flutuações intra e interanuais)	Constante ao longo do tempo
Sazonalidade	Incluído	Não incluído
Imunidade natural	Imunidade permanente ao sorotipo infectante (até quatro infecções possíveis durante a vida do indivíduo) Imunidade temporária aos outros sorotipos (proteção cruzada)	
Gravidade da infecção		
Gravidade da infecção	São consideradas infecções assintomáticas e sintomáticas As infecções sintomáticas podem ser não hospitalizadas (leves), hospitalizadas (leves ou graves) ou fatais	
Ajuste do modelo		
Dados de referência	Ambos os modelos foram ajustados à taxa de incidência de dengue sintomática específica por idade notificada, com ou sem correção para possíveis subnotificações	
Complexidade	Alta complexidade Ajuste não automatizado e moroso	Complexidade baixa/média Ajuste automatizado e rápido
Modelagem dos efeitos da vacina		
Diferenciação da eficácia por desfecho	A eficácia é diferenciada para dengue assintomática, não hospitalizada e hospitalizada	
Diferenciação da eficácia por estado sorológico	A eficácia é diferenciada pelo estado sorológico na vacinação	
Diferenciação da eficácia por sorotipo	Incluído, pode ser ativado/desativado	Não incluído explicitamente devido a limitações técnicas do tipo de modelo; em vez disso, a eficácia geral pode ser redimensionada para a distribuição de sorotipos observada no Brasil
Reforço natural da eficácia da vacina	Incluído, pode ser ativado/desativado	
Efeitos indiretos	Incluído, capturado automaticamente	Incluído, pode ser capturado devido à inclusão do componente dinâmico ^a
Prob./Força de infecção (com vacinação)	Dinâmico (varia ao longo do tempo, dependendo do número de indivíduos que estão infectados no momento)	- Se o efeito indireto for incluído - dinâmico (varia com o tempo, dependendo do número de infecções previstas no ciclo anterior) ^a - Se o efeito indireto for excluído - estático (constante ao longo do tempo)

Número de infecções (com vacinação) Varia ao longo do tempo

Outras características

Distribuição de sorotipos	Varia ao longo do tempo devido à substituição de sorotipos (um dos sorotipos domina por um determinado período, depois sua prevalência diminui à medida que a população se torna imune a esse sorotipo; outro sorotipo se torna dominante; etc.)	Constante ao longo do tempo (média de longo prazo)
Análises de sensibilidade	Apenas análise de cenário ASD e ASP não incluídas devido ao longo tempo de processamento	Análise de cenário, ASD e ASP
Exigência de dados	Alta	Média (não requer dados sobre a população de vetores e menos dados sobre a história natural da dengue)
Tempo de processamento (um cenário com vacinação)	≈ 10 minutos para um horizonte de 30 anos	≈ 30 segundos para um horizonte de 30 anos

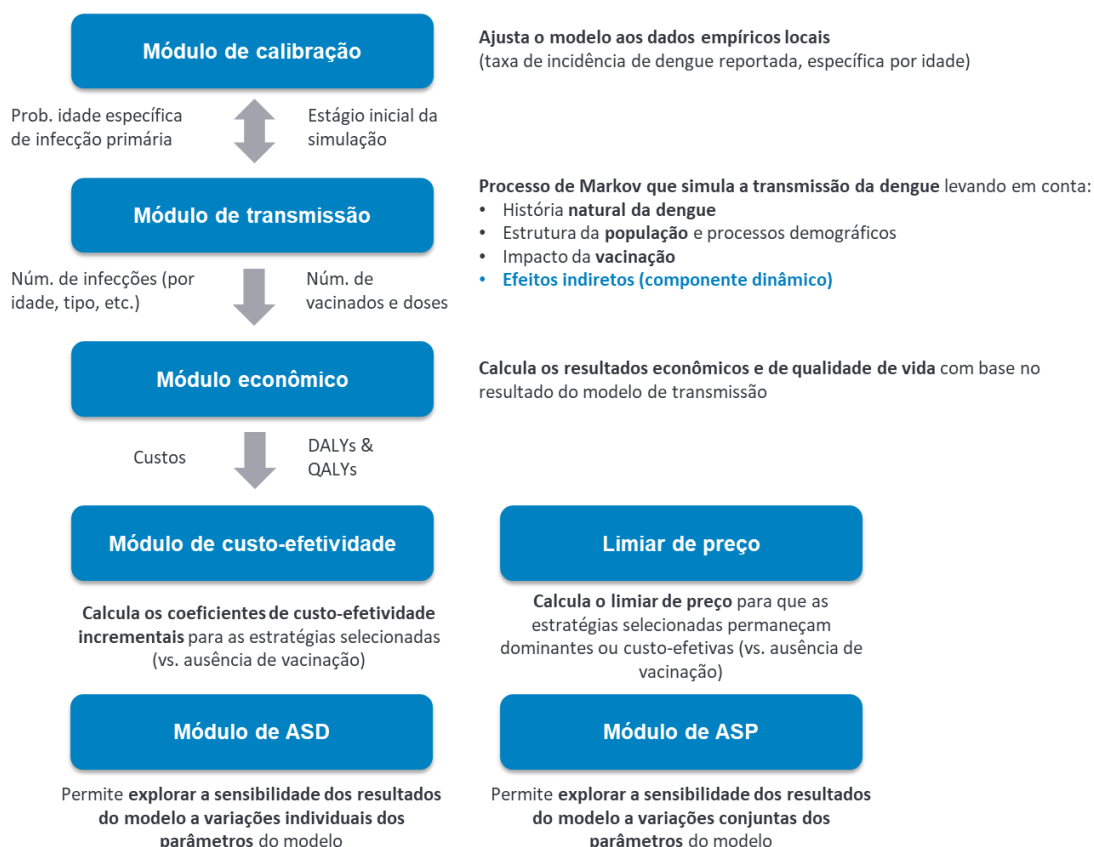
^a Principais diferenças em relação aos modelos estáticos "clássicos", que não permitem a captura de efeitos indiretos. ASD, análise de sensibilidade determinística; ASP, análise de sensibilidade probabilística.

As análises descritas nesse documento foram realizadas a partir do modelo *dyna-static*.

7.3. Estrutura do modelo *dyna-static*

O modelo *dyna-static* inclui vários módulos interdependentes, conforme representado na Figura 46.

Figura 46. Visão geral da estrutura do modelo *dyna-static*



DALY, disability-adjusted life-year; QALY, quality-adjusted life-year; ASD, análise de sensibilidade determinística; ASP, análise de sensibilidade probabilística

O módulo principal de transmissão foi baseado em um processo de Markov e simulou a transmissão da dengue levando em consideração a estrutura da população e os processos demográficos, a história natural da dengue e o impacto da vacinação. O componente dinâmico, que capturou os efeitos indiretos da vacinação, foi adicionado ao módulo de transmissão vinculando a probabilidade de infecção em cada ciclo ao número de infecções previstas no ciclo anterior.

O módulo de calibração foi baseado no módulo de transmissão e permitiu o ajuste do modelo à epidemiologia da dengue no Brasil, definida pela taxa de incidência específica por idade notificada para a dengue. O processo de calibração foi totalmente automatizado para facilitar o uso do modelo.

O módulo econômico estimou os desfechos econômicos e de QV de uma estratégia de vacinação usando o número de infecções simuladas no módulo de transmissão. Os produtos dos módulos de transmissão e econômico foram então usados para avaliar a custo-efetividade das estratégias de vacinação selecionadas em comparação com a ausência de vacinação, bem como para calcular o limiar do preço da vacina, o que permitiria que as estratégias selecionadas fossem dominantes ou custo-efetivas.

Por fim, os módulos ASD e ASP avaliaram a sensibilidade dos resultados do modelo à incerteza individual e conjunta em torno dos parâmetros do modelo, incluindo a apresentação em diagramas de tornado e gráficos de dispersão da razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

7.3.1. Estados de saúde e gravidade das infecções

O modelo dyna-static foi estruturado como um modelo de Markov com uma população aberta estratificada por idade e uma duração de ciclo de um mês. Para capturar o efeito indireto da vacinação, o componente dinâmico do modelo permitiu a variação da FOI em cada ciclo com base no número e no tipo de infecções previstas no ciclo anterior. Dezesesseis estados de saúde (mais um estado adicional para todas as causas de morte) foram incluídos para capturar os principais elementos da história natural da dengue e o impacto da vacinação (Figura 47).

Figura 47. Representação esquemática do modelo.



PC, proteção cruzada

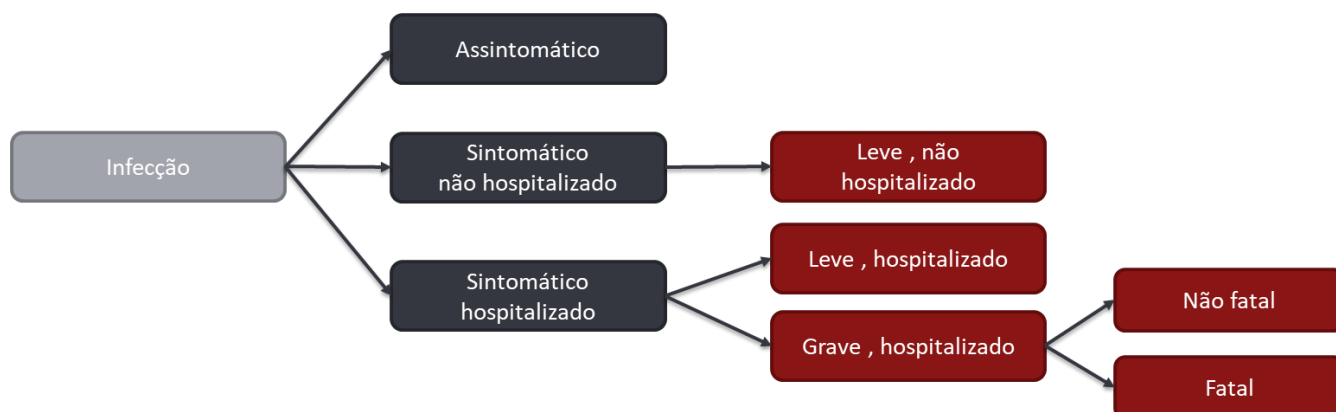
Os seguintes estados de saúde foram incluídos no modelo:

- **Nunca infectados:** incluiu todos os indivíduos que ainda não haviam contraído uma infecção por dengue; os recém-nascidos entraram na simulação nesse estado. A saída desse estado foi determinada pela probabilidade de contrair uma infecção;
- **PC** (proteção cruzada; assintomático, sintomático hospitalizado, sintomático não hospitalizado): incluiu todos os indivíduos que estavam atualmente infectados ou com proteção cruzada após uma infecção; esses estados também foram divididos por gravidade da infecção para se alinharem aos tipos de eficácia da vacina usados no modelo. A saída desse estado foi determinada pela probabilidade de adquirir uma nova infecção
- **Pós-PC:** incluiu todos os indivíduos que não estavam mais sob proteção cruzada e, portanto, em risco de infecção. A saída desse estado foi determinada pela perda da proteção cruzada. Com um máximo de quatro infecções possíveis durante a vida útil dos indivíduos, o estado "pós-PC" não foi incluído após a quarta infecção.

Os processos demográficos no modelo incluem nascimentos, mortes e envelhecimento, que se supõe ocorrer uma vez por ano. O módulo epidemiológico está estruturado como um modelo multi-coorte com população aberta: em qualquer ano, o modelo inclui 100 coortes, de 0 a 99 anos de idade. Isso significa que uma coorte (crianças de 0 anos) entra na simulação a cada ano e uma coorte de 99 anos sai da simulação, além de uma fração de cada coorte que sai da simulação todos os anos devido a todas as causas de morte.

Uma vez infectado, o paciente pode ou não apresentar sintomatologia e, caso seja sintomático, pode evoluir a casos mais graves, incluindo chances de hospitalização e evolução a óbito. A Figura 48 descreve em maiores detalhes o racional clínico para um caso de infecção por dengue no modelo.

Figura 48. Possíveis evoluções clínicas de um indivíduo com dengue no modelo econômico



As transições entre os estados são determinadas pela probabilidade de infecção mensal específica da idade. O processo de infecção é realizado usando a FOI por faixa etária e por sorotipo e representa a probabilidade de infecção em um ano para uma população suscetível. A FOI foi calculada modelando uma população não vacinada. A divisão desse número de casos pelo número de pessoas suscetíveis fornece a FOI.

Equação 1. Cálculo da força da infecção

$$FOI_{as} = \frac{I_{as}}{(1 - P_{as})}$$

Onde:

- > FOI_{as} é a força da infecção para a idade **a** e sorotipo **s**
- > I_{as} é a incidência para idade **a** e sorotipo **s**.
- > P_{as} é a soroprevalência para idade **a** e sorotipo **s**.

A população modelada com todas as suas combinações de infecção é usada todos os anos em todos os cenários para calcular a população suscetível para cada sorotipo. Essa população suscetível varia de cenário para cenário, dependendo das estratégias de vacinação e coortes.

O modelo assume que o indivíduo infectado adquire imunidade permanente ao sorotipo infectante (por exemplo, um indivíduo não pode ser infectado com o mesmo sorotipo DENV duas vezes). Um indivíduo, ao transitar entre diferentes estados de infecção, pode adquirir uma infecção de outros sorotipos de DENV (heterólogos) com os quais não foi infectado anteriormente. Quando um indivíduo foi infectado com todos os quatro sorotipos de DENV, ele está permanentemente imune a

qualquer outra infecção por dengue, uma vez que adquiriu imunidade permanente para todos os quatro sorotipos de dengue.

O modelo considerou duas estratégias: vacinação e não vacinação. Para a estratégia de vacinação foram aplicados cenários de acordo com a indicação aprovada para a vacina QDENGAR®, indivíduos entre 4 e 60 anos.

7.4. Principais parâmetros do modelo

7.4.1. População

População alvo (população passível de vacinação)

A população de entrada nesta análise, isto é, passível de ser submetida à vacinação com QDENGAR® é constituída de indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade, conforme bula aprovada pela ANVISA (265).

População extra alvo (população não-passível de vacinação)

Considerando a metodologia utilizada na construção do modelo econômico adotado nesta ACE (ver adiante para maiores detalhes), a população contemplada pelo modelo observa também os desfechos em indivíduos das demais faixas etárias, isto é, crianças menores de 4 anos e idosos acima de 60 anos de idade. Isto porque, embora não sejam passíveis de serem vacinados, esses indivíduos podem se beneficiar indiretamente da vacinação em decorrência de redução na circulação viral.

7.4.2. Intervenção

A intervenção avaliada nesta ACE é QDENGAR®, vacina tetravalente com indicação aprovada para prevenção da dengue em indivíduos de 4 a 60 anos de idade, administrada em duas doses.

Mais informações sobre a tecnologia estão descritas na Seção 3.

7.4.3. Comparadores

Atualmente não existem alternativas de imunização contra a dengue disponíveis no SUS para a população alvo desta análise. Com relação ao tratamento, também não existem alternativas direcionadas ao vírus da dengue, sendo hoje os objetivos do tratamento a redução dos sintomas e o impedimento de agravamento da doença. Portanto, o comparador adotado nesta ACE é a ausência de imunização ativa com o tratamento atual de manejo de sintomas.

7.4.4. Perspectiva

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, as submissões de estudos às esferas públicas competentes devem ser realizadas sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde como órgão comprador de serviços

(pagador), e essas devem incluir todos os custos cobertos, incluindo os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares (266).

Essa diretriz ainda recomenda uma análise adicional pela perspectiva da sociedade, assim como é recomendado pela OMS no guia para padronização de avaliações econômicas de programas de imunização (267). Os custos indiretos na perspectiva societal incluem, por exemplo, perda de produtividade social em função de afastamento da atividade laboral em decorrência de quadro clínico devido à doença, hospitalização e óbito.

Desse, conforme as recomendações mencionadas, apresenta-se a seguir a análise sob ambas as perspectivas, do SUS (pagador) e da sociedade, e de forma desagregada para permitir a avaliação dos cenários isoladamente.

7.4.5. Horizonte temporal

Com o objetivo de avaliar os impactos da vacinação no longo-prazo, propõe-se aqui uma avaliação utilizando um horizonte de 20 anos. Embora seja usual encontrar períodos variando entre 10 e 30 anos, entende-se que um horizonte temporal de 20 anos seja capaz de capturar todos os custos e benefícios relevantes da vacinação e suficientemente curto para prever a epidemiologia da dengue com um grau menor de incerteza.

7.4.6. Taxa de desconto

Na análise foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (268).

7.5. Parâmetros epidemiológicos

7.5.1. Dados populacionais e mortalidade por qualquer causa

Para o tamanho populacional, foi utilizado o valor de 216.284.269, referente a população projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2023 (269), uma vez que no momento da conclusão dessa modelagem os dados do Censo Demográfico de 2022 ainda não haviam sido publicados. O número estimado de indivíduos por faixa etária para cálculo de incidência também foi obtido das projeções publicadas pelo IBGE e são apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Número de indivíduos por faixa etária e por ano projetado pelo IBGE

Faixa etária	2014	2015	2016	2019	2022
0-4	14.570.070	14.677.159	14.715.112	14.798.332	14.675.523

5-9	15.029.641	14.824.271	14.664.918	14.542.132	14.695.773
10-14	16.131.984	15.840.860	15.577.214	15.009.676	14.576.191
15-19	17.424.089	17.334.096	17.155.615	16.079.464	15.318.916
20-24	17.124.785	17.100.769	17.122.881	17.319.853	16.726.717
25-29	17.391.346	17.331.851	17.256.322	17.004.904	17.092.427
30-34	17.028.854	17.178.656	17.271.648	17.258.318	17.044.190
35-39	15.441.748	15.787.821	16.107.943	16.872.342	17.161.844
40-44	13.668.343	13.884.283	14.161.178	15.255.513	16.219.710
45-49	12.784.211	12.933.598	13.064.058	13.434.076	14.269.004
50-54	11.419.933	11.666.086	11.892.707	12.465.329	12.861.867
55-59	9.579.705	9.877.881	10.172.542	11.012.111	11.692.613
60-64	7.647.936	7.926.230	8.211.893	9.091.910	9.957.156
65-69	5.819.304	6.071.240	6.322.755	7.081.680	7.903.288
70-74	4.175.947	4.323.465	4.501.441	5.174.388	5.876.091
75-79	3.023.576	3.121.818	3.211.601	3.480.536	3.959.070
80+	3.456.069	3.595.599	3.746.759	4.266.561	4.798.160

Para a probabilidade de óbito por qualquer causa, estudou-se o uso dos dados disponibilizados diretamente pelo instituto e apresentados na Tabela 30, sem submetê-los a nenhum tipo de ajuste ou interpolação (270).

Tabela 30. Dados de mortalidade por qualquer causa de acordo com a faixa etária - IBGE

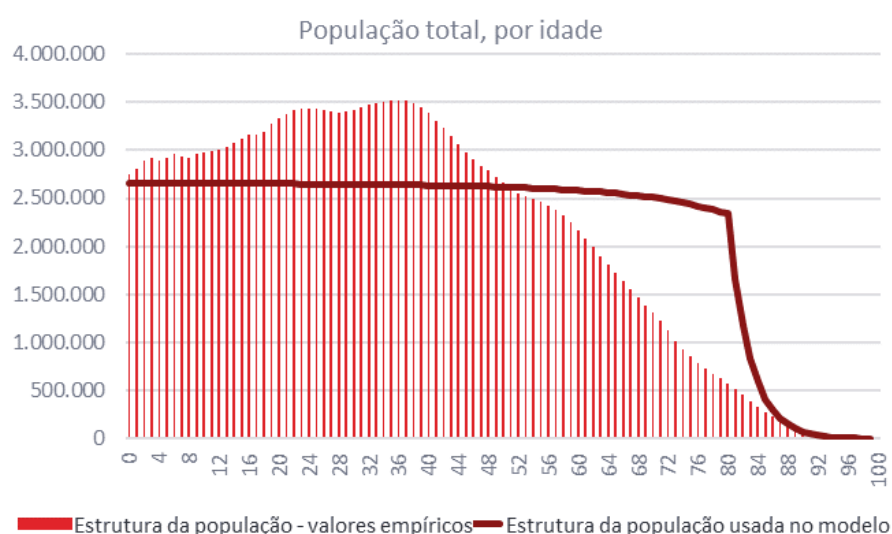
Grupo etário			Mortalidade por qualquer causa
0	a	4 anos	0.26%
5	a	9 anos	0.02%
10	a	14 anos	0.03%
15	a	19 anos	0.09%
20	a	24 anos	0.13%
25	a	29 anos	0.14%
30	a	34 anos	0.16%
35	a	39 anos	0.19%

40	a	44 anos	0.26%
45	a	49 anos	0.38%
50	a	54 anos	0.56%
55	a	59 anos	0.80%
60	a	64 anos	1.15%
65	a	69 anos	1.72%
70	a	74 anos	2.67%
75	a	79 anos	4.12%
80	a	99 anos	100.00%

Fonte: IBGE (270)

Porém, devido ao agrupamento da probabilidade de morte por qualquer causa em uma ampla faixa etária de 80 a 99 anos, tal dado impactaria de maneira significativa a interpretação dos resultados do modelo ao considerar que a população teria 100% de probabilidade de morte a partir dos 80 anos de idade (Figura 49).

Figura 49. Estrutura da população: Valores empíricos vs dados de probabilidade de morte por todas as causas, por faixa etária, do IBGE



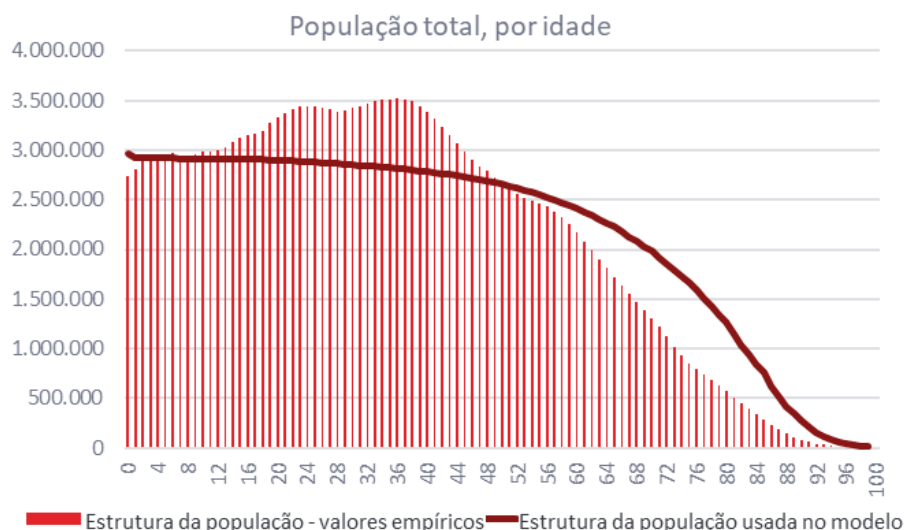
Para mitigar esse impacto e com o objetivo de manter um alto rigor metodológico, visto que a estratificação do dado por faixa etária é de suma importância para a análise, decidiu-se por utilizar como referência os dados reportados em 2022 para o Brasil pelo Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais das Nações Unidas (271), o que foi considerado uma referência à altura da qualidade dos dados reportados pelo IBGE. Os dados utilizados estão descritos na Tabela 31 e a estrutura da população pode ser observada na Figura 50.

Tabela 31. Dados de mortalidade por qualquer causa de acordo com a faixa etária - Nações Unidas

Grupo etário			Mortalidade por qualquer causa
0	a	0 anos	1,23%
1	a	4 anos	0,16%
5	a	9 anos	0,10%
10	a	14 anos	0,12%
15	a	19 anos	0,41%
20	a	24 anos	0,68%
25	a	29 anos	0,78%
30	a	34 anos	0,94%
35	a	39 anos	1,26%
40	a	44 anos	1,76%
45	a	49 anos	2,47%
50	a	54 anos	3,47%
55	a	59 anos	5,00%
60	a	64 anos	7,21%
65	a	69 anos	10,55%
70	a	74 anos	15,41%
75	a	79 anos	23,31%
80	a	84 anos	39,99%
85	a	89 anos	62,90%
90	a	94 anos	78,22%
95	a	99 anos	89,55%

Fonte: Nações Unidas (271)

Figura 50. Estrutura da população: Valores empíricos vs dados de probabilidade de morte por todas as causas, por faixa etária, das Nações Unidas



7.5.2. Incidência da dengue

Com o objetivo de refletir as características e dinâmicas da frequência de casos por dengue na população brasileira, optou-se pela utilização do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) como fonte dos dados para o modelo. Publicado e mantido pelo DataSUS (Departamento de Tecnologia da Informação do Sistema Único de Saúde), o SINAN é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças de notificação compulsória (272). No caso da dengue, os registros são publicados anualmente desde 2000 e, dentre as variáveis disponíveis, estão: caso suspeito; caso confirmado; idade do indivíduo; cepa viral, dentre outros. Para estimar a incidência de dengue, foi realizada uma análise dos dados publicados de 2014 a 2022 devido a segmentação desse período no próprio SINAN (272).

Apesar da incidência anual de dengue variar a cada ano, a tendência observada desde o início do século é de crescimento da carga da doença. Em 2016 registrou-se um dos maiores anos epidêmicos, seguido de recordes opostos nos dois anos seguintes, 2017 e 2018, quando se registrou os menores números de casos anuais desde 2005. Em 2019 os casos voltaram a crescer, registrando um novo recorde de casos reportados. Brito et al. 2021 avaliaram esse fenômeno e destacaram que apesar do estudo não ter identificado o que causou precisamente a dinâmica da doença nesse período, os dados sugerem que fatores como a imunidade prévia ao DENV de surtos anteriores de dengue e intervenções de saúde pública adotadas nesse período em resposta à epidemia de Zika de 2016 podem ser fatores que levaram à baixa transmissão da dengue em 2017-2018 (273).

No que diz respeito aos anos 2020 e 2021, período em que vivenciamos a pandemia da COVID-19, Dias et al. 2021 avaliaram os primeiros oito meses de 2020, início da pandemia, com o mesmo período nos anos que a antecederam, 2017-2019, e notaram uma média de internações 23,47% maior para a dengue em 2020, mas que logo retornou a um patamar menor que os anos anteriores a partir do mês de maio. As taxas de mortalidade por dengue nesse período mostraram-se 14,26% maiores no período analisado. Como possíveis causas que justifiquem a dinâmica analisada, os autores discutem a possibilidade de subnotificações, diagnósticos equivocados e tardios (274).

A partir da análise desses dados e da discussão com especialistas, decidiu-se pela exclusão dos anos de 2017-2018 e 2020-2021. Dessa forma, foram considerados dados notificados sobre a doença dos anos 2014-2016, 2019 e 2022, totalizando um histórico de 5 anos. Entende-se que um horizonte como este seja capaz de refletir o comportamento e dinâmica epidemiológica da dengue no país, denotando e valorizando as tendências observadas nos últimos anos e evitando qualquer tipo de viés conhecido na análise dos dados. Foram considerados somente os casos confirmados da doença.

Uma vez que no SINAN é possível aferir apenas o número total de casos da doença, esses valores foram corrigidos para a população estimada pelo IBGE para cada faixa etária no período (Tabela 29). Na Tabela 32 são apresentadas as incidências (casos por 100.000 habitantes) por faixa etária. No modelo, são utilizados os valores médios no período, de modo a refletir a dinâmica epidemiológica geral da doença no período.

Tabela 32. Incidência (casos por 100.000 habitantes) de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	2014	2015	2016	2019	2022	Média geral
0-4	153,14	421,46	378,30	405,87	377,05	347,17
5-9	165,75	494,13	443,60	563,61	548,89	443,19
10-14	271,02	767,70	655,17	777,16	691,78	632,56
15-19	358,77	968,92	858,83	900,94	757,48	768,99
20-24	367,09	992,28	911,04	925,72	803,56	799,94
25-29	355,40	968,96	844,97	852,34	763,85	757,10
30-34	348,11	958,83	808,98	813,34	708,73	727,60
35-39	333,42	942,82	800,62	813,99	695,13	717,20
40-44	323,95	940,54	769,59	783,81	693,59	702,30
45-49	315,46	929,12	781,10	774,60	669,25	693,91
50-54	304,84	931,16	783,92	769,31	672,94	692,43
55-59	289,52	892,44	728,40	734,34	661,42	661,22
60-64	269,00	854,68	692,78	685,57	607,82	621,97
65-69	245,39	780,15	649,97	616,32	576,34	573,64
70-74	227,59	739,04	613,25	530,34	552,97	532,64
75-79	195,73	655,93	583,82	485,93	517,90	487,86
80+	141,43	494,44	494,29	368,63	421,12	383,98

Fonte: SINAN (272), IBGE (269).

7.5.3. Subnotificação

Embora a fonte dos dados de incidência seja de extrema confiabilidade, a vigilância epidemiológica da doença no país tem características reativas – isto é, a realização do teste diagnóstico para confirmação do caso de dengue é realizada mediante suspeita da doença, ou seja,

em pacientes apresentando sintomatologia compatível com as características da dengue. Desse modo, é muito provável que casos assintomáticos da doença não sejam observados ou monitorados. Conforme explorado na Seção 4.1.6 desse documento, além dos casos leves, a subnotificação também é observada em hospitalizações e óbitos. Os artigos de Martelli et al. 2015 e Boiron et al. 2018, por exemplo, apresentam um fator de 1.6 para casos hospitalizados e 3.2 para casos ambulatoriais (63,64).

Desse modo, conforme prática comum nos modelos de custo-efetividades existentes na literatura, e para evitar que a subnotificação das infecções pelo vírus da dengue subestime os reais impactos de uma vacinação com QDENGGA®, realizou-se o ajuste nesse número de casos utilizando um fator de expansão, o número pelo qual os casos notificados devem ser multiplicados para estimar os números reais de casos. Com esse ajuste, espera-se que o modelo seja capaz de estimar a real carga epidemiológica da dengue no país. Dentre os fatores de expansão descritos na literatura e explorados nesse documento, de forma conservadora adotamos o fator de expansão descrito por Coudeville et al., 2016, que documenta um valor mediano de 1,8 no Brasil (65). Esse valor foi aplicado para ambos os casos ambulatoriais e hospitalizados.

7.5.4. História natural da doença

Os parâmetros da história natural foram obtidos com base em modelos de dengue publicados anteriormente. O modelo considera que cada infecção é seguida por um período de proteção cruzada, durante o qual o paciente está temporariamente protegido de uma nova infecção. O período de existência de proteção cruzada assumido é compatível com outros modelos previamente publicados (275–277), estimado em seis meses, conforme publicação de Sabin e colaboradores (278).

Na literatura, o fator de transmissibilidade de uma infecção sintomática em relação a uma infecção assintomática varia entre 1 e 4 (65,264). De forma conservadora, um valor menor foi aplicado no modelo, logo assumimos que as infecções sintomáticas são duas vezes mais infecciosas do que as infecções assintomáticas, o que leva a vacinação a reduzir ligeiramente a transmissão em ambientes de alta intensidade de transmissão (279,280).

7.5.5. Probabilidades de transição

Probabilidade de dengue sintomática (dado infecção)

A probabilidade de um indivíduo desenvolver doença sintomática a partir de uma infecção por dengue foi extraída dos modelos desenvolvidos pela Universidade da Austrália Ocidental e pela Universidade de Notre Dame, conforme relatado no consórcio de modeladores matemáticos da OMS e referenciado por Flasche et al. 2016 (264). A probabilidade de um paciente infectado apresentar sintomas, dado que esta é sua primeira infecção, foi considerada em 30% - tal probabilidade aumenta para 60% caso seja a segunda infecção do paciente. Para infecções pós secundárias (3ª e 4ª infecções), a taxa considerada foi de 10% (264).

Probabilidade de hospitalização (dado sintomas)

Além do SINAN, outra possível base de dados para se obter o número de hospitalizações por dengue é o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). O SIH/SUS registra apenas casos de hospitalização por dengue no âmbito do SUS, enquanto é esperado que o SINAN registre casos atendidos tanto no SUS quanto no sistema privado. Partindo desse princípio, espera-se que o número de casos hospitalizados notificados na base SINAN seja maior que o número de casos notificados no SIH, porém isso não é observado na prática. Coelho et. al. 2016 analisaram o número de hospitalizações no SUS de 2008 a 2013, em 10 capitais brasileiras, e concluíram que apenas 50,7% das hospitalizações registradas no SIH/SUS haviam sido notificadas ao SINAN, indicando uma subnotificação de 49,3% para casos hospitalizados (61).

Apesar dessa evidência, a exemplo dos dados de incidência de dengue, as probabilidades de hospitalização utilizadas no modelo também tiveram origem no SINAN para manter uma única base de dados e garantir maior uniformidade nos dados e no reporte. Para corrigir a subnotificação intrínseca do sistema, reportada por Coelho et. al 2016 (61), o número de hospitalizações registradas no SINAN no período foi multiplicado por 2.03. Uma vez que os dados do SINAN não discriminam a cronologia de casos do paciente (isto é, se aquela notificação é referente à primeira, segunda, terceira ou quarta infecção pelo DENV), assumiu-se que esses dados representariam as probabilidades de hospitalização da infecção primária de um paciente no modelo.

Para as probabilidades de hospitalização para infecção secundária e pós-secundária (3ª e 4ª), realizou-se uma projeção dos valores obtidos do SINAN (272), mantendo-se a proporcionalidade observada nas probabilidades reportadas por Flashe et al. 2016 (11.1%, 20.9%, 5.2%) (264). A partir desses ajustes foi, portanto, possível estimar a frequência de hospitalização de pacientes sintomáticos para cada uma das infecções pós-primárias. Essas probabilidades são apresentadas na Tabela 33. Fez-se necessário conduzir esse ajuste em decorrência da indisponibilidade de dados locais específicos.

Tabela 33. Probabilidade de hospitalização por faixa etária dado caso sintomático

Faixa etária	1ª Infecção (SINAN) ^a	2ª Infecção ^b	3ª e 4ª Infecções ^b
0-9	8,98%	16,91%	6,07%
10-19	5,38%	10,14%	3,64%
20-29	4,15%	7,81%	2,80%
30-39	4,65%	8,76%	3,14%
40-49	5,03%	9,47%	3,40%
50-59	5,88%	11,07%	3,97%
60-69	7,78%	14,65%	5,26%
70-79	12,34%	23,24%	8,34%
80-99	21,00%	39,54%	14,19%

aCalculado multiplicando o número de hospitalizações notificadas no período avaliado por 2.03, conforme Coelho et al. 2016 (61).; bCalculado conforme proporção entre probabilidade reportadas por Flashe et al. 2016 (264).

Probabilidade de dengue grave (dado sintomas)

A probabilidade de dengue grave dado paciente sintomático foi extraída do SINAN (272). Neste caso, observou-se as classificações da doença nos pacientes sintomáticos condicionado aos critérios de confirmação clínico-epidemiológico e laboratorial. Devido à indisponibilidade de dados específicos que pudessem alimentar o modelo com as chances de dengue grave para cada uma das infecções pós-primárias, foi necessário realizar uma projeção de casos graves para as infecções secundária e pós-secundária conforme Equação 2 a seguir:

Equação 2. Cálculo da probabilidade de complicações em infecções secundária e pós-secundária

$$prob. \text{ de dengue grave}(a, i) = \frac{prob. \text{ de dengue grave } (a, i+1) * prob. hospitalização (a, i)}{prob. \text{ de hospitalização } (a, i+1)}$$

Onde:

a: faixa etária

i: ordem da infecção (primeira, secundária ou pós-secundária)

Tabela 34. Probabilidade de dengue grave por faixa etária dado caso sintomático

Faixa etária	1ª Infecção (SINAN)	2ª Infecção*	3ª e 4ª Infecções*
0-9	0,10%	0,20%	0,07%
10-19	0,07%	0,13%	0,04%
20-29	0,06%	0,11%	0,04%
30-39	0,07%	0,13%	0,05%
40-49	0,08%	0,16%	0,06%
50-59	0,12%	0,22%	0,08%
60-69	0,18%	0,34%	0,12%
70-79	0,36%	0,68%	0,24%
80-99	0,96%	1,82%	0,65%

* Calculado conforme Equação 2

Probabilidade de óbito por dengue (dado dengue grave)

A probabilidade de óbito por dengue foi estimada por meio dos dados do SINAN (272). Para tal, estimou-se a frequência de óbitos relatados nos pacientes cuja doença havia sido classificada como grave. Uma vez que não é possível identificar se os dados são relativos a uma infecção primária ou pós-primária, assumiu-se, para a mortalidade, os mesmos valores para todas as infecções. A Tabela 35 apresenta a mortalidade específica para pacientes graves hospitalizados por dengue.

Tabela 35. Probabilidade de óbito por faixa etária dado caso sintomático, grave e hospitalizado.

Faixa etária	1ª Infecção (SINAN)	2ª Infecção (SINAN)	3ª Infecção (SINAN)
0-9	19,80%	19,80%	19,80%
10-19	18,58%	18,58%	18,58%
20-29	21,66%	21,66%	21,66%
30-39	27,04%	27,04%	27,04%
40-49	34,79%	34,79%	34,79%
50-59	38,51%	38,51%	38,51%
60-69	43,37%	43,37%	43,37%
70-79	57,95%	57,95%	57,95%
80-99	66,26%	66,26%	66,26%

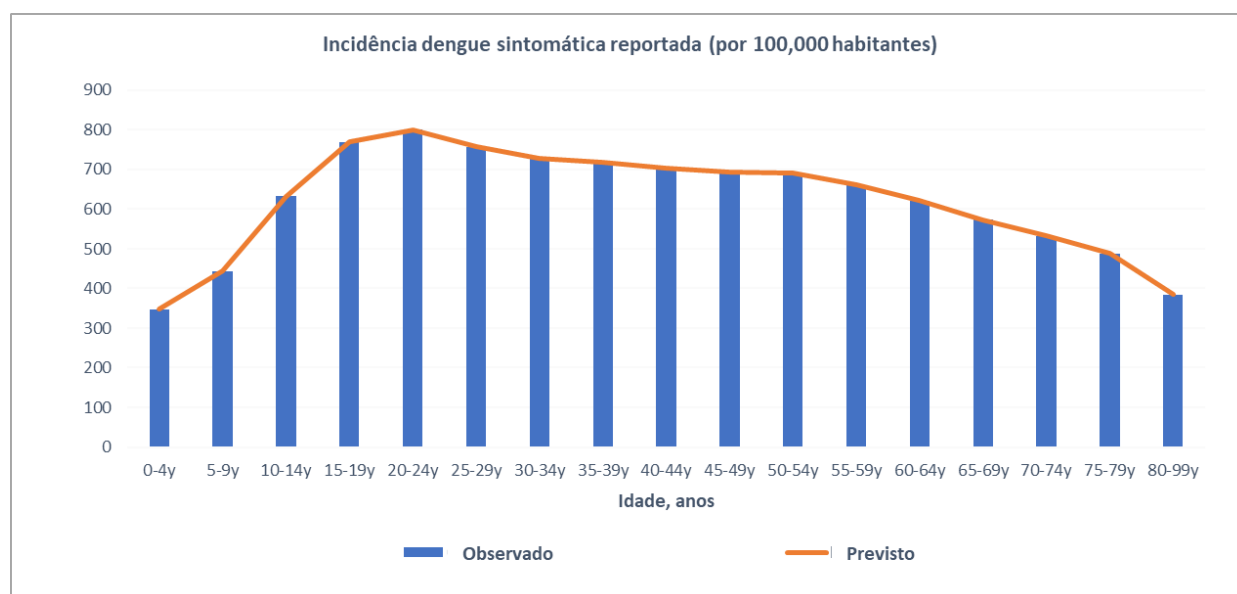
7.5.6. Circulação de sorotipos virais

A exemplo dos dados de incidência e agravamento da doença, a distribuição sorológica dos subtipos virais também foi estimada a partir dos dados do SINAN (272) no período de 2014-2016, 2019 e 2022. Os subtipos de maior circulação foram DENV-1 e DENV-2, com 73,1% e 23,3%, respectivamente. DENV-3 foi o subtipo que apresentou a menor circulação, representando somente 0,2% dos casos confirmados. Já o DENV-4 apresentou circulação de 3,3%. Esses valores foram utilizados para alimentar o modelo.

7.5.7. Calibração

O módulo de calibração foi baseado no módulo de transmissão e, permite ajustar o modelo aos dados observados nas estimativas de mundo real, por meio da calibração da probabilidade de infecção primária específica por idade, tornando os resultados mais precisos. O desfecho principal da calibração foi buscar reproduzir a taxa de incidência específica por idade da dengue sintomática, através dos dados que foram descritos até o momento e que alimentaram o modelo. O Gráfico 1 apresenta os resultados da calibração do modelo que indicam um bom ajuste entre os dados observados e previstos.

Gráfico 1. Casos previstos vs. observados: ajustado para subnotificação



Os resultados da calibração são descritos em detalhes no Appendix A.

7.6. Dados de eficácia

A eficácia contra casos de dengue não hospitalizados foi estimada com base nos dados dos primeiros quatro anos do estudo DEN-301 (236). Embora as estimativas para a primeira metade do quinto ano estivessem disponíveis, elas não foram usadas no modelo devido a possibilidade de que os casos não fossem distribuídos uniformemente em um ano como resultado de flutuações sazonais.

A eficácia contra a dengue não hospitalizada não foi um desfecho formal do estudo DEN-301. Portanto, ela foi derivada dos dados do estudo em análises post hoc, estimando-se a quantidade de casos de dengue não hospitalizados. As quantidades foram obtidas para ambos os braços do estudo, por ano, desde a vacinação (para os anos 1-4) e separadamente para os indivíduos que eram soronegativos e soropositivos no momento da vacinação. Essas quantidades foram então usadas para calcular a eficácia da vacina, que foi extrapolada além da duração do estudo, ajustando uma linha de tendência às estimativas de eficácia por status sorológico. Assumiu-se que a eficácia contra casos de dengue não hospitalizados foi reforçada a cada infecção.

As evidências atuais sugerem que o aumento natural da eficácia da vacina pode ocorrer após a exposição ao vírus da dengue, induzindo uma resposta imunológica que pode ser protetora contra a doença sintomática (281,282). Dessa forma, uma infecção por dengue pós-vacinação (do inglês, *breakthrough infection*) (ou seja, qualquer infecção após a vacinação) pode induzir uma resposta imunológica e, conseqüentemente, aumentar o nível de proteção induzida pela vacina. Em teoria, a proteção natural adquirida após a infecção por um determinado sorotipo confere imunidade permanente contra esse sorotipo específico, enquanto a vacinação fornece um grau de proteção contra todos os sorotipos não adquiridos pelo indivíduo anteriormente, mas não fornece imunidade completa

contra nenhum sorotipo específico. Portanto, a imunidade completa à dengue ocorre após quatro infecções sucessivas (uma infecção para cada sorotipo).

Para acomodar essa hipótese, o modelo foi projetado para diferenciar até quatro infecções de dengue após a vacinação. Para cada infecção pós-vacinação, uma curva de eficácia específica foi usada para descrever a evolução do nível de proteção ao longo do tempo. Para indivíduos soronegativos, a eficácia contra o primeiro episódio de dengue após a vacinação foi definida com base na eficácia da vacina estimada em indivíduos soronegativos no momento da vacinação. Isso foi aplicado a partir do momento da administração da vacina e até a ocorrência da primeira infecção pós-vacinação. Uma vez que o indivíduo tenha sofrido a primeira infecção pós-vacinação, seu nível de proteção foi aumentado e passou a ser definido pela eficácia da vacina estimada em indivíduos soropositivos no momento da vacinação no estudo. Esse nível de proteção permaneceu aplicável até a ocorrência de uma nova infecção. O mesmo processo foi aplicado a cada nova infecção após a vacinação (ou seja, a cada nova infecção, o nível de proteção foi aumentado e definido pela eficácia da vacina estimada em indivíduos soropositivos na vacinação). Para os indivíduos soropositivos, o mesmo processo também se aplica e sua eficácia contra o primeiro episódio de dengue pós-vacinação foi definida com base na eficácia da vacina estimada em indivíduos soropositivos no momento da vacinação.

A eficácia contra a ocorrência de hospitalização por dengue de 84,4% foi fundamentada na eficácia cumulativa estimada no estudo DEN-301 durante 54 meses após a segunda dose da vacina (236). Esse parâmetro não foi diferenciado pelo status sorológico no momento da vacinação, uma vez que a eficácia geral foi alta e estável ao longo do tempo, e a precisão e o poder estatístico foram maiores para os casos hospitalizados em geral do que quando analisados pelo status sorológico. Portanto, a média geral foi usada e a eficácia foi considerada constante ao longo do tempo.

A eficácia contra a dengue assintomática foi considerada como sendo metade da eficácia contra a dengue sintomática não hospitalizada, sem incremento natural.

Mais informações sobre os parâmetros de eficácia são apresentados no Appendix B.

7.7. Dados de qualidade de vida

7.7.1. Duração da doença

A duração dos episódios de dengue por gravidade foi considerada de acordo com a literatura disponível. Adotamos no modelo as durações de 10,9 dias para casos sintomáticos não hospitalizados e 11,2 dias para casos sintomáticos hospitalizados leves, ambos reportados por Martelli et al. 2011 (163). Para os casos sintomáticos hospitalizados graves foi assumido 13 dias, seguindo uma proporção semelhante aos dados reportados por Martelli et al. 2011 para os outros estados de saúde.

7.7.2. Disutilities

Para a análise de custo-efetividade, o desfecho primário de saúde foram os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs). Nesse tipo de desfecho, cada ano de sobrevivência do indivíduo é ajustado por um índice que reflete a sua qualidade de vida relativa ao estado de saúde no qual o indivíduo se encontra. Esse desfecho é amplamente usado em avaliações econômicas de saúde, além de ser recomendado como desfecho principal pela CONITEC (283). Ele também foi usado em estudos anteriores de dengue (258,264,284,285) e, portanto, foi considerado no modelo.

O número de AVAQs para cada cenário foi estimado atribuindo-se um decréscimo de AVAQs (disutilities) a todos os casos sintomáticos de dengue (Tabela 36). O modelo permitiu especificar um valor diferente de redução do AVAQs para casos de dengue leve, grave e persistente; para mortes por dengue, a redução do AVAQs foi considerada igual à expectativa de vida restante na idade da morte.

Tabela 36. Decréscimo de AVAQ por estado de saúde

Estado de Saúde	Disutilities	Referência
Dengue leve	0,0307	España, 2021 (284)
Dengue grave	0,0351	España, 2021 (284)
Dengue persistente	0,0307	assumido ser igual mild dengue
Morte por dengue	1	España, 2021 (284)

7.7.3. Dengue persistente

A porcentagem dos casos de dengue que resultam em dengue persistente adotada foi de 33,79%, obtida do artigo de Zeng et al. 2018 (167). Segundo Teixeira et al. 2017, a progressão para sintomas persistentes foi significativamente associada ao envelhecimento. De acordo com os autores, a idade mínima para início de tais sintomas se daria aos 30 anos de idade (286). Com base no mesmo estudo, a duração da dengue persistente foi estimada em 2,7 meses. Neste estudo, os sintomas dos pacientes com dengue persistiram por até 1 mês em 27 (44,3%) pacientes, por 2 a 5 meses em 27 (44,3%) pacientes e por 6 meses ou mais em 7 (11,5%) pacientes. O cálculo de uma média ponderada resultou em 2,7 meses (286):

Equação 3. Cálculo da duração da dengue persistente

$$\frac{(1 \times 27) + (3.5 \times 27) + (6 \times 7) \text{ meses}}{27 + 27 + 7 \text{ meses}} = 2.7 \text{ meses}$$

7.8. Custos diretos

Custos diretos médicos

Os recursos necessários para manejo da dengue em pacientes ambulatoriais e hospitalizados foram retirados do estudo de Zara, 2016, um estudo de coorte prospectiva multicêntrico com coleta de dados primários para mensuração da utilização de serviços de saúde por pacientes com dengue, no período de 2012-2013, em seis capitais brasileiras (287). Nesse estudo, foram estimados tanto os custos ambulatoriais quanto os hospitalares do manejo clínico da doença. Considerou-se como caso ambulatorial aquele paciente que não necessitou de internação na unidade de atendimento. Por outro

lado, pacientes com registro de internação de pelo menos um dia foram considerados como casos hospitalares. Os custos foram estimados em uma combinação de técnicas de micro e macrocusteio, por meio de modelagem, após o mapeamento da sequência de eventos possíveis de um caso de dengue no sistema de saúde e sociedade.

Os custos com procedimentos de manejo da doença foram retirados da Tabela do SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (288) e os custos com medicamentos foram retirados do Banco de Preços em saúde (BPS) (289) considerando menor valor de compra (Tabela 37). A adoção dos valores provenientes do SIGTAP e BPS se fundamenta na necessidade de projetar o custo com o manejo clínico da doença para valores praticados atualmente no SUS.

Tabela 37. Custo do manejo da dengue

Parâmetros para utilização de serviços de saúde	Fonte ou procedimento	Custo unitário	Pacientes ambulatoriais	Custos	Pacientes hospitalizados (não graves)	Custos	Pacientes hospitalizados (graves)	Custos
Testes diagnósticos								
			Média		Média			
Sorologia IgM	02.02.03.090-3 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGM CONTRA ARBOVIRUS	R\$ 20,00	1,3	R\$ 26,00	1,3	R\$ 26,00	1,3	R\$ 26,00
NS1	BPS	R\$ 7,80	-	-	1,1	R\$ 8,58	1	R\$ 7,80
RT-PCR	SIASG	R\$ 497,28	-	-	1	R\$ 497,28	1	R\$ 497,28
Isolamento viral	02.13.01.038-0 - ISOLAMENTO DO VÍRUS DA DENGUE	-	1	-	1	-	1	-
Honorários médicos								
Consultas/visitas	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	1,9	R\$ 19,00	4,5	R\$ 45,00	14	R\$ 140,00
Procedimentos								
Cateter urinário	02.11.09.002-6 - CATETERISMO DE URETRA	R\$ 8,82	-	-	10	R\$ 88,20	1	R\$ 8,82
Cateter intravenoso	ZARA et al, 2016	R\$ 70,00	-	-	1,3	R\$ 91,00	1,4	R\$ 98,00
Cateter nasogástrico	03.09.01.010-1 - PASSAGEM DE Sonda NASO ENTERICA (INCLUI MATERIAL)	R\$ 28,00	-	-	-	-	1	R\$ 28,00
Exames de imagem								
Raio-X	02.04.03.013-7 - RADIOGRAFIA DE TÓRAX (PA + INSPIRAÇÃO + EXPIRAÇÃO + LATERAL)	R\$ 14,32	1,2	R\$ 17,18	1,2	R\$ 17,18	1,3	R\$ 18,62
Ultrassonografia	02.05.02.004-6 - ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOMEN TOTAL	R\$ 75,90	1,4	R\$ 106,26	1,1	R\$ 83,49	1	R\$ 75,90
Tomografia	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	R\$ 272,82	1	R\$ 272,82	1	R\$ 272,82	1	R\$ 272,82
Exames laboratoriais para manejo clínico								
Prova do laço	02.02.02.050-9 - PROVA DO LACO	R\$ 2,73	1,1	R\$ 3,00	1,7	R\$ 4,64	-	-
Hemograma completo	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	R\$ 4,11	2	R\$ 8,22	2,9	R\$ 11,92	6,5	R\$ 26,72
Contagem de plaquetas	02.02.02.002-9 - CONTAGEM DE PLAQUETAS	R\$ 2,73	-	-	4,1	R\$ 11,19	6,8	R\$ 18,56
Hematócrito	02.02.02.036-3 - ERITROGRAMA (ERITROCITOS, HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO)	R\$ 2,73	-	-	4,2	R\$ 11,47	6,5	R\$ 17,75
Dosagem de albumina sérica	02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA	R\$ 8,12	-	-	1,3	R\$ 10,56	2,3	R\$ 18,68
Dosagem de potássio	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO	R\$ 1,85	-	-	1,9	R\$ 3,52	4,4	R\$ 8,14
Dosagem de sódio	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO	R\$ 1,85	-	-	1,9	R\$ 3,52	4,3	R\$ 7,96
Dosagem de cloreto	02.02.01.026-0 - DOSAGEM DE CLORETO	R\$ 1,85	-	-	2,2	R\$ 4,07	2,7	R\$ 5,00
Dosagem de glicose	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	2,6	R\$ 4,81	3,5	R\$ 6,48
Gasometria	02.11.08.002-0 - GASOMETRIA	R\$ 2,78	-	-	1,4	R\$ 3,89	4,2	R\$ 11,68
Transaminases	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO); 02.02.01.065-1 - DOSAGEM	R\$ 4,02	1,2	R\$ 4,82	-	-	-	-

	DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)							
Creatinina	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA	R\$ 1,85	1,2	R\$ 2,22	1,7	R\$ 3,15	4,3	R\$ 7,96
Uranálise	02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA	R\$ 3,70	1,1	R\$ 4,07	1,6	R\$ 5,92	1,7	R\$ 6,29
Exame de fezes	02.02.04.014-3 - PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES	R\$ 1,65	1,1	R\$ 1,82	-	-	-	-
Tratamento								
Hidratação								
Soro oral (envelope)	BPS	R\$ 1,11	11,7	R\$ 12,98	-	-	-	-
Soro fisiológico injetável (500 mL)	BPS	R\$ 0,37	4,5	R\$ 1,65	12	R\$ 4,41	27,9	R\$ 10,26
Solução ringer lactato (500 mL)	BPS	R\$ 5,85	-	-	12	R\$ 70,20	27,9	R\$ 163,22
Solução glicosada (500 mL)	BPS	R\$ 4,89	3,5	R\$ 17,12	24	R\$ 117,36	55,8	R\$ 272,86
Solução de cloreto de potássio (10 mL)	BPS	R\$ 0,46	-	-	2	R\$ 0,91	4,7	R\$ 2,14
Solução de cloreto de sódio (10 mL)	BPS	R\$ 0,37	-	-	2	R\$ 0,74	-	-
Expansor de Plasma (500 ml)	BPS	R\$ 29,33	-	-	-	-	1	R\$ 29,33
Derivados de sangue								
Concentrado de plaquetas (bolsa)	Ministério da Saúde (290)	R\$ 135,00	-	-	6	R\$ 810,00	14	R\$ 1.890,00
Concentrado de hemácias (bolsa)	Ministério da Saúde (290)	R\$ 150,00	-	-	6	R\$ 900,00	-	-
Concentrado de plaquetas (bolsa)	03.06.02.007-6 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE PLAQUETAS	R\$ 8,39	-	-	6	R\$ 50,34	14	R\$ 117,46
Concentrado de hemácias (bolsa)	03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS	R\$ 8,39	-	-	6	R\$ 50,34	-	-
Medicamentos								
Antipiréticos/analgésicos								
Paracetamol (acetaminofeno), oral (500 mg)	BPS	R\$ 0,09	46,8	R\$ 4,21	-	-	-	-
Dipirona, oral (500 mg)	BPS	R\$ 0,13	15,9	R\$ 2,08	-	-	-	-
Dipirona, injetável (1g/2mL)	BPS	R\$ 1,72	-	-	8	R\$ 13,75	18,6	R\$ 31,97
Antieméticos								
Bromoprida, oral (10 mg)	BPS	R\$ 0,18	2,5	R\$ 0,44	-	-	-	-
Metoclopramida, oral (10 mg)	BPS	R\$ 0,07	35,1	R\$ 2,52	-	-	-	-
Bromoprida, injetável (10 mg/2 mL)	BPS	R\$ 1,63	-	-	8	R\$ 13,01	18,6	R\$ 30,26
Antiulcerosos								
Omeprazol, oral	BPS	R\$ 0,71	23,4	R\$ 16,61	-	-	-	-
Omeprazol, injetável (40 mg)	BPS	R\$ 7,93	-	-	4	R\$ 31,72	9,3	R\$ 73,75
Ranitidina, oral (150 mg)	BPS	R\$ 0,53	3	R\$ 1,60	-	-	-	-
Ranitidina, injetável (40 mg/10 mL)	BPS	R\$ 2,08	-	-	9,5	R\$ 19,77	9,5	R\$ 19,77
Antialérgicos								
Dexclorfeniramina, oral (2 mg)	BPS	R\$ 0,06	46,8	R\$ 2,91	-	-	-	-
Internação								
Custo de internação (casos não graves)	03.03.01.001-0 - TRATAMENTO DE DENGUE CLÁSSICA (3 dias) Média SIGTAP UTI II e III	R\$ 287,76	-	-	4	R\$ 1.151,04	-	-
Custo de internação (casos não graves)	03.03.01.002-9 - TRATAMENTO DE DENGUE HEMORRÁGICA (5 dias) Média SIGTAP UTI II e III	R\$ 289,17	-	-	-	-	9,3	R\$ 2.689,28
TOTAL				R\$ 529,40		R\$ 4.441,79		R\$ 6.638,72

Custos diretos não médicos

Na análise sob a perspectiva da sociedade, considerou-se os custos diretos não médicos descritos por Suaya et al. 2009 (173), que ajustados pela inflação do período resultou em R\$237,00 por caso de dengue. Os custos diretos não médicos incluíram os pagamentos do próprio bolso dos pacientes para transporte, alimentação, hospedagem e despesas diversas associadas à busca e obtenção de atendimento médico e/ou membros da família que visitam os pacientes no hospital.

Custo da dengue persistente

O estudo de Teixeira et al. 2017 (286) reportou os sintomas persistentes mais comuns relatados pelos pacientes durante o estudo. Os sintomas para os quais os pacientes mais comumente procuram por tratamento foram precificados de acordo com os valores do SIGTAP ou de dados da literatura, e ponderados pela proporção de pacientes que relataram tais sintomas (Tabela 38).

Tabela 38. Cálculo do custo da dengue persistente

Sintomas e exames clínicos	Tratamentos e exames	Custo unitário	Custo total para 30 dias de sintomas persistentes	Percentual de sintomas e quantidade de exames	Total
Mialgia	Ibuprofeno 600 mg 4 x ao dia	R\$ 1,54	R\$ 185,34	48%	R\$ 88,04
Artralgia	Ibuprofeno 600 mg 4 x ao dia	R\$ 1,5	R\$ 185,34	21%	R\$ 39,40
Dor de cabeça	Ibuprofeno 600 mg 4 x ao dia	R\$ 1,54	R\$ 185,34	25%	R\$ 45,06
Hidratação	Soro oral (envelope)	R\$ 1,11	-	11,7	12,98
Consultas/visitas	-	R\$ 10,00	-	2	R\$ 20,00
Sorologia IgM	-	R\$ 30,00	-	2	R\$ 60,00
Hemograma completo	-	R\$ 4,11	-	2	R\$ 8,22
Contagem de plaquetas	-	R\$ 2,73	-	2	R\$ 5,46
Dosagem de glicose	-	R\$ 1,85	-	1	R\$ 1,85
Transaminases	-	R\$ 4,02	-	1.2	R\$ 4,82
Creatinina	-	R\$ 1,85	-	1	R\$ 1,85
Uranálise	-	R\$ 3,70	-	1.1	R\$ 4,07
Exame de fezes	-	R\$ 1,65	-	1.1	R\$ 1,82
Leucócitos	-	R\$ 1,65	-	2	R\$ 3,3
Hematócrito	-	R\$ 2,73	-	1	R\$ 2,73
Total					R\$ 299,59

7.9. Custos indiretos

Conforme mencionado previamente, apresentaremos a análise sob a perspectiva do SUS (pagador) e da sociedade, e de forma desagregada para permitir a avaliação dos cenários isoladamente (Seção 7.4.4):

Casos não hospitalizados	10,9	Martelli et al., 2011
Casos hospitalizados não graves	11,2	Martelli et al., 2011
Casos hospitalizados graves	13	Premissa baseada em Martelli et al., 2011
Casos hospitalizados graves (fatal)	13	Premissa (mesma duração dos casos não fatais)

7.9.1. Perda de produtividade

Conforme recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, para realização do cálculo da perda de produtividade foi utilizado o método do capital humano. Nesse método, os dias de ausência no trabalho, por doença ou por morte, são convertidos em unidades monetárias por meio da aplicação de remunerações médias (268).

Para o cálculo foi considerado que o rendimento médio mensal no 1º trimestre de 2023 no Brasil, de acordo com o IBGE, foi de R\$ 2.799,00 (292). Para o cálculo do rendimento diário foi considerado que os dias úteis trabalhados foram de 22 dias, resultando em um rendimento diário de R\$ 127,23. Além disso, para o cálculo no modelo foi considerado a taxa de participação na força de trabalho de 61,6%, de acordo com o dado do IBGE para o 1º trimestre de 2023 (293).

7.9.2. Absenteísmo escolar

O custo por absenteísmo escolar diário foi determinado a partir do indicador do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep) de investimento público direto em educação por estudante em valores reais, por nível de ensino, para o ano de 2018, último ano disponível (294). Esse indicador demonstra o quanto o setor público investe na educação para cada estudante da rede pública em valores nominais de cada ano da série histórica. Para atualizar os dados de investimento para o ano de 2023 esses gastos foram ajustados utilizando a calculadora do IPCA do IBGE considerando o dado de dezembro de 2018 sendo atualizado para dezembro de 2022 (IPCA de 1,2508) (295). Esses gastos não são uniformes, uma vez que variam de acordo com os diferentes níveis de educação, conforme demonstrado na Tabela 40.

Tabela 40. Investimento público direto por aluno segundo o nível educacional

Nível educacional	Investimento anual por cada aluno (R\$)	Investimento diário por aluno (R\$)
Educação infantil	8.519,20	23,34
Ensino Fundamental (anos iniciais)	9.042,03	24,77
Ensino Fundamental (anos finais)	8.601,75	23,57
Ensino médio	10.010,15	27,43
	MÉDIA	24,78

Adaptado de Inep (2021) ((294)

Apesar da existência de investimento público direto no ensino superior, essa faixa etária não foi considerada no modelo por decisão de simplificação da análise.

7.10. Avaliação de custo-efetividade

7.10.1. Razão de custo-efetividade incremental

Os resultados da presente avaliação de custo-efetividade são expressos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), que representa a razão entre a diferença de custo e a diferença do ganho em saúde entre os cenários avaliados: o cenário com a inclusão de uma estratégia de vacinação contra a dengue vs um cenário de ausência de vacinação. Ele é calculado através da seguinte fórmula:

Equação 4. Cálculo da razão de custo-efetividade incremental

$$RCEI = \frac{C_V - C_{NV}}{E_V - E_{NV}}$$

onde C_V é o custo total com vacinação; C_{NV} é o custo total na ausência de vacinação; E_V é o efeito total na saúde com vacinação; E_{NV} é o efeito total na saúde na ausência de vacinação.

A interpretação da custo-efetividade para o cenário com vacinação contra a dengue (vs. ausência de vacinação) deve ser como se segue:

- Se uma intervenção melhorou os resultados de saúde e reduziu os custos, ela será considerada **dominante** em relação à ausência de vacinação;
- Se uma intervenção piorou os resultados de saúde e aumentou os custos, ela será considerada **dominada** em relação à ausência de vacinação;
- Se uma intervenção não for dominante nem dominada, o **limiar de custo-efetividade** e o RCEI estimado serão comparados:
 - Se o RCEI estiver **abaixo** do limiar de custo-efetividade, a intervenção será considerada custo-efetiva;
 - Se o RCEI estiver acima do limiar de custo-efetividade, a intervenção não é considerada custo-efetiva.

7.10.2. Limiar de custo-efetividade

De acordo com as recomendações da CONITEC, discutidas no relatório sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões de saúde, a definição de um valor de referência para o limiar de custo-efetividade foi pautada no cálculo do custo de oportunidade, que considera a existência de orçamentos restritos. O valor calculado para esse limiar foi de R\$ 40.000,00 por AVAQ para o ano de 2022, e seria atualizado anualmente conforme variação do PIB per capita brasileiro (283). O documento enfatiza que em situações aplicáveis e a critério do julgamento da CONITEC, é aceitável um limiar alternativo de até 3 vezes o valor de referência (R\$ 120.000,00). São essas situações:

- Doenças raras (afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos) redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade;
- Doença acometendo crianças (menores de 18 anos) e implicando redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade;

- Doença grave;
- Doença endêmica em populações de baixa renda com poucas alternativas terapêuticas disponíveis.

Conforme descrito na Seção 4.10.2, a dengue é uma doença endêmica que afeta diretamente populações vulneráveis economicamente. O acesso restrito às unidades de atenção primária e uma variedade de determinantes sociais, incluindo características demográficas, localização geográfica e transporte, podem contribuir para o atraso no diagnóstico da dengue e exacerbar os desafios existentes de equidade na saúde entre as populações carentes (296). Um estudo brasileiro constatou que apenas 37% dos casos suspeitos de dengue acessaram os cuidados de saúde na atenção primária. Além disso, 90% dos residentes que morreram foram notificados por instalações de atendimento secundário/terciário, indicando que a admissão hospitalar ocorreu tarde demais durante a infecção por dengue. O acesso à atenção primária é fundamental para oferecer tratamento oportuno e eficaz (297).

Por essas razões, entende-se que a dengue é uma doença que atende requisitos importantes para ser elegível à adoção de limiares de custo-efetividade alternativos. Até o momento da elaboração desse documento, ainda não havia sido publicado um valor de referência para o ano de 2023. De forma conservadora, a Takeda optou por adotar o limiar de custo-efetividade de 1 valor de referência, relativo ao ano de 2022, divulgado pela CONITEC (R\$40.000,00/desfecho).

7.11. Vacinação

7.11.1. Custo da vacinação

QDENG A deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses), sendo cada dose de 0,5 mL. De acordo com a lista de preços de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, o Preço Fábrica - o preço máximo permitido para venda às farmácias, drogarias e para entes da Administração Pública – considerando ICMS 18% é de R\$281,42 por dose de QDENG A (298). O preço proposto pela Takeda e considerado no modelo é de R\$170,00 por dose de QDENG A, representando um desconto de 39,6%.

O custo do gesto vacinal foi considerado R\$ 0,63 por dose, de acordo com o procedimento “03.01.10.001-2 - Administração de medicamentos na atenção especializada” do SIGTAP (288).

7.11.2. Cobertura vacinal

A cobertura vacinal adotada foi de 90%, de acordo com a meta de vacinação divulgada através do lançamento do Movimento Nacional pela Vacinação em 2023 (299), além de 100% de adesão à segunda dose. A vacinação de recuperação (*catch up*) tem por objetivo garantir que os indivíduos elegíveis, que por qualquer motivo acabaram perdendo alguma dose da vacinação de rotina, possam ser identificados e vacinados oportunamente. Uma vez que consideramos na modelagem uma cobertura vacinal compatível com a meta de vacinação, coortes de *catch up* não foram consideradas nessa análise.

7.11.3. Estratégia de vacinação – coortes

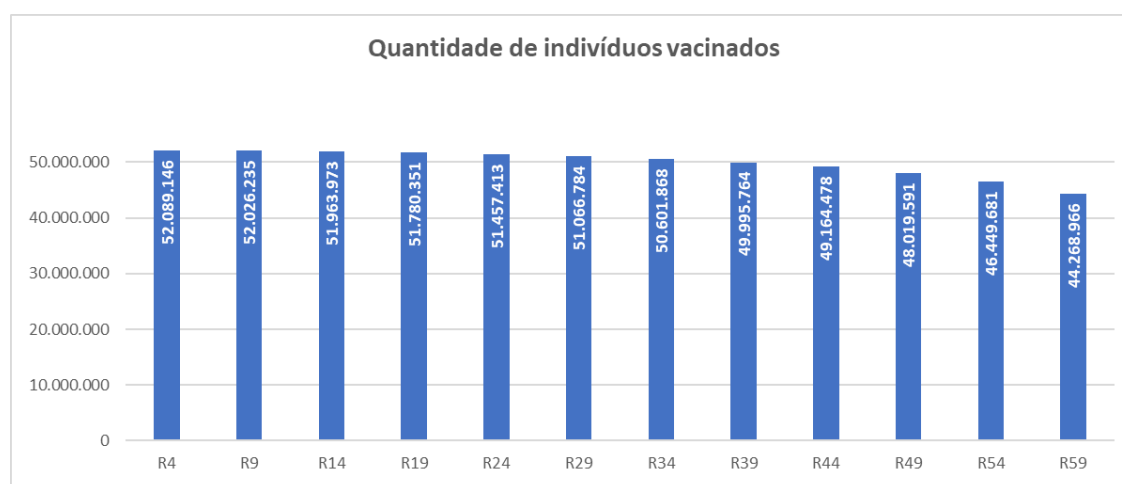
A dengue é uma doença democrática que afeta indivíduos de todas as idades de forma significativa e quase homogênea. Para permitir a análise e comparação dos resultados da vacinação em diferentes momentos da vida de um indivíduo, respeitando-se a indicação aprovada no Brasil (4 a 60 anos), simulou-se a vacinação de rotina em 12 momentos diferentes e de forma individual: aos 4, aos 9, aos 14, aos 19, aos 24, aos 29, aos 34, aos 39, aos 44, aos 49, aos 54 ou aos 59 anos de idade.

7.12. Resultados

7.12.1. Quantidade de indivíduos vacinados

A quantidade de indivíduos vacinados nos diferentes cenários foi, conforme esperado, semelhante à estrutura etária da população (Figura 52). A maior quantidade de indivíduos vacinados ocorreu na vacinação de rotina aos 4 anos (52.089.146), enquanto a menor quantidade ocorreu na vacinação de rotina aos 59 anos (44.268.966).

Figura 52. Quantidade de indivíduos vacinados por cenário de vacinação

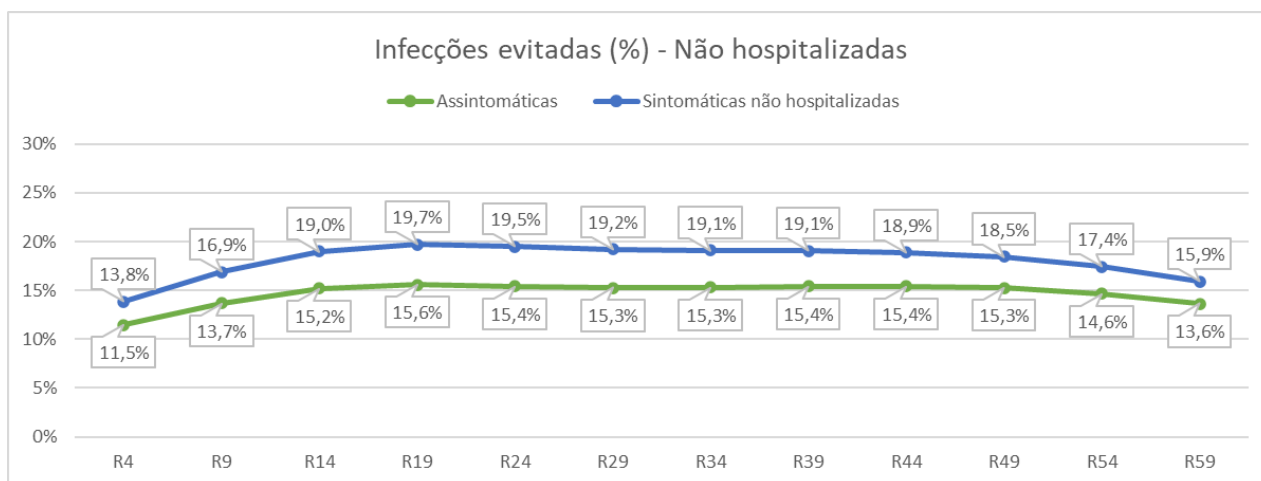


7.12.2. Impacto da doença

Os gráficos a seguir apresentam a proporção (%) de infecções evitadas por gravidade, em relação ao cenário de ausência de vacinação.

A proporção de infecções assintomáticas e sintomáticas que não exigiram hospitalização variou de 11,5 – 15,6% e 13,8-19,7%, respectivamente, entre os cenários simulados no modelo (Figura 53). O cenário que evitou o maior número de infecções dentre os cenários simulados foi a vacinação de rotina aos 19 anos de idade (R19).

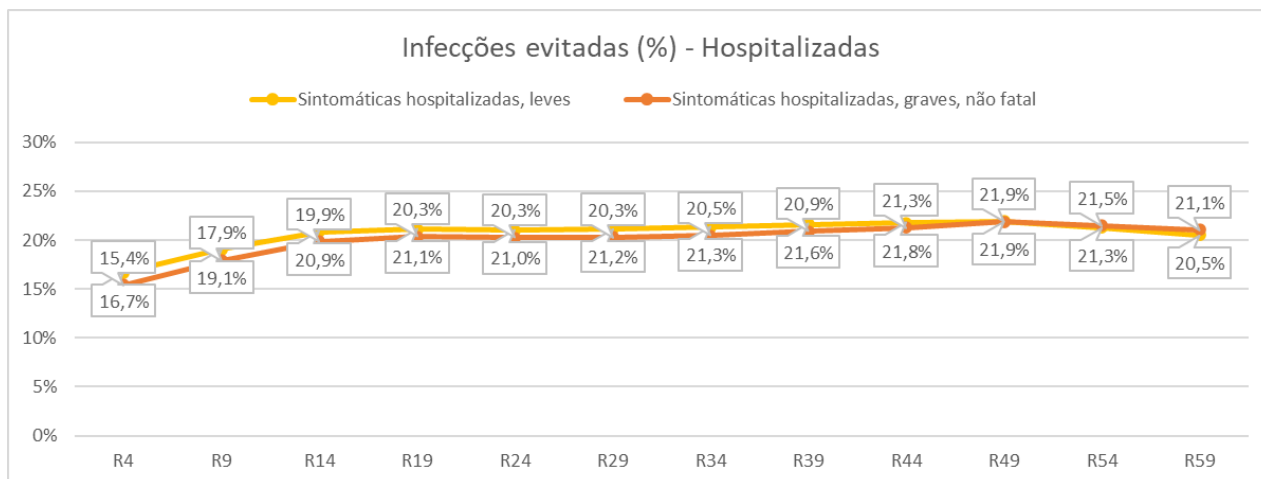
Figura 53. Proporção de infecções evitadas por cenário - Infecções assintomáticas e sintomáticas, não hospitalizadas



O comportamento das curvas observadas na Figura 53 é muito semelhante ao comportamento das curvas do gráfico de incidência, e esse resultado deve-se principalmente ao fato de que a maior incidência de casos prováveis de dengue é observada em adultos e jovens adultos (Tabela 32).

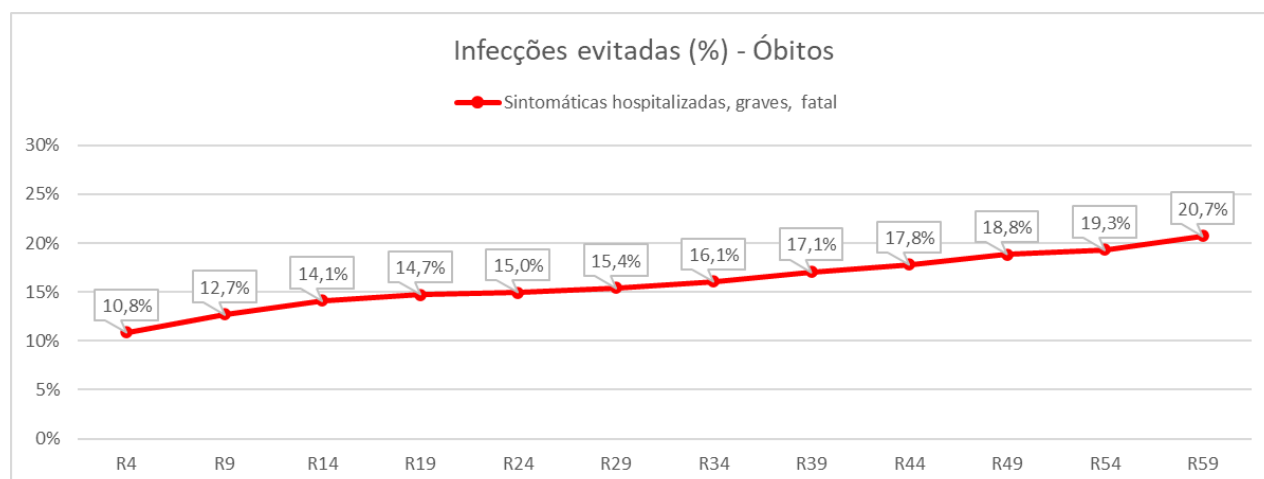
O número de infecções evitadas que necessitariam de hospitalização foi semelhante entre doenças leves e casos mais graves. A proporção de infecções que exigiriam hospitalização e foram evitadas variou de 15,4 – 21,9% e 16,7 – 21,9% para casos leves e graves, respectivamente, entre os cenários simulados no modelo (Figura 54).

Figura 54. Proporção de infecções evitadas por cenário - Infecções sintomáticas, hospitalizadas e leves



Considerando que as probabilidades de hospitalização (dados sintomas) e de doença grave (dado sintomas) são maiores na primeira década de vida (0-9 anos), diminuem na segunda e terceira décadas (10-29 anos), e voltam a aumentar a partir dos 30 anos, e avaliando esse parâmetro isoladamente, seria esperado que a vacinação na primeira década evitasse um maior número de infecções que exigiriam hospitalização quando comparado aos jovens adultos, por exemplo. Porém, também devemos considerar a soroprevalência por faixa etária: a soroprevalência é maior quanto maior a idade, e sabe-se que há maiores chances de desenvolver doença grave em 2^{as} infecções (Seção 4.1.8), e a doença grave, por sua vez, muitas vezes é considerada um *proxy* para hospitalizações.

Figura 55. Proporção de infecções evitadas por cenário - Infecções sintomáticas, hospitalizadas, graves e fatais



Por fim, o desfecho infecções sintomáticas, hospitalizadas, graves e que evoluíram para óbito, foi o que apresentou a maior variabilidade entre os cenários avaliados (Figura 55). O número de infecções fatais evitadas variou de 10,8% no R4 a 20,7% no R59. A partir da análise de tais dados, podemos concluir que quanto maior a idade vacinada, maior o número de óbitos por dengue evitados, consistente com a probabilidade informada no modelo e disponível no SINAN.

7.12.3. Razão de Custo-Efetividade Incremental

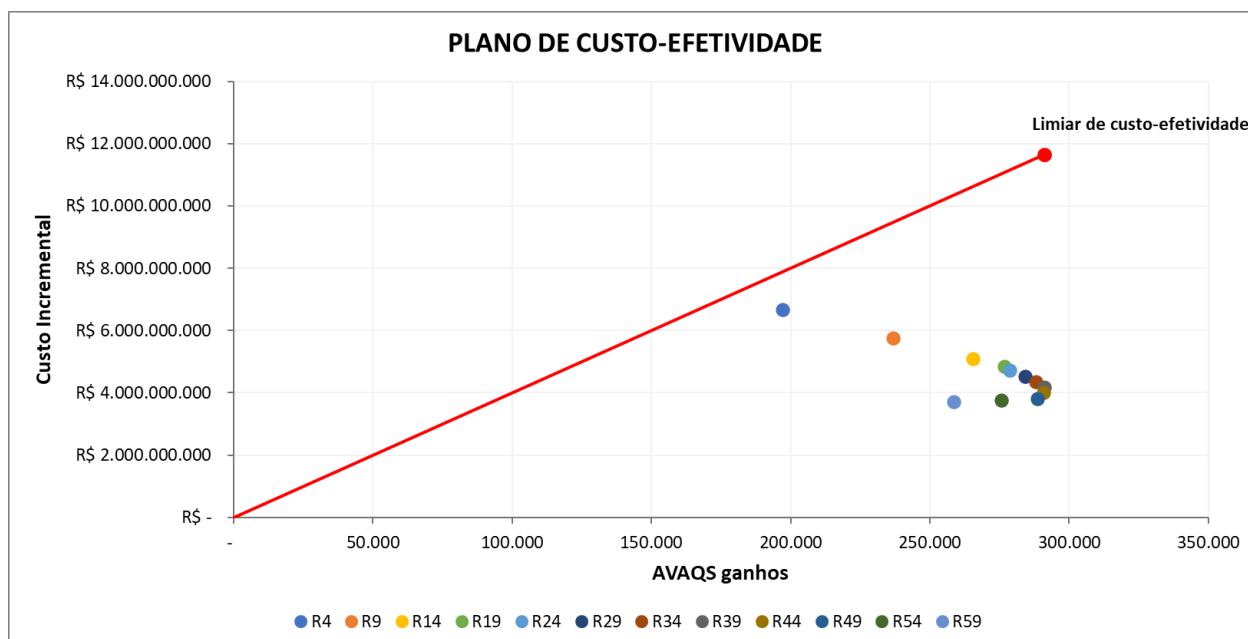
Conforme mencionado anteriormente, apresenta-se a seguir a análise sob ambas as perspectivas, do SUS (pagador) e da sociedade, e de forma desagregada para permitir a avaliação dos cenários isoladamente:

- **Perspectiva do pagador (SUS):** inclui os custos médicos diretos, o custo da dengue persistente e o custo da vacinação
- **Perspectiva social:** inclui todos os custos incluídos na perspectiva do pagador mais os custos diretos não médicos e indiretos (produtividade perdida e o custo do absenteísmo escolar)

Perspectiva do Pagador

Em um horizonte temporal de 20 anos, uma cobertura vacinal de 90%, 100% de adesão à segunda dose e assumindo um custo de aquisição de R\$170,00 por dose, a vacinação de rotina com QDENGGA em diferentes idades demonstrou ser custo-efetiva ao resultar em uma RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$40.000,00/AVAQ definido pela CONITEC. Observando o plano de custo-efetividade (Figura 56), vemos que todas as estratégias de vacinação simuladas estão no quadrante superior direito, porém abaixo da linha do limiar de custo-efetividade, indicando que todas elas são mais efetivas quando comparadas ao cenário de ausência de vacinação, e os investimentos necessários para cada uma das estratégias está dentro do limite estabelecido para o SUS.

Figura 56. Plano de custo-efetividade - análise de cenários (perspectiva do pagador)



A Tabela 41 apresenta os resultados do modelo para cada cenário, na perspectiva do pagador, em termos de custo incremental, AVAQS ganhos e RCEI.

Tabela 41. Resultados da ACE por cenário na perspectiva do pagador

Cenários	Custo incremental	AVAQS ganhos	RCEI
R4	R\$ 6.677.858.546,03	197.123	R\$ 33.876,57
R9	R\$ 5.764.954.692,69	236.650	R\$ 24.360,73
R14	R\$ 5.091.527.345,23	265.508	R\$ 19.176,52
R19	R\$ 4.843.738.234,34	276.718	R\$ 17.504,21
R24	R\$ 4.738.208.818,44	278.708	R\$ 17.000,60
R29	R\$ 4.521.878.146,31	284.139	R\$ 15.914,34
R34	R\$ 4.345.907.173,88	287.923	R\$ 15.093,99
R39	R\$ 4.178.762.842,63	291.159	R\$ 14.352,17
R44	R\$ 4.013.749.275,31	290.775	R\$ 13.803,62
R49	R\$ 3.824.110.996,56	288.552	R\$ 13.252,77
R54	R\$ 3.777.605.891,68	275.565	R\$ 13.708,60
R59	R\$ 3.707.483.429,53	258.577	R\$ 14.338,03

Perspectiva da Sociedade

Apesar de não ser a perspectiva de avaliação preferencial de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (268), a avaliação dos desfechos sob a perspectiva da sociedade é crucial. Todos os setores da sociedade são vulneráveis a contrair dengue. Embora existam dados sugerindo que regiões/pacientes com status socioeconômico mais baixo tenham maior risco, os pacientes com status socioeconômico mais alto e com maior proximidade dos hospitais têm maior probabilidade de relatar a infecção. Como resultado, a verdadeira extensão da carga sobre os mais desfavorecidos da sociedade não é bem compreendida (300,301). As dificuldades financeiras decorrentes dos gastos diretos e indiretos com a saúde são uma preocupação crítica de equidade e uma das principais prioridades da OMS em sua estratégia de saúde universal (302).

Observando-se as mesmas premissas de horizonte temporal, cobertura vacinal e custo de aquisição, e considerando os custos adicionais sob a perspectiva da sociedade, a vacinação de rotina com QDENG A em diferentes idades demonstrou ser dominante, com exceção do cenário de vacinação de rotina aos 4 anos de idade (R4). Observando o plano de custo-efetividade (Figura 57), vemos que todas as estratégias de vacinação simuladas, com exceção da R4, estão no quadrante inferior direito, indicando que tais cenários são dominantes em relação à ausência de vacinação, ou seja, a vacinação com QDENG A sob essas condições demonstrou ser mais efetiva e mais econômica quando comparadas ao cenário de ausência de vacinação.

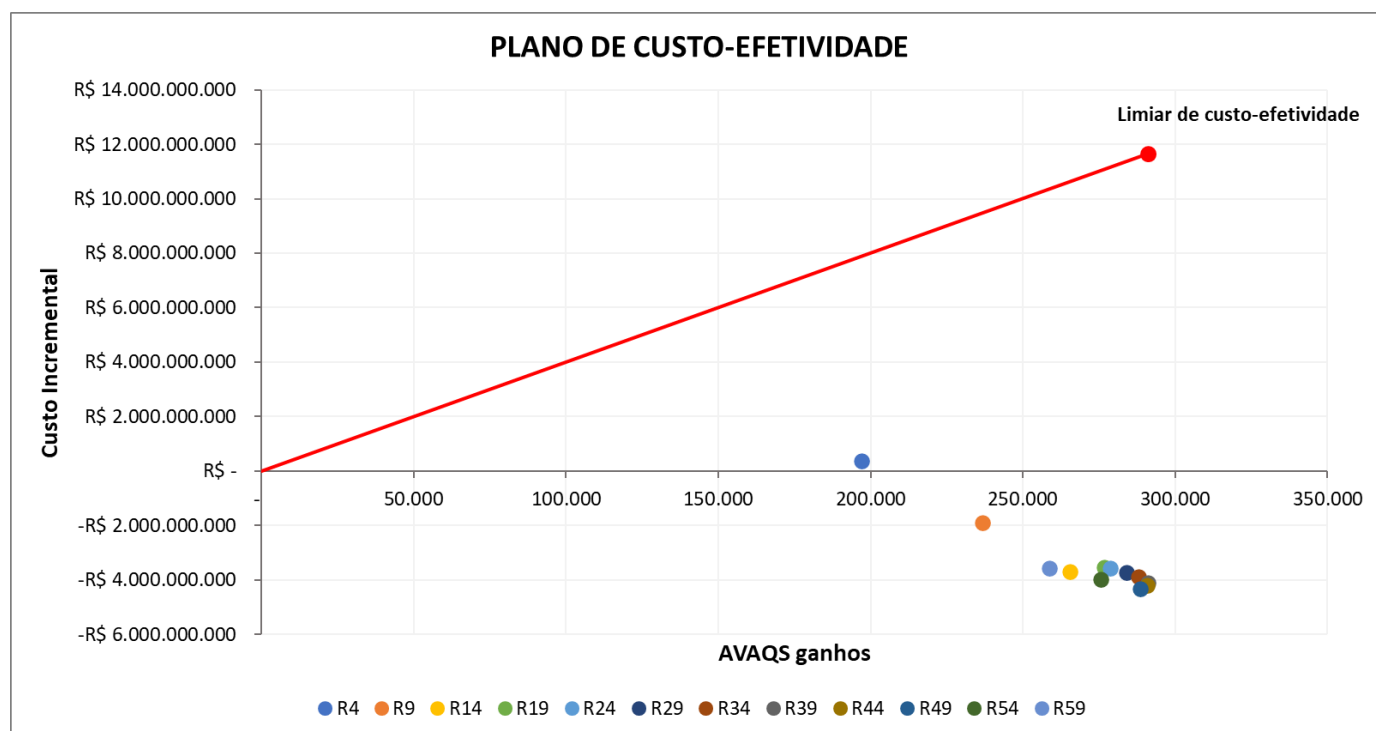


Figura 57. Plano de custo-efetividade - análise de cenários (perspectiva da sociedade)

A Tabela 42 apresenta os resultados do modelo para cada cenário, na perspectiva da sociedade, em termos de custo incremental, AVAQs ganhos e RCEI.

Tabela 42. Resultados da ACE por cenário na perspectiva da sociedade

Cenários	Custo incremental	AVAQs ganhos	RCEI
R4	R\$ 372.211.408,46	197.123	R\$ 1.888 ,22
R9	-R\$ 1.902.646.098,34	236.650	DOMINANTE
R14	-R\$ 3.687.002.495,02	265.508	DOMINANTE
R19	-R\$ 3.532.883.698,57	276.718	DOMINANTE
R24	-R\$ 3.576.570.387,69	278.708	DOMINANTE
R29	-R\$ 3.724.126.497,88	284.139	DOMINANTE
R34	-R\$ 3.896.754.551,92	287.923	DOMINANTE
R39	-R\$ 4.093.120.330,48	291.159	DOMINANTE
R44	-R\$ 4.209.738.576,49	290.775	DOMINANTE
R49	-R\$ 4.309.316.203,97	288.552	DOMINANTE
R54	-R\$ 3.972.887.485,61	275.565	DOMINANTE
R59	-R\$ 3.573.338.703,92	258.577	DOMINANTE

7.12.4. Proposta de coorte para estratégia de vacinação

Ao analisar os resultados da simulação de estratégias de vacinação em diferentes faixas etárias, concluímos que há uma inegável e urgente necessidade não atendida entre a população mais idosa. Os números mostram o risco crescente de óbito devido à dengue quanto maior a faixa etária da população, e uma intervenção a essa altura não teria um resultado diferente: quanto maior a faixa etária vacinada, mais infecções graves, hospitalizadas e que evoluem para óbito devido a doença, são evitadas.

A população adulta também é refém do impacto da dengue: a maior incidência da doença encontra-se nessa faixa etária, que também apresenta uma probabilidade significativa de hospitalização. A sobrecarga gerada pelo impacto da dengue nessa população específica não só sobrecarrega serviços de saúde e infla os custos relacionados ao manejo da doença, como também tem um impacto econômico direto, e já conhecido, sobre a economia do país, através da perda de produtividade devido ao absenteísmo e ao presenteísmo.

Apesar do potencial benefício atrelado a uma estratégia de vacinação na população adulta, a cobertura vacinal, de forma geral, nessa faixa etária é muito desafiadora. Em contrapartida, a cobertura

vacinal infantil no Brasil, apesar da queda observada nos últimos anos e a ameaça de retorno de doenças imunopreveníveis que já não nos preocupavam mais, como sarampo, poliomielite, meningite, rubéola e difteria, é considerada uma das mais altas quando comparada a outras faixas etárias e já foi vitrine para outros países.

Levar em consideração os números absolutos do impacto da doença também é um exercício necessário no processo de definição da melhor estratégia de vacinação a ser implementada. Ao se observar os casos de dengue acumulados no período analisado (2014-2016, 2019 e 2022), o número de casos graves da doença na primeira década de vida é comparável às demais faixas etárias (Figura 58), e o número de hospitalizações chega a ser superior até mesmo às hospitalizações em idosos (Figura 59).

Figura 58. Casos de dengue grave por faixa etária acumulados no período analisado (2014-2016, 2019 e 2022)

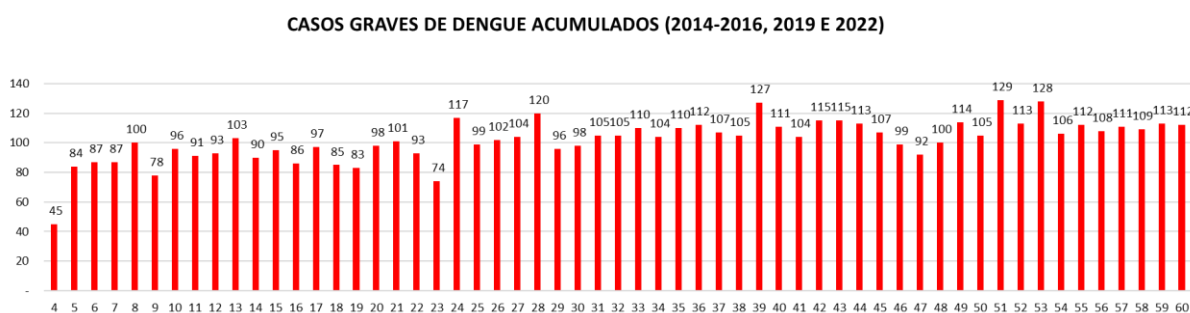
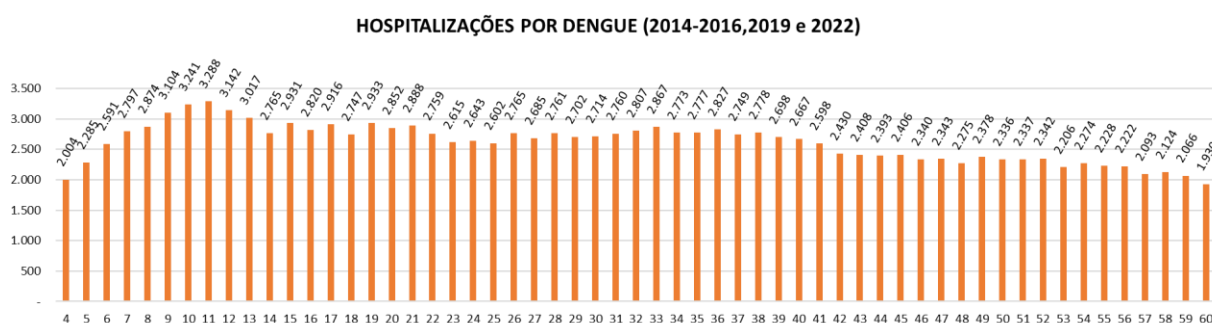


Figura 59. Hospitalizações por dengue por faixa etária acumuladas no período analisado (2014-2016, 2019 e 2022)



Além da expectativa de uma cobertura vacinal maior e seu impacto direto na efetividade da estratégia de vacinação adotada, a vacinação infantil tem como vantagem a menor soroprevalência observada nessa faixa etária. A vacinação de grupos que ainda não foram extensamente expostos ao vírus da dengue previne a exposição primária à doença e representa mais um passo em direção a uma estratégia de prevenção à longo prazo.

Por esse motivo, considerando as análises apresentadas nesse documento e a existência de necessidades infinitas para recursos finitos, a Takeda propõe a implementação de uma estratégia de vacinação que considere concomitantemente duas vacinações de rotina:

R4: vacinação de rotina aos 4 anos de idade, baseado em uma menor soroprevalência observada, maior expectativa de cobertura vacinal, menor faixa etária elegível para se vacinar de acordo com a bula aprovada pela ANVISA e almejando uma estratégia de prevenção à longo prazo;

R55: vacinação de rotina aos 55 anos de idade, almejando a redução de casos fatais da doença e atender uma necessidade urgente em saúde pública, com possibilidade de implementação de uma estratégia de vacinação de recuperação (*catch up*) caso seja definida futuramente pelo PNI e permitindo a coexistência de outras futuras vacinas contra a dengue sem que seja necessário mudança na vacinação de rotina (apesar dos estudos ainda em andamento e de ainda não haver solicitação de registro para a ANVISA, o estudo de fase 3 da vacina contra a dengue produzida pelo Instituto Butantan teve como critério de inclusão indivíduos de 2 a 59 anos de idade - NCT02406729 (303)).

Os resultados da estratégia de vacinação de rotina proposta pela Takeda são apresentados de forma detalhada na Tabela 43.

Tabela 43. Visão geral dos resultados de cenário R4+R55 (horizonte temporal de 20 anos)

Parâmetros	Ausência de vacinação	Base case R4 + R55	Incremental
Número de indivíduos vacinados	-	98.212.069	98.212.069
Impacto da doença		Número (%) de infecções evitadas*	
Número total de infecções	94.327.118	67.615.755	26.711.363 (28%)
Infecções assintomáticas	62.181.262	45.587.064	16.594.198 (27%)
Número total de infecções sintomáticas	32.145.856	22.028.691	10.117.165 (31%)
Sintomáticas, hospitalizadas	3.038.902	1.927.498	1.111.405 (37%)
Sintomáticas, não hospitalizadas	29.106.954	20.101.193	9.005.760 (31%)
Óbitos por dengue	26.359	18.331	8.028 (30%)
Número necessário para vacinar†			
Para prevenir um caso não hospitalizado		8	
Para prevenir um caso hospitalizado		56	
Para prevenir um óbito por dengue		7.890	
Desfechos de custo			
Perspectiva do pagador – custo total (R\$)	34.351.372.665	44.957.807.069	10.606.434.404
Custo da vacinação	0	21.928.283.010	21.928.283.010
Custos médicos diretos	34.351.372.665	23.029.524.059	-11.321.848.606
Perspectiva da sociedade – custo total (R\$)	76.826.476.719	736.629.446.170	-3.197.030.548

Custo da vacinação	0	21.928.283.010	21.928.283.010
Custos médicos diretos	34.351.372.665	23.029.524.059	-11.321.848.606
Custos não médicos diretos	7.618.567.882	5.220.799.769	-2.397.768.113
Perda de produtividade	33.118.609.600	22.398.772.204	-10.719.837.405
Custo do absenteísmo escolar	1.737.926.563	1.052.067.129	-685.859.434
Desfechos de QV		AVAQs ganhos	
AVAQs totais	2.828.681.647	2.829.148.482	466.835
Resultados de custo-efetividade			
Custo incremental (vs. ausência de vacinação; R\$)			
Perspectiva do pagador		10.606.434.404	
Perspectiva da sociedade		-3.197.030.548	
AVAQs ganhos (vs. ausência de vacinação)		466.835	
Interpretação	Pagador: Custo-efetivo (RCEI de R\$22.700 por AVAQ ganho) Sociedade: Dominante		
Limiar de custo-efetividade (R\$)	Limiar de preço (por dose; R\$)		
Perspectiva do pagador			
Para dominância		87	
Para custo-efetividade (1 valor de referência)		233	
Para custo-efetividade (3 valores de referência)		523	
Perspectiva da sociedade			
Para dominância		195	
Para custo-efetividade (1 valor de referência)		340	
Para custo-efetividade (3 valores de referência)		631	

Observação: os custos e os resultados de QV foram descontados (5% ao ano).

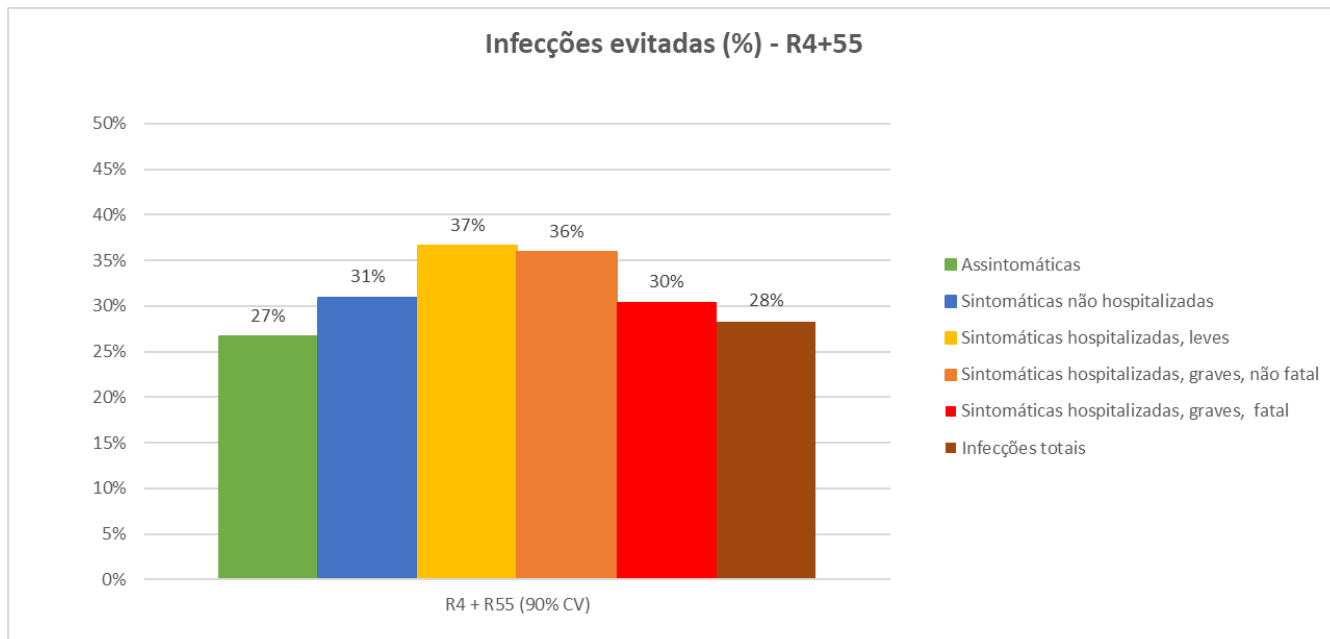
* Infecções evitadas versus ausência de vacinação (em um período de 20 anos, sem desconto).

†Número necessário para vacinar estimado pela divisão do número de indivíduos vacinados pelo número de eventos evitados. Os valores devem ser interpretados com cautela, pois, na presença de efeitos indiretos, a contribuição marginal de cada indivíduo vacinado não seria a mesma. Os valores apresentados são específicos para a estratégia e o cronograma selecionados.

AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade; QV, qualidade de vida; R4 + R55, vacinação de rotina aos 4 e aos 55 anos; R\$, reais.

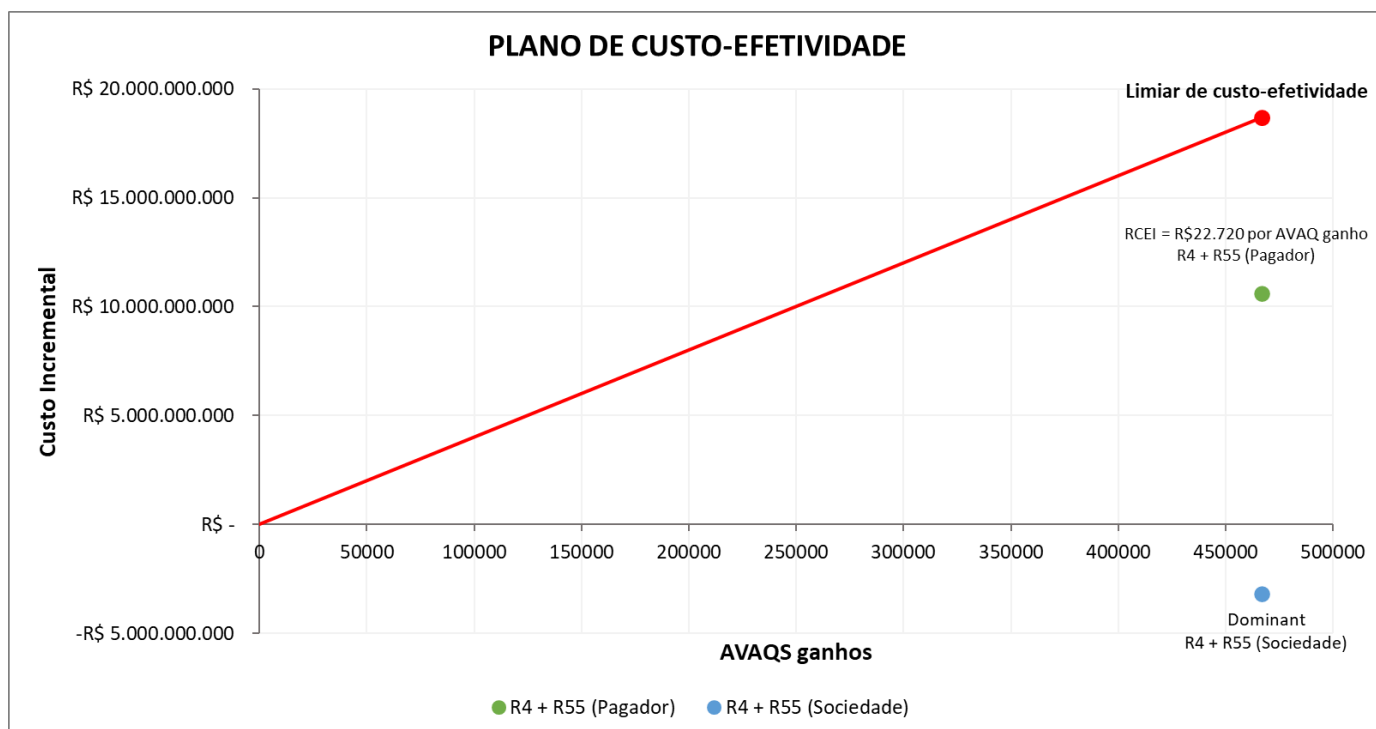
A modelagem indicou que a vacinação de rotina de crianças aos 4 anos de idade e de adultos aos 55 anos de idade preveniu de 27% a 37% das infecções, a depender da gravidade da infecção (Figura 60).

Figura 60. Infecções evitadas, por gravidade da doença e tipo de tratamento, com a estratégia de vacinação de rotina aos 4 e 55 anos



Em um horizonte temporal de 20 anos, uma cobertura vacinal de 90%, e assumindo um custo de aquisição de R\$170,00 por dose, a vacinação de rotina com QDENG A aos 4 e aos 55 anos de idade demonstrou ser custo-efetiva sob a perspectiva do pagador, ao resultar em uma RCEI de R\$22.700 por AVAQ ganho, valor abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$40.000,00/AVAQ definido pela CONITEC. Sob a perspectiva da sociedade, a coorte proposta se demonstrou dominante, ou seja, mais efetiva e com potencial economia de recursos quando comparado ao cenário de ausência de vacinação (Figura 61).

Figura 61. Plano de custo-efetividade - Proposta de coorte



1.5. Análises de Sensibilidade Determinística

Para explorar a sensibilidade dos resultados do modelo à incerteza em torno de seus parâmetros individuais e para identificar os principais determinantes dos resultados, foi realizada a ASD. Os parâmetros predefinidos para a ASD estão descritos no Appendix G. Todos os parâmetros incluídos na ASD foram classificados do mais influente para o menos influente e os resultados foram apresentados em gráficos de tornado para permitir a identificação dos parâmetros com o maior impacto.

Foram realizadas análises de sensibilidade na coorte de vacinação de rotina, tanto do ponto de vista da sociedade quanto do ponto de vista do pagador. Os diagramas de tornado são mostrados nas Figura 62, Figura 63, Figura 64 e Figura 65, incluindo os 10 principais parâmetros com o maior impacto nos resultados do modelo.

Figura 62. ASD - RCEI por AVAQ ganho, perspectiva do pagador

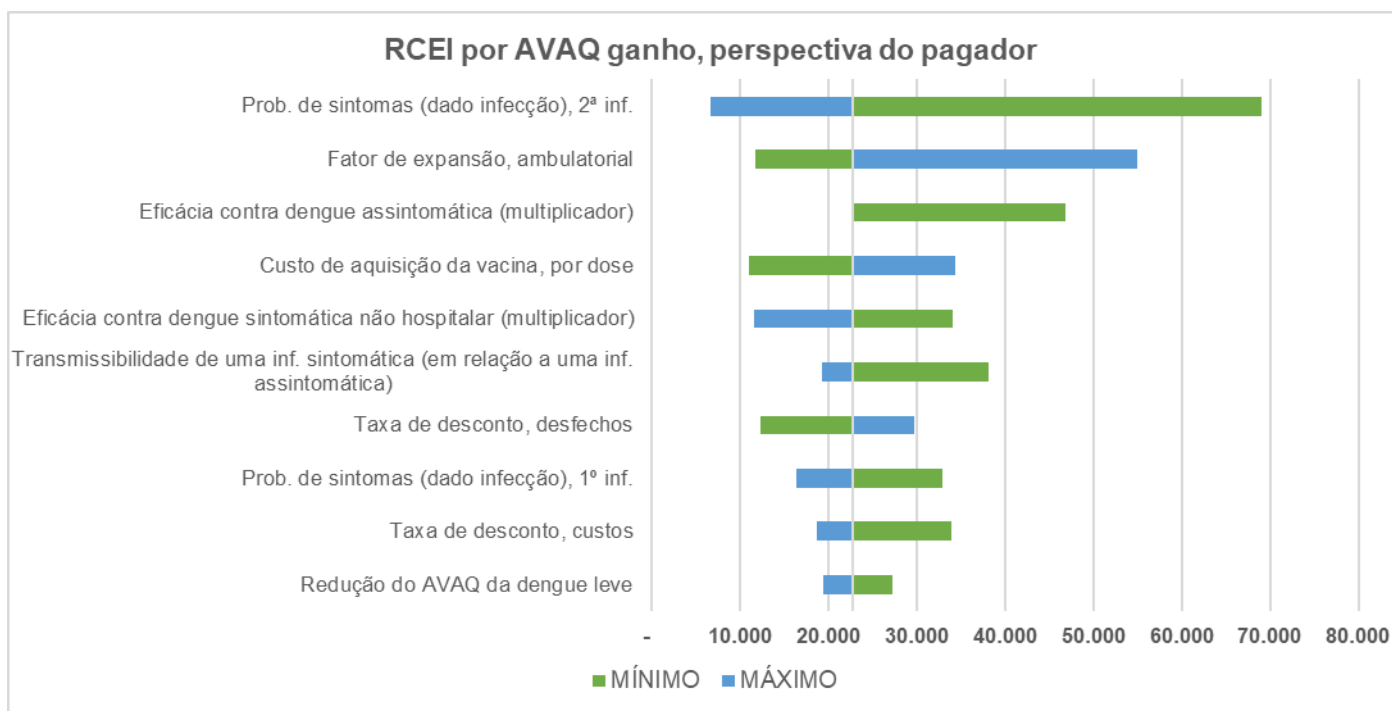


Figura 63. ASD - Custo Incremental, perspectiva do pagador

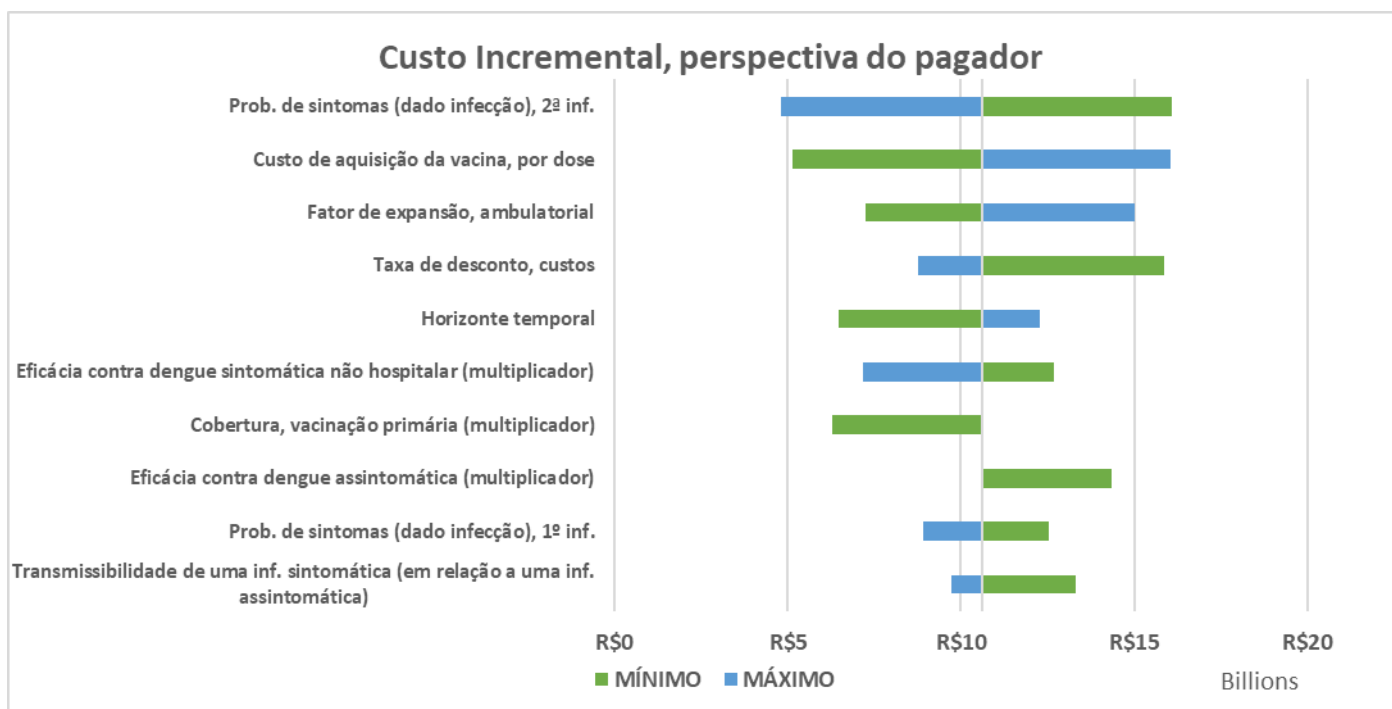


Figura 64. ASD - Custo Incremental, perspectiva da sociedade

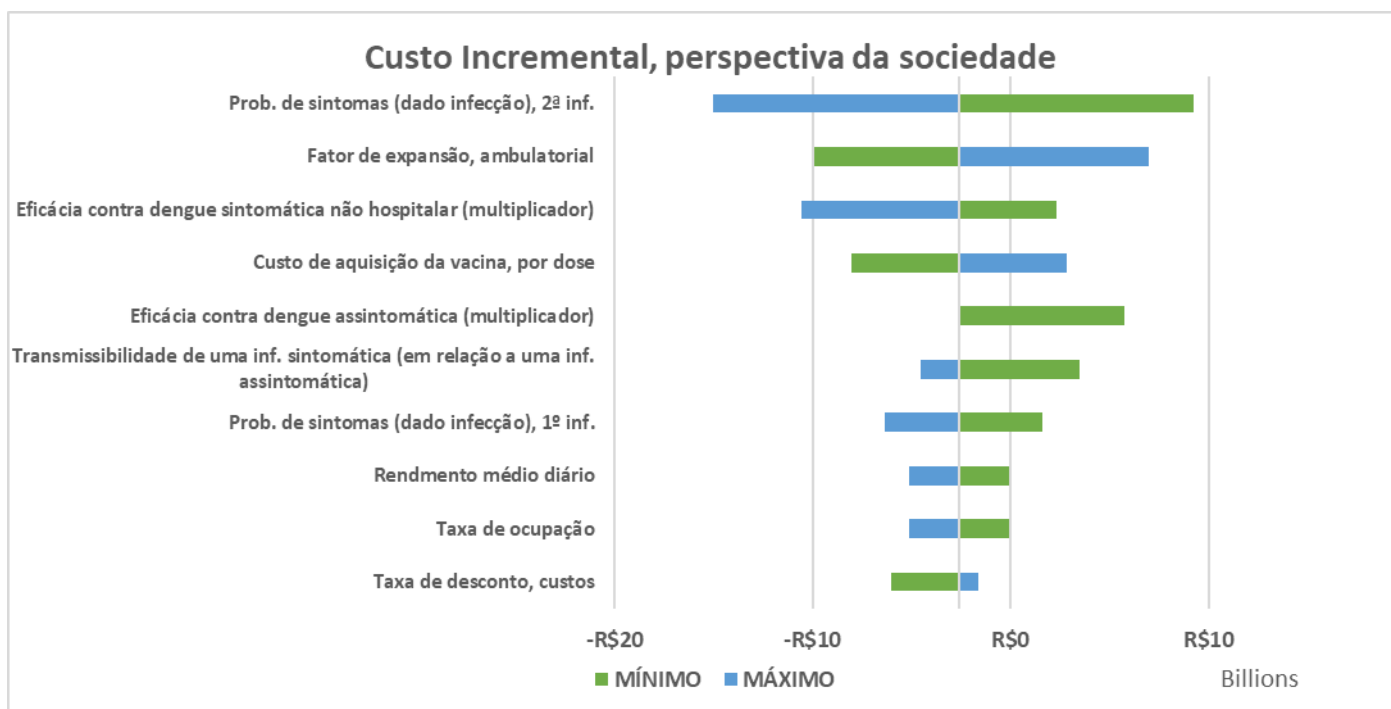
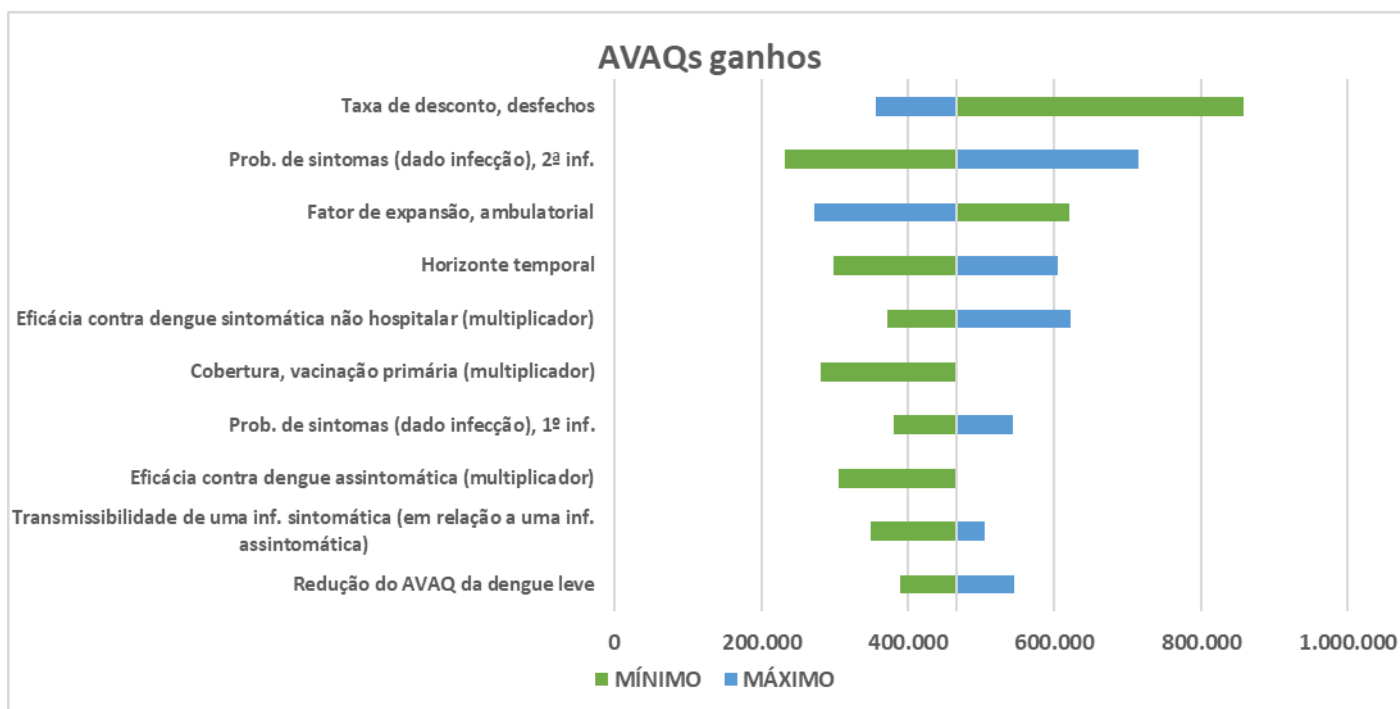


Figura 65. ASD - AVAQs ganhos



Dentre os parâmetros que mais influenciaram a o modelo (Tabela 44), destacam-se aqueles relacionados a manifestação de sintomas, como as probabilidades de sintomas na primeira e na segunda infecção, assim como a transmissibilidade de uma infecção sintomática em relação a uma infecção assintomática. É esperado que tais variáveis sejam determinantes do resultado do modelo uma vez que a manifestação de sintomas tem ligação direta com a necessidade de atendimento médico, além da probabilidade de doença grave e consequentemente hospitalização ser maior em 2ªs

infecções. A eficácia da vacina contra a doença assintomática e sintomática, por sua vez, também influencia diretamente na capacidade do imunizante em evitar infecções por dengue, impactando não só na utilização de recursos em saúde, mas também na força de infecção. Ainda sobre o impacto na utilização de recursos de saúde, considerando que a dengue é caracterizada pelo manejo majoritariamente ambulatorial, o fator de expansão ambulatorial também é uma variável influente no resultado do modelo.

O custo de aquisição por dose da vacina também demonstrou influência significativa no resultado do modelo. Essa situação é comumente observada quando comparamos um cenário com a inclusão de uma intervenção em saúde efetiva vs. a ausência de quais intervenções específicas e efetivas contra a doença.

Por fim, outros parâmetros que também se destacaram foram a taxa de desconto aplicada aos custos e desfechos, o horizonte temporal observado, a cobertura vacinal, diminuição dos anos de vida ajustados pela qualidade da dengue leve e, especificamente na perspectiva da sociedade, a taxa de ocupação e rendimento médio diário, determinantes no impacto da dengue sobre a produtividade laboral.

Tabela 44. Principais parâmetros que influenciam o resultado do modelo de acordo com a ASD

Parâmetro	RCEI por AVAQ ganho, perspectiva do pagador	Custo incremental, perspectiva do pagador	Custo incremental, perspectiva da sociedade	AVAQs ganhos
Prob. de sintomas (dado infecção), 1º inf.	✓	✓	✓	✓
Prob. de sintomas (dado infecção), 2ª inf.	✓	✓	✓	✓
Transmissibilidade de uma inf. sintomática (em relação a uma inf. assintomática)	✓	✓	✓	✓
Eficácia contra dengue assintomática (multiplicador)	✓	✓	✓	✓
Eficácia contra dengue sintomática não hospitalar (multiplicador)	✓	✓	✓	✓
Fator de expansão, ambulatorial	✓	✓	✓	✓
Custo de aquisição da vacina, por dose	✓	✓	✓	
Taxa de desconto, custos	✓	✓	✓	
Horizonte temporal		✓		✓
Cobertura, vacinação primária (multiplicador)		✓		✓
Taxa de desconto, desfechos	✓			✓
Taxa de ocupação			✓	
Rendimento médio diário			✓	
Redução do AVAQ da dengue leve	✓			✓

8. ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. Objetivo do estudo

Compreender o possível impacto financeiro da introdução de uma nova vacina no PNI é fundamental em um cenário de recursos financeiros limitados. Uma análise de impacto orçamentária (AIO) foi desenvolvida de acordo com as Diretrizes de Boas Práticas de Modelagem da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) e as Diretrizes Metodológicas para análises de impacto orçamentário da CONITEC (304), em termos de estrutura analítica, informações e fontes de dados, para estimar o impacto orçamentário da introdução da QDENGGA como uma vacina contra a dengue no PNI do SUS.

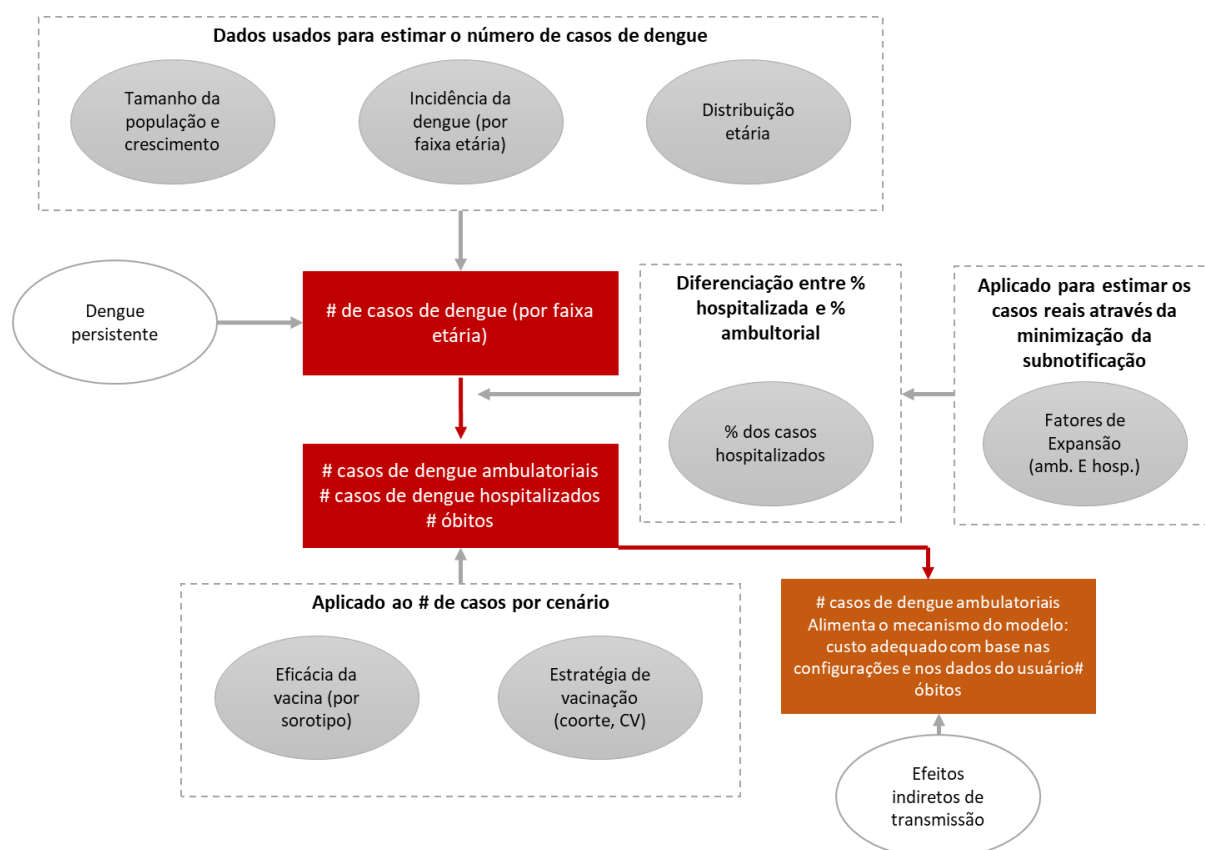
8.2. Estrutura do Modelo

O modelo utiliza uma estrutura simples para determinar o número de casos de dengue na população. O tamanho da população estimada no primeiro ano é ajustado para a taxa de crescimento anual estimada e a mortalidade por todas as causas. A incidência da dengue é informada por grupos etários, e a população em risco nos diferentes grupos etários é calculada usando a distribuição etária observada na estrutura da população brasileira. O número total de casos é então dividido em casos ambulatoriais e hospitalares com base na probabilidade de hospitalização observada no SINAN para o período adotado, e ajustada pelo fator de expansão definido para levar em conta a subnotificação. O número total de casos também é ajustado considerando-se a probabilidade de morte por dengue.

Para simular o cenário com a implementação de uma estratégia de vacinação, seleciona-se a faixa etária proposta e a cobertura vacinal esperada, assim como a taxa de adesão à segunda dose do imunizante. A eficácia da vacina, definida como a proporção de casos hospitalizados e não hospitalizados evitados durante o horizonte temporal avaliado no modelo, assim como os efeitos indiretos da vacinação, também são considerados de forma consistente com a abordagem adotada no modelo de custo-efetividade apresentado.

O diagrama da Figura 66 é fornecido para ilustrar o fluxo de cálculos:

Figura 66. Fluxo dos cálculos na AIO



8.2.1. Visão geral da AIO

Uma visão geral da análise é fornecida na Tabela 45. Os resultados baseiam-se na vacinação de uma coorte de rotina de crianças de 4 anos de idade, concomitantemente com a vacinação de uma coorte de rotina de adultos de 55 anos de idade, na implementação de um programa hipotético de vacinação nacional contra a dengue pelo PNI. Os dados adotados nessa análise são consistentes com o modelo de custo-efetividade *dyna-static* e a incerteza dos parâmetros também é testada por meio de Análise de Sensibilidade Determinística univariada aplicada à coorte de rotina do caso-base.

Tabela 45. Visão geral da análise de impacto orçamentário

Resumo	Descrição
Tipo de análise econômica	Análise de impacto orçamentário comparando os custos entre um cenário sem vacinação contra a dengue (ou seja, cenário "sem vacina") e um cenário com a inclusão de QDENG no calendário do PNI para prevenção da dengue (ou seja, cenário "com vacina").
População	População total brasileira, com vacinação administrada a uma coorte de rotina de crianças de 4 anos de idade e adultos de 55 anos de idade. Não foi considerada a vacinação de recuperação (<i>catch up</i>) nessa simulação.
Perspectivas avaliadas	O modelo é flexível para incluir e excluir categorias de custo para refletir análises sob diferentes perspectivas. Perspectivas adotadas nesta análise: 1) Pagador: Custos diretos que incorrem apenas sobre os pagadores (SUS). 2) Social: Além dos custos da perspectiva do pagador, adiciona-se os custos diretos e indiretos que incorrem sobre a sociedade. Os custos indiretos incluem salários perdidos de pacientes e cuidadores associados à doença

aguda, custo de dias letivos perdidos e salários perdidos devido à morte precoce. Aos custos diretos, adiciona-se os desembolsos diretos (out-of-pocket - OOP).

A análise do caso base foi realizada a partir de uma perspectiva do pagador.

Horizonte temporal	5 anos
Custos incluídos	Custos relacionados à prevenção da dengue: aquisição e administração da vacina ao longo do horizonte temporal, com base em um esquema vacinal de 2 doses. Custos relacionados ao tratamento da dengue: • Custos diretos: hospitalização, visita ambulatorial, tratamento de sintomas persistentes de dengue e desembolsos diretos (OOP). • Custos indiretos: salários perdidos de pacientes e cuidadores associados à doença aguda, custo de dias de escola perdidos e salários perdidos devido à morte precoce.
Controle do vetor	O investimento anual no controle do vetor também foi considerado no modelo, visto que as estratégias de combate à dengue devem ser realizadas de forma coordenada, e que o controle do vetor também tem como alvo outras arboviroses para as quais ainda não há estratégia de imunização disponível.
Desfechos do modelo	Custo total por cenário avaliado (geral e por categoria de custo), número estimado de casos de dengue antes e depois da introdução da QDENGGA no PNI (geral e por tipo de atendimento, ou seja, ambulatorial ou hospitalar), número de vacinas aplicadas, impacto orçamentário líquido da inclusão da vacina.

O modelo explorou o impacto orçamentário da vacinação de rotina durante um horizonte temporal de cinco anos a partir da perspectiva do pagador e de uma perspectiva social (incluindo, portanto, os custos indiretos, como a perda de produtividade) e, assim como no modelo de custo-efetividade, de forma desagregada para permitir a avaliação das duas perspectivas isoladamente. Os efeitos indiretos da vacinação também foram considerados. Os cenários são apresentados com base em diferentes perspectivas e expectativas de cobertura vacinal, e estão resumidos na Tabela 46.

Tabela 46. Cenários avaliados na AIO

Perspectiva avaliada	Cobertura vacinal	Custos diretos	Efeitos indiretos na transmissão	Perda de produtividade	Desembolsos diretos (OOP)
Pagador (Cenário A)	R4 - 90% R55 – 90%	✓	✓		
Sociedade (Cenário A)	R4 - 90% R55 – 90%	✓	✓	✓	✓
Pagador (Cenário B)	R4 - 65% R55 – 50%	✓	✓		
Sociedade (Cenário B)	R4 - 65% R55 – 50%	✓	✓	✓	✓
Pagador (Cenário C)	R4 e R55 45,65,70,80 e 90%	✓	✓		
Sociedade (Cenário C)	R4 e R55 45,65,70,80 e 90%	✓	✓	✓	✓

8.3. Dados atribuídos aos principais parâmetros do modelo

Conforme descrito na Seção Estrutura do Modelo, embora alguns dados individuais do modelo sejam idênticos entre o modelo de custo-efetividade e o de impacto orçamentário, a AIO geralmente

adota uma abordagem mais simples para os dados considerados. As principais diferenças em relação ao modelo de custo-efetividade incluem:

- A AIO reflete um horizonte temporal mais curto, de cinco anos, que é adequado ao planejamento orçamentário e de previsão realizado pelos gestores de saúde pública;
- A carga humanística relacionados à doença (por exemplo, AVAQs) não é exigida na AIO e o desconto aplicado a custos e desfechos também não é adotado, sendo aplicado somente à produtividade perdida ao longo da vida devido a mortes por dengue;
- A AIO não faz distinção entre infecções primárias e secundárias e além. Os casos não são tratados, são tratados em atendimento ambulatorial ou são hospitalizados.
- A contabilização de um aumento no tamanho da população anual está incluída na AIO

Os dados utilizados na AIO foram obtidos de bancos de dados nacionais (como o DATASUS, IBGE etc.) e da literatura publicada. Um resumo dos principais dados e fontes usados para a AIO é apresentado na Tabela 47.

Tabela 47. Resumo dos dados para os principais parâmetros da AIO

Parâmetro	Valor	Justificativa + Fonte
Epidemiologia		
Tamanho da população (Ano 1)	203.062.512	IBGE - Censo Demográfico 2022 (305)
Variação anual no tamanho da população	0,52%	IBGE - Censo Demográfico 2022 (305)
Fator de expansão	1,8	Usado para ambos os casos de hospitalização e ambulatoriais, com base em Coudeville et al., 2016 (65). Ver Seção 7.5.3
Taxa de mortalidade entre pacientes hospitalizados	0-9 anos	0,81%
	10-19 anos	0,72%
	20-29 anos	1,03%
	30-39 anos	1,28%
	40-49 anos	1,84%
	50-59 anos	2,44%
	60-69 anos	3,32%
	70-79 anos	5,16%

	80-99 anos	10,08%	
Distribuição de sorotipos	DENV-1	73,15%	Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN (Período de 2014-2016, 2019 e 2022) (272)
	DENV-2	23,31%	
	DENV-3	0,20%	Ver Seção 7.5.6
	DENV-4	3,34%	
Incidência da dengue	Ver Tabela 32		SINAN (Média dos casos de 2014-2016, 2019 e 2022) (272)
Soroprevalência por faixa etária	Ver Appendix A		Com base em dados simulados no modelo <i>dyna-static</i>
Tábua de Mortalidade	Ver Tabela 31		Nações Unidas – World Population Prospects (271)
Distribuição etária da população	-		IBGE - Projeção da população por idade simples – 2023 (269)
Relacionado à vacina			
Eficácia contra casos ambulatoriais	• Ano de vacinação: 56,2% (soronegativo); 72,0% (soropositivo) • Ano de vacinação +1 ano: 40,5% (soronegativo); 53,1% (soropositivo) • Ano da vacina +2 anos: 34,8% (soronegativo); 46,2% (soropositivo) • Ano de vacinação +3 anos: 31,4% (soronegativo); 42,1% (soropositivo) • Ano de vacinação +4 anos: 29,2% (soronegativo); 39,2% (soropositivo)		Com base na análise post-hoc do estudo de Fase 3 DEN-301 (54 meses). Os dados são diferenciados por situação de não hospitalização/hospitalização e status sorológico prévio para permitir o declínio diferencial. (236)
			Ver Appendix H
Eficácia contra casos hospitalizados	84.4%		Com base na análise post-hoc do estudo de Fase 3 DEN-301 (54 meses). Não se espera que a eficácia hospitalar diminua. (236)
			Ver Appendix E
Custo de aquisição da vacina (por esquema completo de vacinação, ou seja, 2 doses)	R\$ 340,00		R\$ 170 por dose
			Ver Seção 7.11.1
Custo de administração da vacina (por esquema completo de vacinação, ou seja, 2 doses)	R\$ 1,26		R\$0,63 por dose (SIGTAP) (288)
			Ver Seção 7.11.1
Custos			
Hospitalização (custo por caso)	R\$4.506,13		Adaptado de Zara et al. 2016 (287) e ponderado pela proporção de hospitalizações em casos leves e graves (97 e 3%, respectivamente).
			Ver Seção 7.8

Ambulatorial (custo por caso)	R\$529,40	Adaptado de Zara et al. 2016 (287).	
		Ver Seção 7.8	
Custo de sintomas persistentes de dengue (por mês)	R\$ 299,59	Ver Seção 7.8	
Custos diretos OOP**	R\$ 237,00	Custos descritos por Suaya et al. 2009 (173) e ajustados pela inflação do período.	
		Ver Seção 7.8	
Custo por dia letivo perdido	R\$ 24,78	INEP – 2018 (294)	
		Ver Seção 7.9	
Custo por dia de trabalho perdido	R\$ 127,23	IBGE - Rendimento Médio mensal (1º trimestre de 2023) (292) dividido por 22 dias úteis	
		Ver Seção 7.9	
Outros			
Idade mínima para dengue persistente	30 anos	Teixeira et al., 2017 (286) Ver Seção 7.7.3	
Proporção de pacientes com sintomas persistentes de dengue	33,79%	Zeng et al. 2018 (167) Ver Seção 7.7.3	
Duração dos sintomas persistentes da dengue	2.7 meses	Teixeira et al., 2017 (286) Ver Seção 7.7.3	
Taxa de hospitalização na ausência de vacinação	0-9 anos	8,98%	Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN (Média dos casos de 2014-2016, 2019 e 2022) (272) ajustado por 2.03 (61), Ver Error! Reference source not found. 7.5.5
	10-19 anos	5,38%	
	20-29 anos	4,15%	
	30-39 anos	4,65%	
	40-49 anos	5,03%	
	50-59 anos	5,88%	
	60-69 anos	7,78%	
	70-79 anos	12,34%	
	80-99 anos	21,00%	
Taxa de tratamento ambulatorial na ausência de vacinação	0-9 anos	91,02%	
	10-19 anos	94,62%	
	20-29 anos	95,85%	
	30-39 anos	95,35%	
	40-49 anos	94,97%	
	50-59 anos	94,12%	
	60-69 anos	92,22%	

	70-79 anos	87,66%
	80-99 anos	79,00%
Dias letivos perdidos por caso (crianças)	11,7	Segue a duração da doença descrita por Martelli et al. 2011 (163)
Dias de trabalho perdidos por caso (adulto)	11,7	Ver Seção 7.7.1
Custo com controle do vetor	R\$0,56 per capita	Portal da Transparência, Orçamento 2023 (R\$ 114.528.485,54) (306)
Perda técnica e física	5% do total de doses	WHO – Monitoring vaccine wastage at country level (307)

8.4. Resultados da AIO

Cenário A: R4 + R5 com 90% de cobertura vacinal

A Tabela 48 **Error! Reference source not found.** apresenta uma visão geral dos resultados da análise de impacto orçamentário para o Cenário A, que considera uma cobertura vacinal de 90% para a vacinação de rotina aos 4 e aos 55 anos de idade, de acordo com a ambição do PNI divulgada na campanha Movimento Nacional pela Vacinação em 2023 (299). Em um horizonte temporal de 5 anos, é esperado que exista uma variação de 44,91% e 14,24% no orçamento relacionado ao manejo e impacto da doença sob a perspectiva do pagador e da sociedade, respectivamente. O Cenário A representa o cenário de maior número de pessoas que completaram o esquema vacinal com QDENG A e, pelo mesmo motivo, o cenário com o maior impacto orçamentário previsto.

Tabela 48. Visão Geral da AIO - Cenário A

CENÁRIO A				
IMPACTO ORÇAMENTO AO LONGO DE 5 ANOS				
Parâmetro	Cenário atual (ausência de vacina)	Cenário Proposto (Cenário A)	Impacto orçamentário líquido	% Variação
Custo de aquisição da vacina	R\$0	R\$7.795.581.038	R\$7.795.581.038	-
Custo de administração da vacina	R\$0	R\$28.889.506	R\$28.889.506	-
Custo com Perdas técnicas e físicas	R\$0	R\$389.779.052	R\$389.779.052	-
Custos com hospitalizações	R\$5.236.665.543	R\$4.381.000.463	-R\$855.665.080	-16,34%
Custos com tratamento ambulatorial	R\$5.892.717.040	R\$4.989.916.659	-R\$902.800.381	-15,32%
Custos do manejo da dengue persistente	R\$1.984.559.159	R\$1.675.937.770	-R\$308.621.389	-15,55%
Custos indiretos (S)	R\$13.060.960.857	R\$10.992.024.456	-R\$2.068.936.401	-15,84%
• Dias de trabalho e deveres do cuidador	R\$12.363.484.502	R\$10.418.744.133	-R\$1.944.740.369	-15,73%

• Custo de dias letivos perdidos	R\$697.476.354	R\$573.280.323	-R\$124.196.032	-17,81%
Custo do próprio bolso (OOP) (S)	R\$2.913.453.852	R\$2.464.287.560	-R\$449.166.292	-15,42%
Custo com controle do vetor	R\$572.642.428	R\$572.642.428	R\$0	-
Custo Total - PAGADOR	R\$13.686.584.170	R\$19.833.746.915	R\$6.147.162.745	44,91%
Custo Total - SOCIEDADE	R\$29.660.998.879	R\$33.290.058.931	R\$3.629.060.052	12,24%
EPIDEMIOLOGIA				
Parâmetro	Cenário atual (ausência de vacina)	Cenário Proposto (Cenário A)	Diferença	% Variação
Número de infecções por dengue	12.293.054	10.397.838	(1.895.216)	-15,42%
Número de casos hospitalizados	1.162.119	972.230	(189.889)	-16,34%
Número de casos ambulatoriais	11.130.935	9.425.608	(1.705.328)	-15,32%
Número de pessoas vacinadas	-	22.928.180	22.928.180	-
Número de doses administradas	-	45.856.359	45.856.359	-
Perdas técnicas e físicas (5%)		2.292.818	2.292.818	-

A quebra dos resultados anuais permite uma melhor interpretação da evolução do impacto da vacinação no controle da doença. A tendência observada é de diminuição do impacto orçamentário líquido a cada ano (Figura 67) conforme a economia de recursos relacionados ao manejo da doença é potencializada pela quantidade crescente de infecções evitadas, iniciando em -R\$213.512.349 no primeiro ano da implementação da estratégia de vacinação e chegando a -R\$667.558.794 no quinto ano, totalizando uma economia acumulada de mais de 2 bilhões de reais no período analisado (Figura 68).

Figura 67. Impacto orçamentário anual - Cenário A (Perspectiva do Pagador)

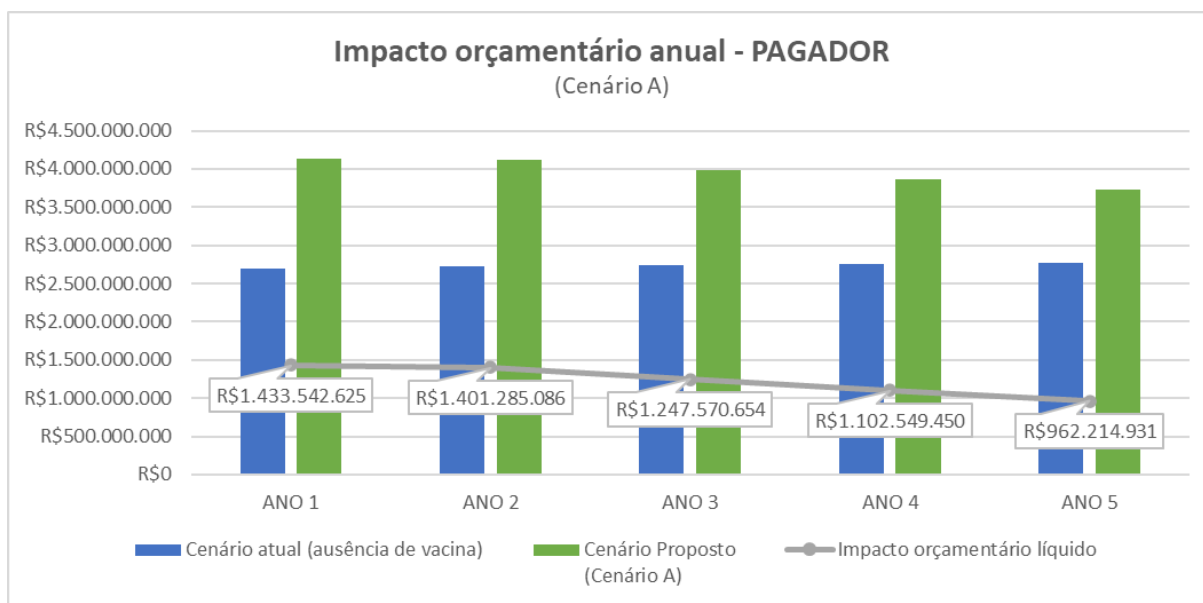
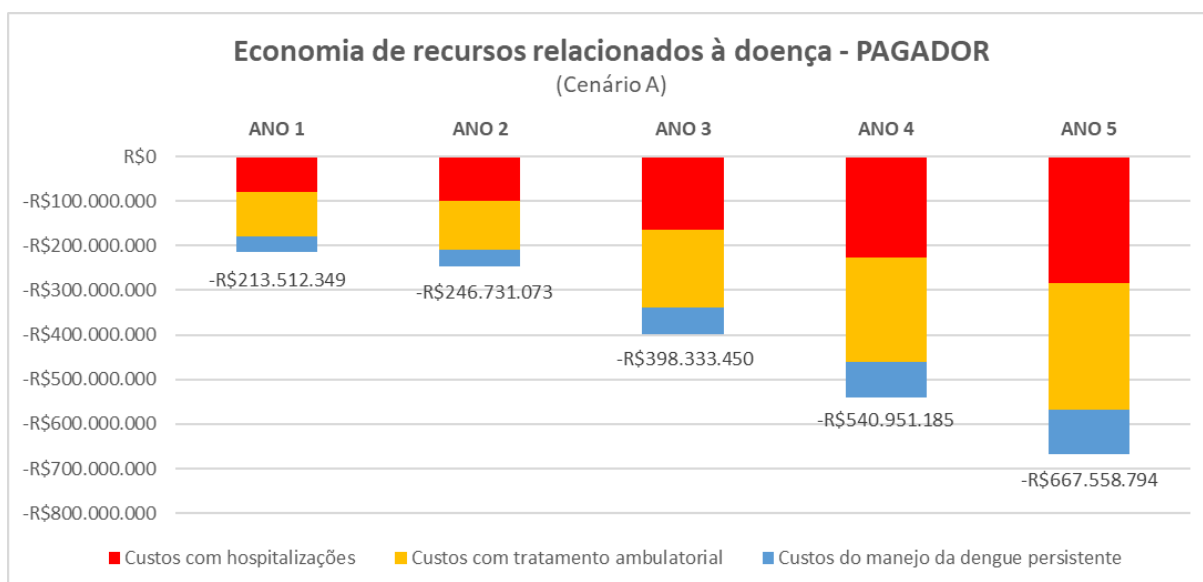


Figura 68. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário A (Perspectiva do Pagador)



A avaliação sob a perspectiva da sociedade, ao considerar custos relacionados à perda de produtividade relacionada ao absenteísmo e presenteísmo laboral e escolar, além de custos que impactam diretamente a renda familiar da população brasileira, proporciona um melhor dimensionamento do real impacto econômico da doença. O impacto orçamentário líquido no Ano 1 é de R\$1.158.237.653 e diminui anualmente ao longo do período analisado, chegando a R\$166.796.546 no Ano 5 (Figura 69). Essa redução observada no impacto orçamentário é impulsionada pela economia de recursos que soma mais de 4,5 bilhões de reais ao longo de um horizonte temporal de 5 anos (Figura 70)

Figura 69. Impacto orçamentário anual - Cenário A (Perspectiva da Sociedade)

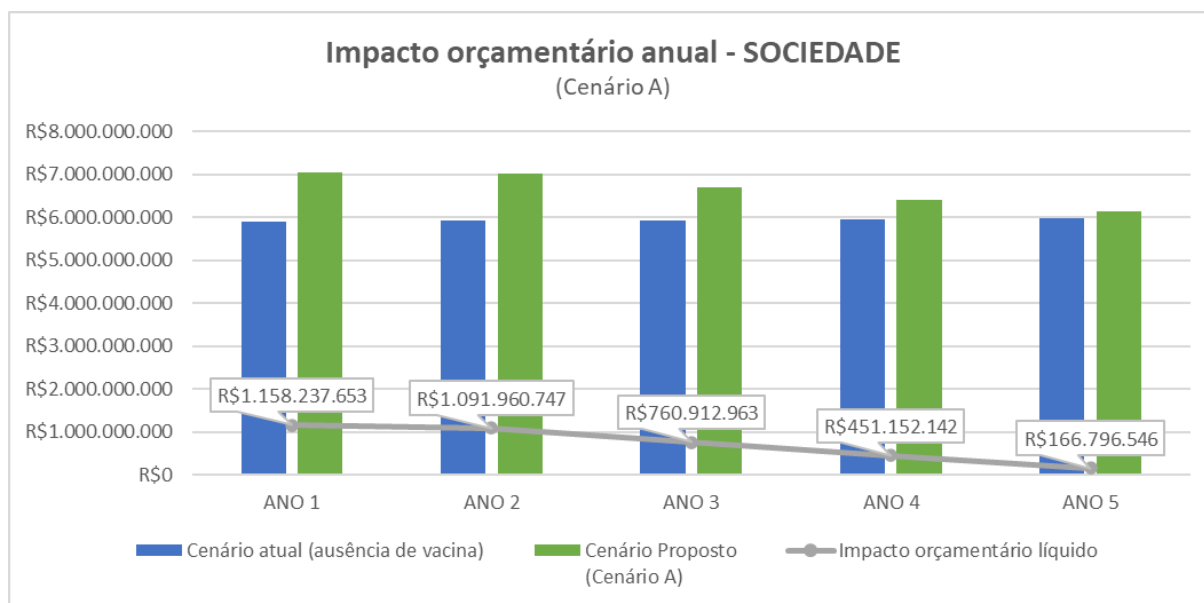
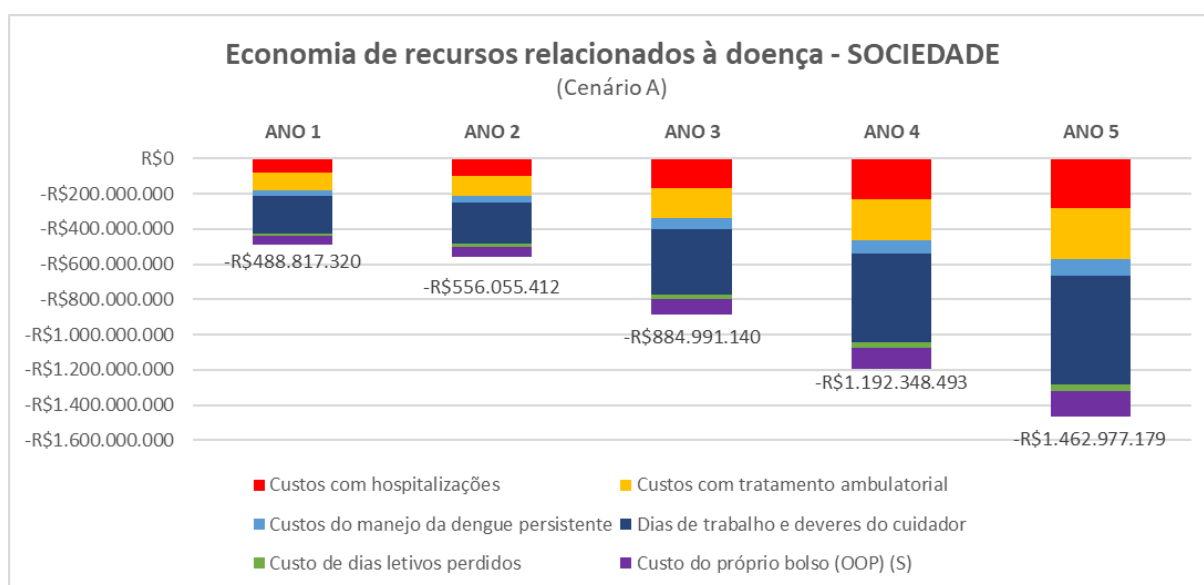
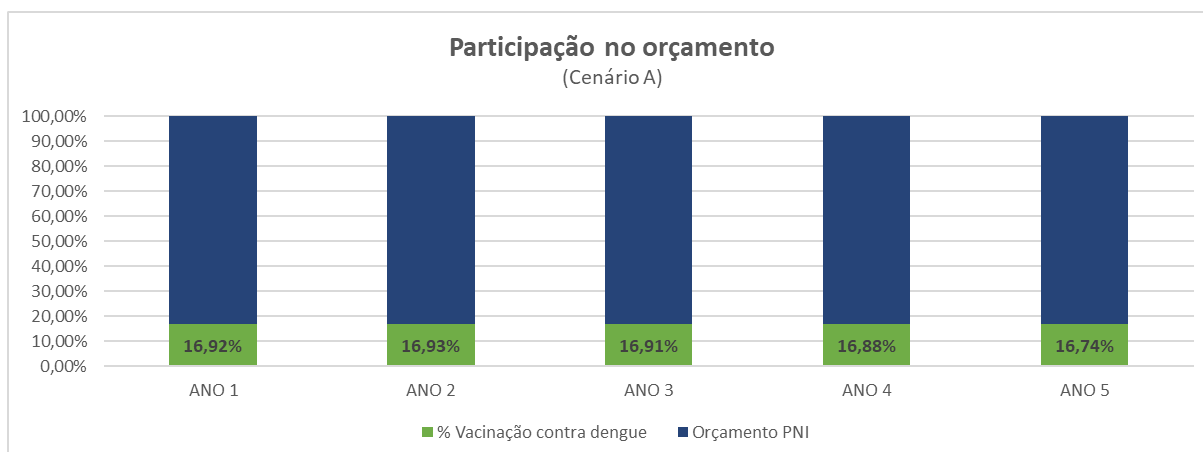


Figura 70. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário A (Perspectiva da Sociedade)



Considerando exclusivamente os custos relacionados à vacinação, ou seja, o custo de aquisição e administração da vacina, e 5% de perda técnica e física, é esperado que esse custo represente, em média, 16,88% do orçamento total do PNI (Figura 71), tomando como base o orçamento disponível para o ano 2023 e considerando que esse é um cenário de máximo potencial ao adotar uma cobertura vacinal elevada.

Figura 71. Participação da vacinação contra a dengue no orçamento anual do PNI (%) - Cenário A



Cenário B: R4 com 65% de cobertura vacinal e R5 com 50% de cobertura vacinal

A Tabela 49 apresenta uma visão geral dos resultados da análise de impacto orçamentário para o Cenário B, que considera uma cobertura vacinal de 65% para a vacinação de rotina aos 4 anos e de 50% para a vacinação de rotina aos 55 anos de idade. Essas premissas baseiam-se na observação das coberturas vacinais atuais para vacinas do calendário nacional de vacinação cujo público-alvo pertence a faixas etárias semelhantes, além da consulta à especialistas.

Tabela 49. Visão Geral da AIO - Cenário B

CENÁRIO B				
IMPACTO ORÇAMENTO AO LONGO DE 5 ANOS				
Parâmetro	Cenário atual (ausência de vacina)	Cenário Proposto (Cenário B)	Impacto orçamentário líquido	% Variação
Custo de aquisição da vacina	R\$0	R\$5.026.299.941	R\$5.026.299.941	-
Custo de administração da vacina	R\$0	R\$18.626.876	R\$18.626.876	-
Custo com Perdas técnicas e físicas	R\$0	R\$251.314.997	R\$251.314.997	-
Custos com hospitalizações	R\$5.236.665.543	R\$4.624.431.355	-R\$612.234.188	-11,69%
Custos com tratamento ambulatorial	R\$5.892.717.040	R\$5.273.454.160	-R\$619.262.880	-10,51%
Custos do manejo da dengue persistente	R\$1.984.559.159	R\$1.775.503.707	-R\$209.055.452	-10,53%
Custos indiretos (S)	R\$13.060.960.857	R\$11.626.842.571	-R\$1.434.118.286	-10,98%
• Dias de trabalho e deveres do cuidador	R\$12.363.484.502	R\$11.018.092.046	-R\$1.345.392.457	-10,88%
• Custo de dias letivos perdidos	R\$697.476.354	R\$608.750.525	-R\$88.725.829	-12,72%
Custo do próprio bolso (OOP) (S)	R\$2.913.453.852	R\$2.604.023.907	-R\$309.429.945	-10,62%

Custo com controle do vetor	R\$572.642.428	R\$572.642.428	R\$0	-
Custo Total - PAGADOR	R\$13.686.584.170	R\$17.542.273.465	R\$3.855.689.295	28,17%
Custo Total - SOCIEDADE	R\$29.660.998.879	R\$31.773.139.944	R\$2.112.141.065	7,12%
EPIDEMIOLOGIA				
Parâmetro	Cenário atual (ausência de vacina)	Cenário Proposto (Cenário B)	Diferença	% Variação
Número de infecções por dengue	12.293.054	10.987.443	(1.305.612)	-10,62%
Número de casos hospitalizados	1.162.119	1.026.252	(135.867)	-11,69%
Número de casos ambulatoriais	11.130.935	9.961.190	(1.169.745)	-10,51%
Número de pessoas vacinadas	-	14.783.235	14.783.235	-
Número de doses administradas	-	29.566.470	29.566.470	-
Perdas técnicas e físicas (5%)	-	1.478.324	1.478.324	-

Em um horizonte temporal de 5 anos, é esperado que exista uma variação de 28,17% e 7,12% no orçamento relacionado ao manejo e impacto da doença sob a perspectiva do pagador e da sociedade, respectivamente.

Assim como no primeiro cenário analisado, a tendência observada no Cenário B é de diminuição progressiva do impacto orçamentário líquido (Figura 72) ao passo que a economia de recursos relacionados ao manejo da doença aumenta progressivamente, totalizando uma economia acumulada de R\$1.440.552.520 no período analisado (Figura 73).

Figura 72. Impacto orçamentário anual - Cenário B (Perspectiva do Pagador)

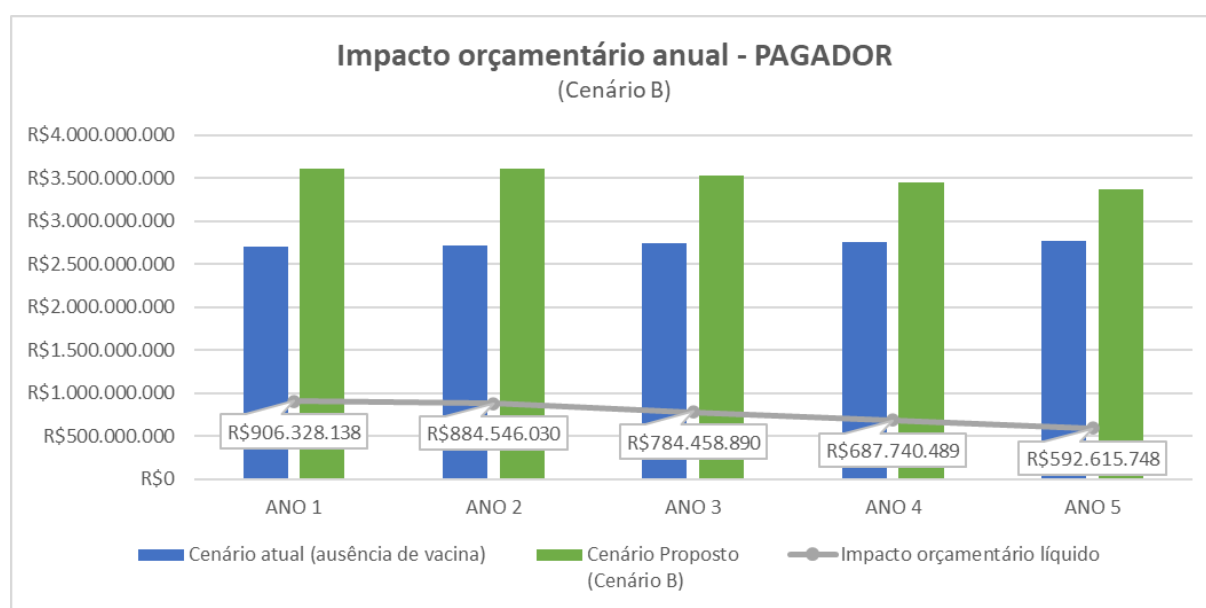
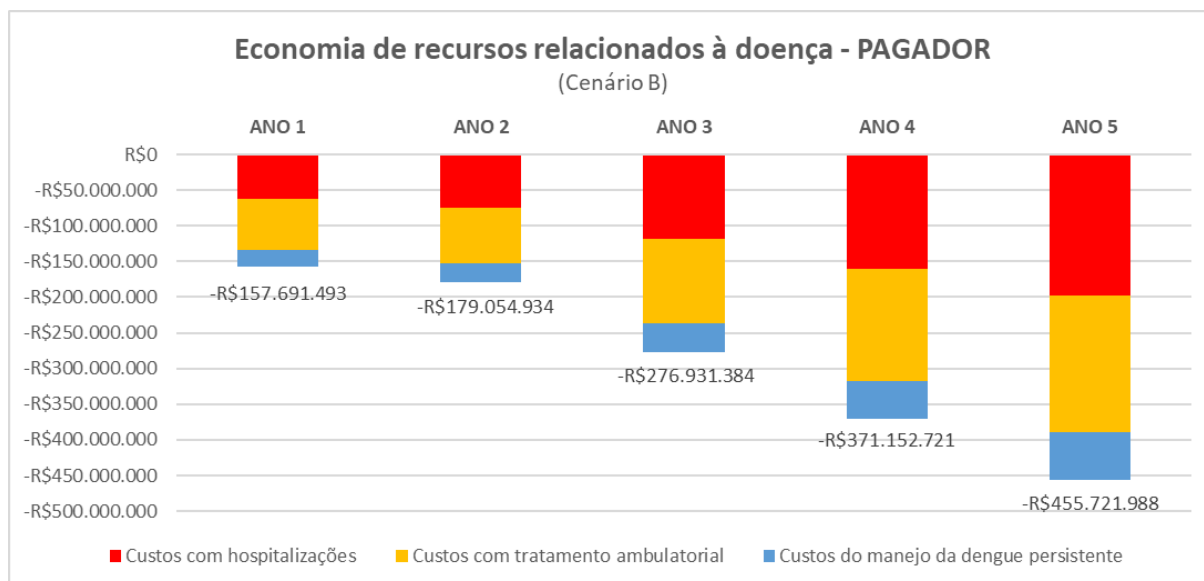


Figura 73. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário B (Perspectiva do Pagador)



Sob a ótica da sociedade, o impacto orçamentário líquido no Ano 1 é de R\$707.570.094 e diminui anualmente ao longo do período analisado, chegando a R\$50.763.715 no Ano 5 (Figura 74), enquanto a economia de recursos soma R\$3.184.100.750 ao final de 5 anos (Figura 75).

Figura 74. Impacto orçamentário anual - Cenário B (Perspectiva da Sociedade)

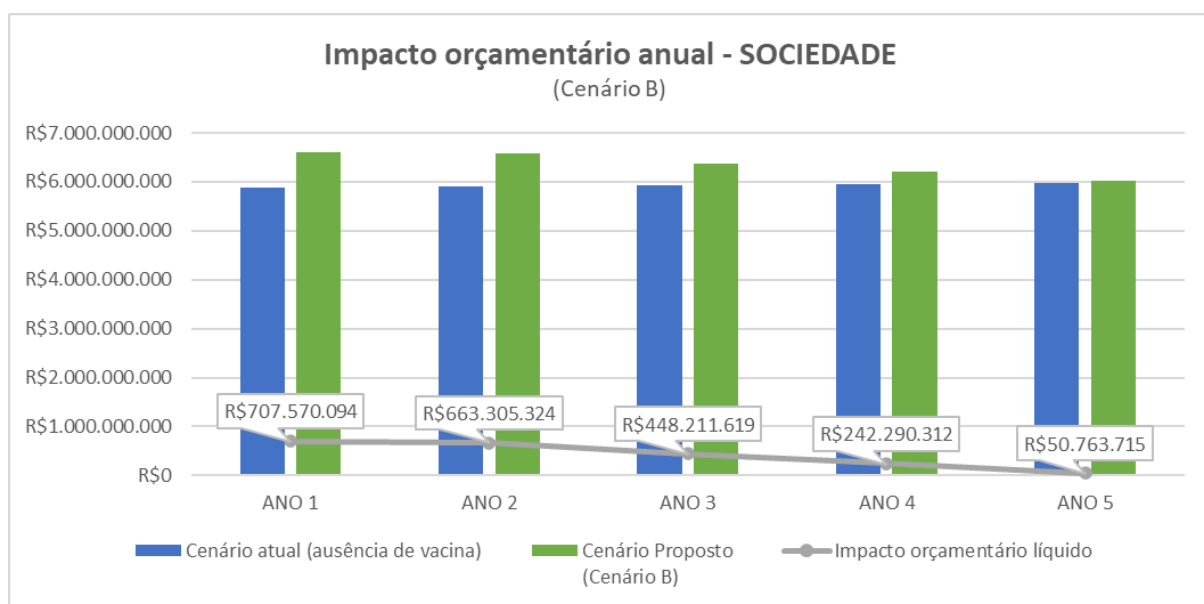
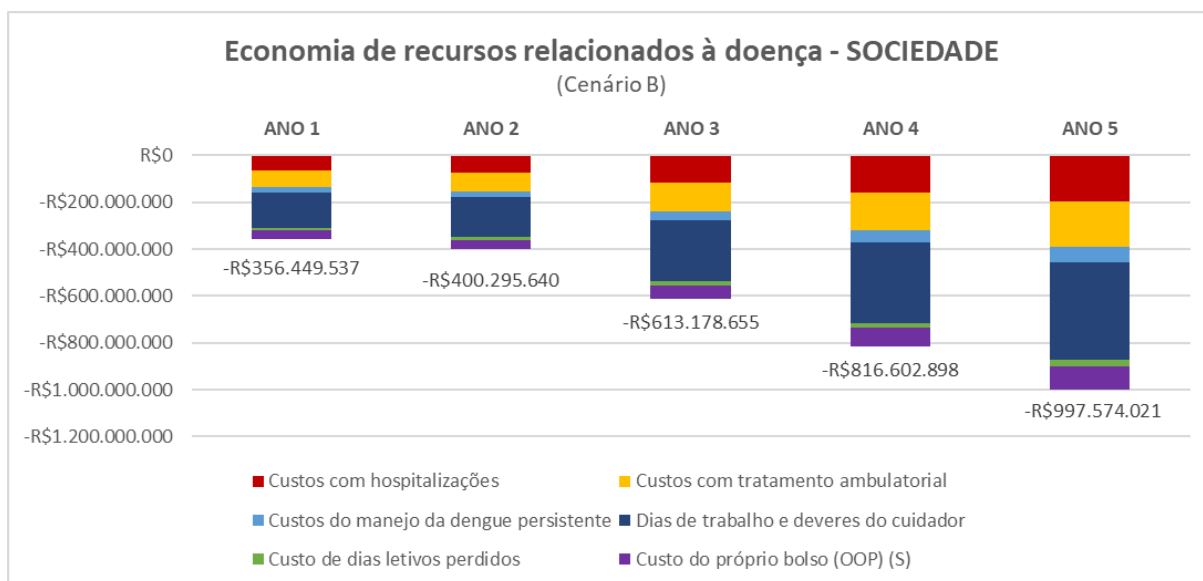
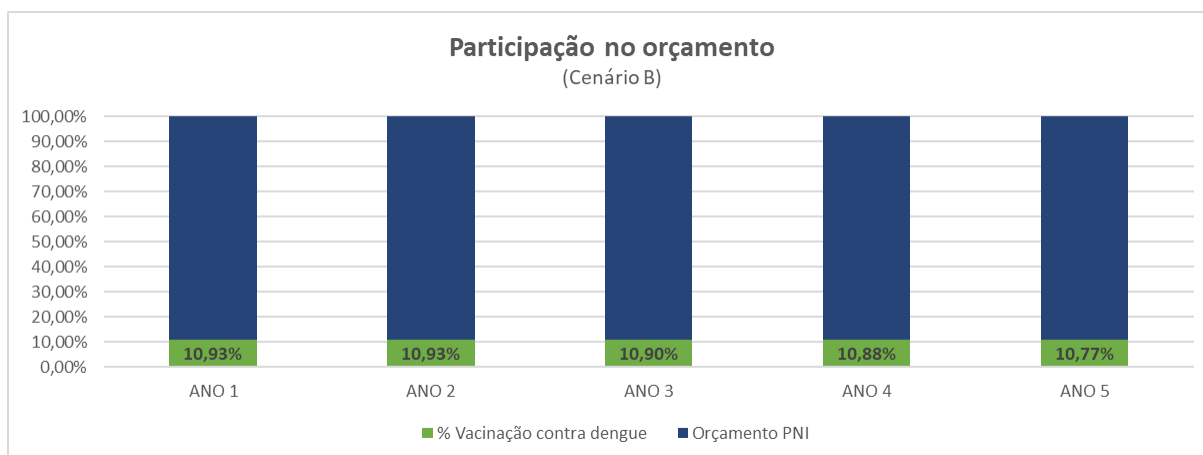


Figura 75. Economia de recursos relacionados à doença - Cenário B (Perspectiva da Sociedade)



Por fim, considerando que o Cenário B é o cenário que mais reflete as taxas atuais de cobertura vacinal para as faixas etárias propostas, é esperado que o custo da estratégia de vacinação represente, em média, 10,88% do orçamento anual do PNI (Figura 76. Participação da vacinação contra a dengue no orçamento anual do PNI (%) - Cenário B

Figura 76. Participação da vacinação contra a dengue no orçamento anual do PNI (%) - Cenário B



Cenário C: R4 e R5 com cobertura vacinal aumentando gradualmente ao longo de 5 anos

A Cenário C apresenta uma perspectiva de aumento gradativo da cobertura vacinal ao longo de 5 anos de horizonte temporal. Nesse cenário, as CV são de 45%, 65%, 70%, 80% e 90%, do ano 1 ao ano 5, respectivamente. A Tabela 50 apresenta uma visão geral dos resultados observados para o Cenário C. Ao longo do período avaliado, é esperada uma variação de 36,08% e 10,78% no orçamento

Tabela 50. Visão Geral da AIO - Cenário C

CENÁRIO C				
IMPACTO ORÇAMENTO AO LONGO DE 5 ANOS				
Parâmetro	Cenário atual (ausência de vacina)	Cenário Proposto (Cenário C)	Impacto orçamentário líquido	% Variação
Custo de aquisição da vacina	R\$0	R\$6.059.159.677	R\$6.059.159.677	-
Custo de administração da vacina	R\$0	R\$22.454.533	R\$22.454.533	-
Custo com Perdas técnicas e físicas	R\$0	R\$302.957.984	R\$302.957.984	-
Custos com hospitalizações	R\$5.236.665.543	R\$4.624.013.316	-R\$612.652.227	-11,70%
Custos com tratamento ambulatorial	R\$5.892.717.040	R\$5.271.976.531	-R\$620.740.509	-10,53%
Custos do manejo da dengue persistente	R\$1.984.559.159	R\$1.771.017.784	-R\$213.541.375	-10,76%
Custos indiretos (S)	R\$13.060.960.857	R\$11.630.689.202	-R\$1.430.271.655	-10,95%
• <i>Dias de trabalho e deveres do cuidador</i>	R\$12.363.484.502	R\$11.019.651.692	-R\$1.343.832.810	-10,87%
• <i>Custo de dias letivos perdidos</i>	R\$697.476.354	R\$611.037.510	-R\$86.438.844	-12,39%
Custo do próprio bolso (OOP) (S)	R\$2.913.453.852	R\$2.603.340.421	-R\$310.113.431	-10,64%
Custo com controle do vetor	R\$572.642.428	R\$572.642.428	R\$0	-
Custo Total - PAGADOR	R\$13.686.584.170	R\$18.624.222.253	R\$4.937.638.083	36,08%
Custo Total - SOCIEDADE	R\$29.660.998.879	R\$32.858.251.876	R\$3.197.252.997	10,78%
EPIDEMIOLOGIA				
Parâmetro	Cenário atual (ausência de vacina)	Cenário Proposto (Cenário C)	Diferença	% Variação
Número de infecções por dengue	12.293.054	10.984.559	(1.308.495)	-10,64%
Número de casos hospitalizados	1.162.119	1.026.160	(135.960)	-11,70%
Número de casos ambulatoriais	11.130.935	9.958.399	(1.172.536)	-10,53%
Número de pessoas vacinadas	-	17.821.058	17.821.058	-
Número de doses administradas	-	35.642.116	35.642.116	-
Perdas técnicas e físicas (5%)	-	1.782.106	1.782.106	-

Analisando os dados ano a ano, concluímos que apesar da cobertura vacinal crescente, o impacto orçamentário se mantém praticamente constante, e isso acontece devido ao equilíbrio entre o maior número de pessoas se vacinando devido ao aumento da cobertura vacinal e a crescente economia de recursos relacionados ao manejo da doença (Figura 78). A partir do 5º ano, ao alcançarmos a meta de cobertura vacinal, é esperado que o impacto orçamentário anual passe a diminuir.

Figura 77. Impacto orçamentário anual - Cenário B (Perspectiva do Pagador)

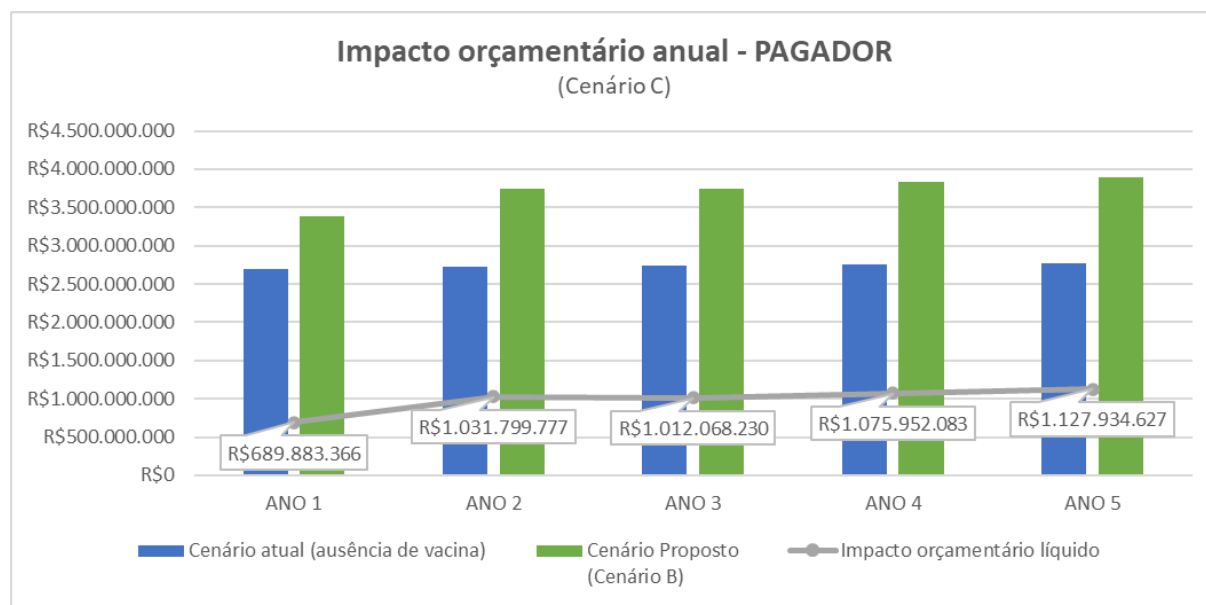
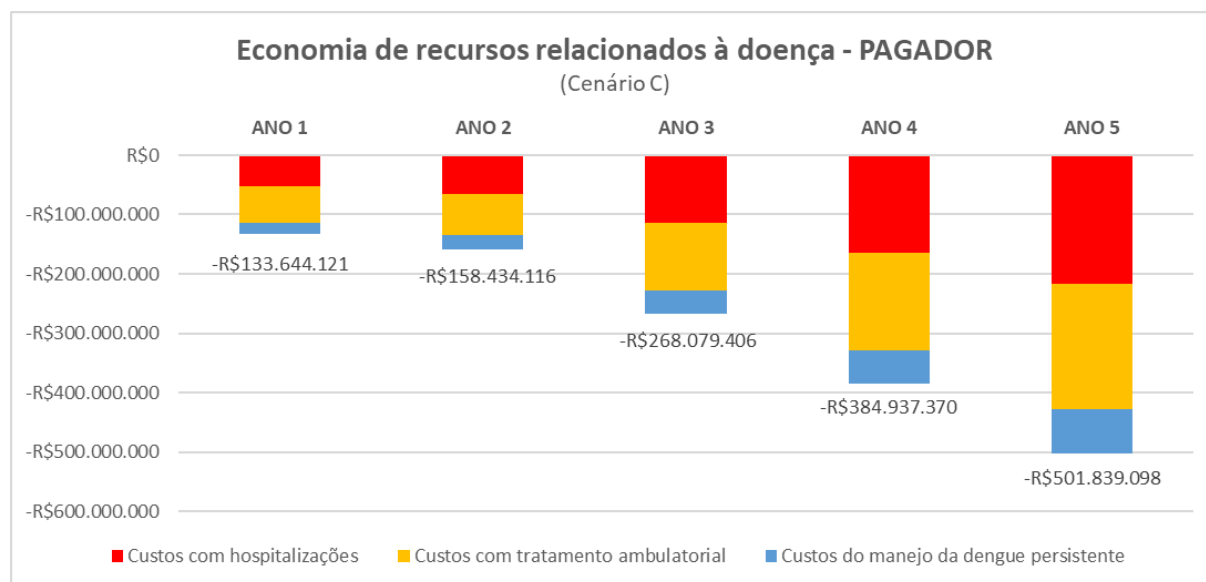


Figura 78. Economia de recursos relacionados a dengue - Cenário C (Perspectiva do Pagador)



No que diz respeito à perspectiva da sociedade, essa tendência de redução do impacto orçamentário anula é percebida ainda dentro do período de 5 anos analisado (Figura 79).

Figura 79. Impacto orçamentário anual - Cenário C (Perspectiva do Pagador)

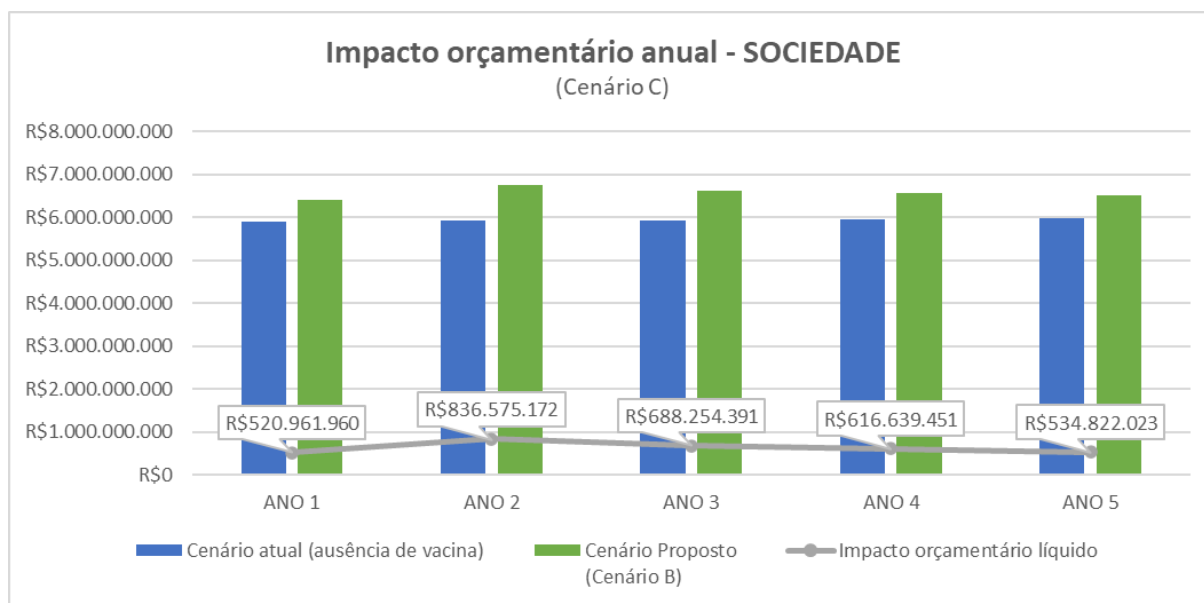
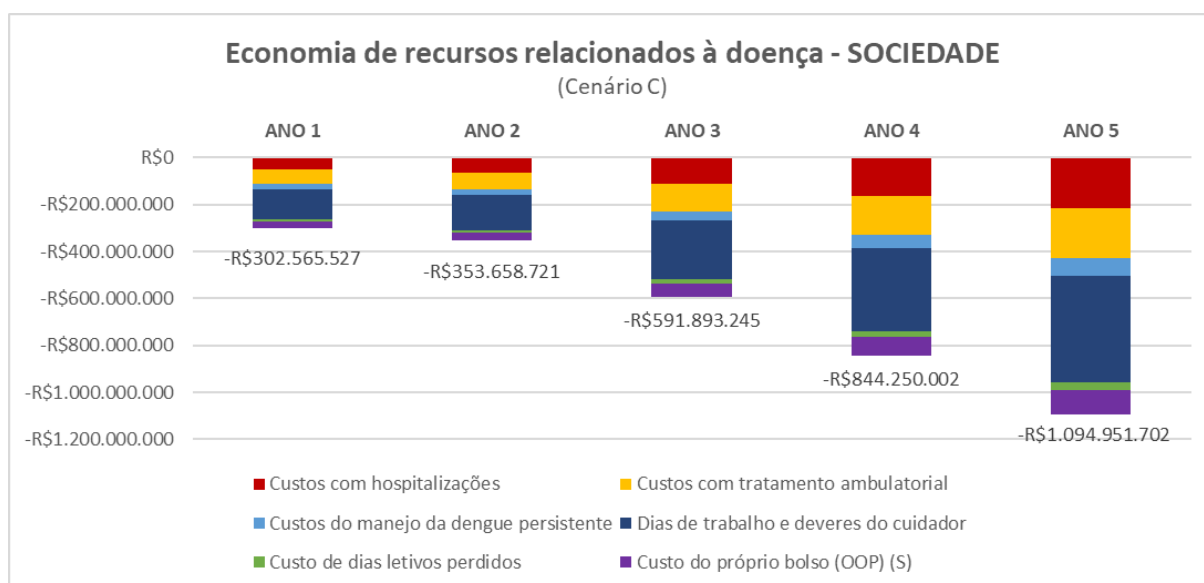
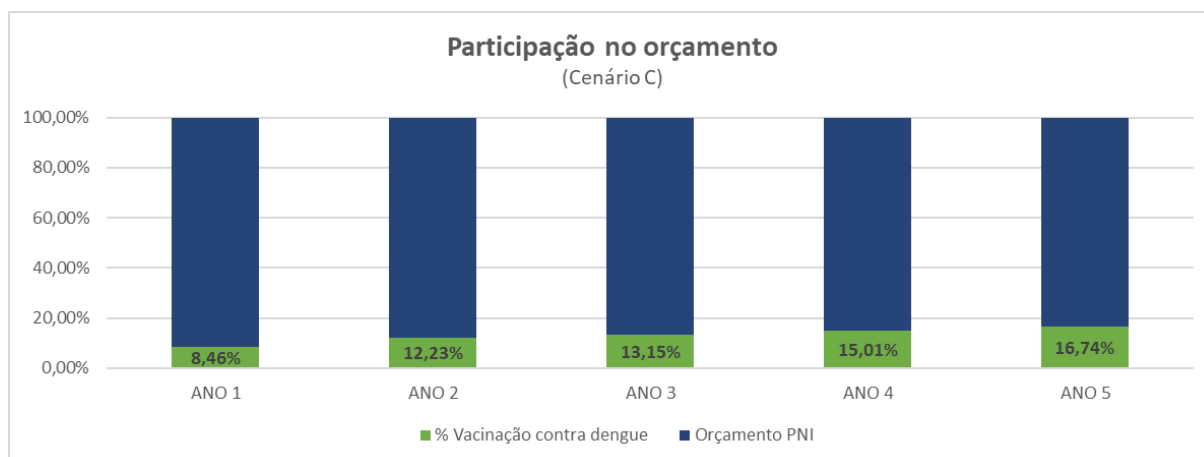


Figura 80. Economia de recursos relacionados a dengue - Cenário C (Perspectiva do Pagador)



Em decorrência da expectativa de aumento gradual da cobertura vacinal de 45% a 90% em 5 anos, o impacto do custo da estratégia de vacinação também é variável, podendo representar de 8,46% a 16,74% do orçamento anual do PNI (Figura 81).

Figura 81. Participação da vacinação contra a dengue no orçamento anual do PNI (%) - Cenário C



8.5. Análise de Sensibilidade Determinística

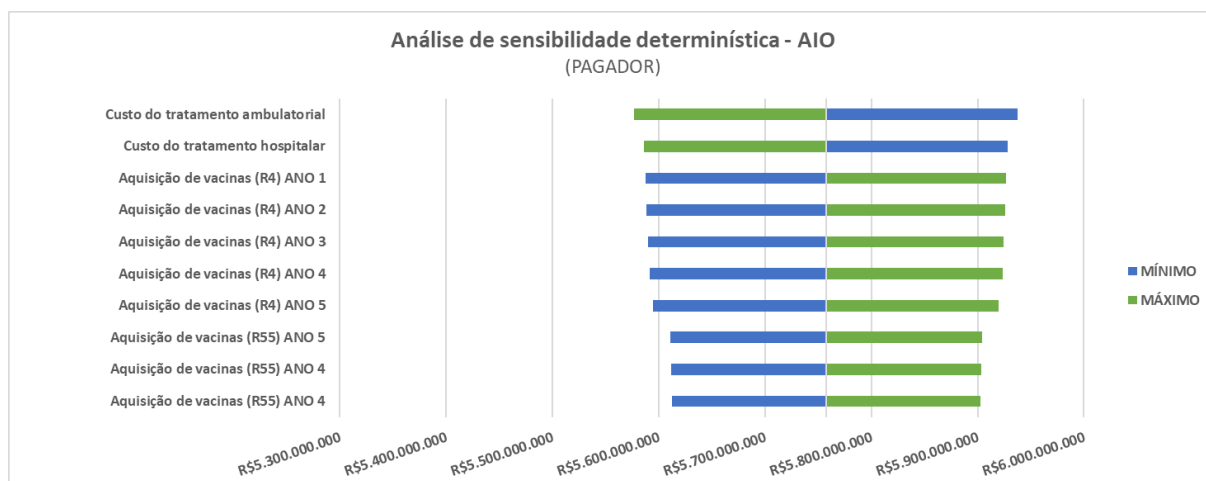
A análise de sensibilidade determinística (ASD) unidirecional dos principais parâmetros do modelo pode ser usada para identificar os parâmetros aos quais os resultados do modelo são mais sensíveis (ou seja, os fatores determinantes do modelo), ajustando o intervalo de variação em 20% em qualquer direção.

Nas análises de sensibilidade unidirecionais, cada parâmetro de interesse é alterado de forma independente, enquanto todos os outros permanecem em seus valores padrão adotados no caso base. Os resultados da ASD são apresentados na forma de um diagrama de tornado, com os parâmetros mais influentes na parte superior, em ordem decrescente de impacto. Todos os parâmetros que foram considerados como determinantes do modelo ou que apresentaram algum grau de incerteza foram considerados na ASD, incluindo os seguintes dados:

- Custo de aquisição da vacina
- Custos: administração da vacina, hospitalização e atendimento ambulatorial, proporção, duração e custo da dengue persistente, rendimento médio diário, custo por dia letivo perdido, custos OOP
- Fatores de expansão
- Eficácia da vacina (ambulatorial diferenciada pelo estado sorológico prévio; hospitalização)
- Dias letivos e de trabalho perdidos por caso de dengue
- Proporção da população ocupada e necessidade de cuidadores/acompanhantes

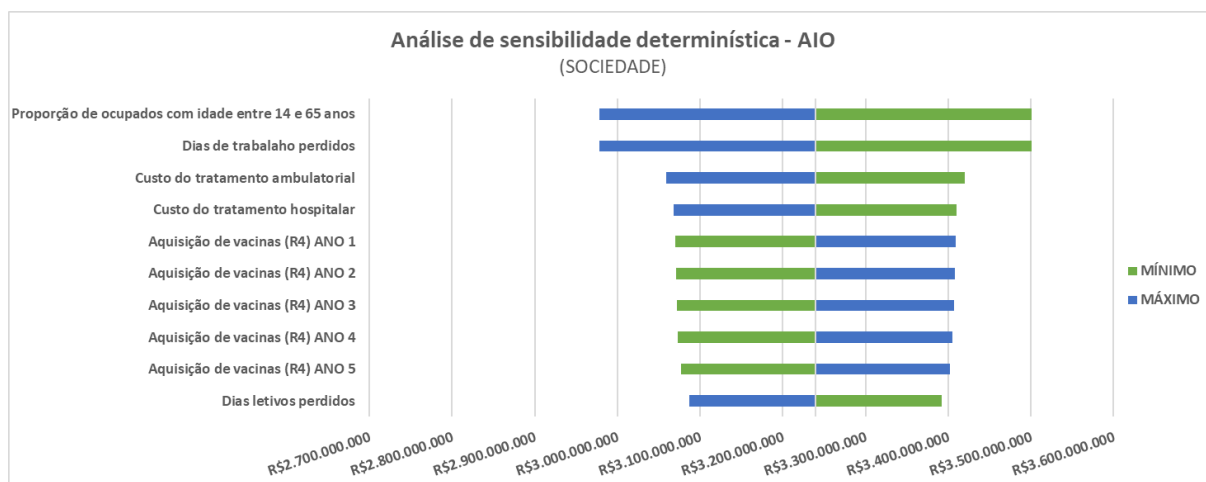
Analisando os resultados sob perspectiva do pagador, encontramos que o parâmetro mais influente foi o custo de tratamento ambulatorial, que apresenta a maior parte das infecções por dengue, seguido dos custos do tratamento hospitalar. Logo em seguida destacam-se os custos da aquisição anual de vacinas para a população aos 4 anos de idade, seguida do custo anual de aquisição de vacinas para a população aos 55 anos de idade (Figura 82).

Figura 82. Gráfico de tornado - ASD sob a perspectiva do pagador



Os parâmetros determinantes da análise de impacto orçamentário sob a perspectiva da sociedade são relacionados, principalmente, a perda de produtividade, como a proporção de indivíduos ocupados e dias de trabalho perdidos. Em seguida encontra-se o custo anual de aquisição de vacinas especificamente para a população aos 4 anos de idade e, por fim, a quantidade de dias letivos perdidos em decorrência de episódios de dengue (Figura 83).

Figura 83. Gráfico de tornado - ASD sob a perspectiva da sociedade



Embora os custos de aquisição e administração da vacina exijam investimento, seu custo é mais do que compensado devido à redução resultante no número de casos de dengue e ao uso de recursos associados relacionados ao atendimento ambulatorial e à hospitalização. O principal fator de compensação de custos são os custos de hospitalização. A economia nos custos indiretos (dias de trabalho perdidos devido a doença e tarefas de cuidado, além dos dias letivos perdidos) também é importante (Tabela 51).

Tabela 51. Lista dos 10 parâmetros mais influentes no impacto orçamentário, por perspectiva

SOCIEDADE	Custo total incremental		R\$ 3.239.281.000,04
PARÂMETRO	MÍNIMO	MÁXIMO	
Proporção de ocupados com idade entre 14 e 65 anos	R\$ 3.500.695.085,98	R\$ 2.977.866.914,11	

Dias de trabalho perdidos	R\$ 3.500.695.085,98	R\$ 2.977.866.914,11
Custo do tratamento ambulatorial	R\$ 3.419.841.076,23	R\$ 3.058.720.923,86
Custo do tratamento hospitalar	R\$ 3.410.414.016,11	R\$ 3.068.147.983,98
Aquisição de vacinas (R4) ANO 1	R\$ 3.069.606.605,64	R\$ 3.408.955.394,45
Aquisição de vacinas (R4) ANO 2	R\$ 3.070.691.528,61	R\$ 3.407.870.471,48
Aquisição de vacinas (R4) ANO 3	R\$ 3.071.872.874,41	R\$ 3.406.689.125,68
Aquisição de vacinas (R4) ANO 4	R\$ 3.073.195.980,79	R\$ 3.405.366.019,30
Aquisição de vacinas (R4) ANO 5	R\$ 3.076.532.106,26	R\$ 3.402.029.893,83
Dias letivos perdidos	R\$ 3.391.654.194,28	R\$ 3.086.907.805,81
PAGADOR	Custo total incremental	R\$ 5.757.383.693,32
PARÂMETRO	MÍNIMO	MÁXIMO
Custo do tratamento ambulatorial	R\$ 5.937.943.769,51	R\$ 5.576.823.617,14
Custo do tratamento hospitalar	R\$ 5.928.516.709,38	R\$ 5.586.250.677,26
Aquisição de vacinas (R4) ANO 1	R\$ 5.587.709.298,91	R\$ 5.927.058.087,73
Aquisição de vacinas (R4) ANO 2	R\$ 5.588.794.221,89	R\$ 5.925.973.164,75
Aquisição de vacinas (R4) ANO 3	R\$ 5.589.975.567,69	R\$ 5.924.791.818,95
Aquisição de vacinas (R4) ANO 4	R\$ 5.591.298.674,07	R\$ 5.923.468.712,58
Aquisição de vacinas (R4) ANO 5	R\$ 5.594.634.799,54	R\$ 5.920.132.587,10
Aquisição de vacinas (R55) ANO 5	R\$ 5.610.791.289,43	R\$ 5.903.976.097,21
Aquisição de vacinas (R55) ANO 4	R\$ 5.611.521.961,20	R\$ 5.903.245.425,44
Aquisição de vacinas (R55) ANO 4	R\$ 5.612.388.874,12	R\$ 5.902.378.512,52

O impacto social e econômico das doenças infecciosas e das vacinas vai muito além dos custos diretos da assistência médica e dos custos de produtividade tradicionalmente avaliados nas análises de custo-efetividade (185). Portanto, também é importante considerar o impacto macroeconômico da dengue juntamente com o impacto orçamentário da vacinação. Estima-se que a perda de produtividade relacionada à dengue e os efeitos em cascata dessa interrupção nas atividades econômicas tenham um efeito total de US\$ 876 milhões no Brasil em 2019, equivalente a ~0,05% do PIB brasileiro (190). Um programa de vacinação é um investimento em saúde que pode beneficiar vários aspectos da economia, como o aumento do turismo, da produtividade e do investimento estrangeiro direto.

9. DISCUSSÃO

9.1. TAK-003 é uma vacina tetravalente

As avaliações de imunogenicidade celular demonstraram que a TAK-003 provoca uma resposta imune mediada por células T direcionada a todos os componentes da vacina. Isso inclui respostas às proteínas estruturais do DENV-1, -2, -3 e -4; respostas às proteínas não estruturais do DENV-2; e respostas de reação cruzada contra as proteínas não estruturais do DENV-1, -3 e -4 (308)

É importante ressaltar que os dados imunológicos apoiam os dados de eficácia. A eficácia cumulativa em 54 meses demonstrou que o TAK-003 é eficaz contra todos os quatro sorotipos em indivíduos soropositivos na linha de base, com estimativas de eficácia variando de 52,3% a 80,4%. Nos soronegativos da linha de base, o TAK-003 teve eficácia de 45,4% contra o DENV-1 e 88,1% contra o DENV-2; não foi observada eficácia contra o DENV-3, e o número de casos de DENV-4 permaneceu muito baixo, mas não indicou eficácia (26).

As proteínas NS conservadas da dengue estão incluídas no desenho da TAK-003 e são cruciais para provocar respostas imunes protetoras humorais e mediadas por células (7,12). Foi demonstrado que a vacinação com a TAK-003 provoca uma resposta imune contra a NS1 do DENV, uma toxina viral que está implicada na dengue grave. (15) A resposta de IgG específica para NS1 induzida pelo TAK-003 é protetora contra a hiperpermeabilidade endotelial mediada por NS1 in vitro e pode contribuir potencialmente para a proteção contra manifestações graves da infecção por dengue (163,309). As respostas imunes celulares são induzidas a todos os componentes do TAK-003 em indivíduos soronegativos e soropositivos, incluindo componentes virais estruturais e não estruturais do TAK-003.

9.2. Síntese dos principais achados

Um robusto programa de desenvolvimento clínico apoiou a eficácia e segurança da vacina TAK-003, que incluiu mais de 28 mil participantes ao longo de 19 ensaios clínicos. Os estudos incluíram participantes com grande diversidade de características, incluindo uma ampla faixa etária (4 a 60 anos, conforme indicação pleiteada e prevista em bula), indivíduos soropositivos e soronegativos na linha de base, e participantes de regiões endêmicas e não-endêmicas dentre um total de 13 países. Em estudos de fase 1, 2 e 3, a vacina TAK-003 se mostrou altamente imunogênica para todos os quatro sorotipos, tanto em pacientes pediátricos quanto em pacientes adultos, independente do estado imunológico prévio.

O estudo pivotal que confirmou a eficácia da TAK-003 foi um grande ensaio clínico randomizado, multicêntrico, quadruplo-cego (TIDES trial), em conformidade com as diretrizes clínicas da OMS para a dengue no que diz respeito ao desenho do estudo, inclusão da população, duração e definição dos desfechos. Ao longo de 12 meses, a eficácia vacinal após a segunda dose foi de 80,2% para prevenção de dengue virologicamente comprovada (DVC) e 90,4% para prevenção de hospitalização por DVC ao longo de 18 meses. A eficácia e segurança foram consistentes independente do estado imune na linha de base, idade ou contexto epidemiológico. No longo prazo, a eficácia contra DCV e em especial hospitalização por DCV foi mantida com magnitude clinicamente importante, demonstrando uma redução na hospitalização de 84,1% (95% IC: 77,8-88,6%) no mês 54. O efeito da vacina além de duradouro parece apresentar início rápido, com evidência de proteção estatisticamente significativa e clinicamente importante entre a aplicação da primeira e segunda dose (<3 meses). Uma vacina capaz de rapidamente promover redução no risco de doença clinicamente significativa também pode ser benéfica no uso para contenção de epidemias assim como manter uma imunidade de longo prazo na população.

Embora a magnitude da eficácia vacinal varie de acordo com o sorotipo de DENV circulante, diversas análises exploratórias apontam para ausência de exacerbação mediada por anticorpos (ADE, *antibody-dependent enhancement*), reduzindo uma preocupação particular às vacinas candidatas contra a dengue. Os ensaios clínicos de curto, médio e longo prazo consistentemente demonstraram a segurança e tolerabilidade da vacina, com baixas taxas de eventos adversos graves relacionados à vacina e descontinuação do tratamento. Não foi observada diferença na frequência ou gravidade dos eventos adversos entre participantes soropositivos e soronegativos que receberam TAK-003 até 54 meses de acompanhamento após a 2ª dose da vacina; além disso, não foram identificados riscos de segurança, especialmente em relação à ADE.

Os achados foram baseados em um estudo multicêntrico com baixo risco de viés. Para os desfechos principais (DVC e hospitalização por DVC), a evidência foi julgada como de alta qualidade. Para os desfechos secundários (formas graves da dengue), a evidência foi julgada de muito baixa a moderada qualidade, dependendo do desfecho e *timepoint* avaliado, devido aos baixos números de eventos para esses eventos raros observados em análises exploratórias. Os resultados relacionados à segurança da vacina foram julgados como baixo risco de viés e alta qualidade da evidência.

9.3. Durabilidade da eficácia e resposta imune

No estudo pivotal TIDES (DEN-301), foi observada alta eficácia vacinal contra DVC em 12 e 18 meses. A redução observada foi de extensão variável, de acordo com o sorotipo da DENV, no longo prazo (54 meses); não obstante, a eficácia para prevenção de DVC ainda se manteve em magnitude de efeito satisfatória e clinicamente relevante (>60%). Em análise ano-a-ano, a eficácia vacinal atingiu um platô e se manteve estável entre 36 e 54 meses de acompanhamento, corroborando a durabilidade de longo prazo com a manutenção de magnitude importante de efeito. Em contrapartida, redução de eficácia foi apenas marginal para prevenção de hospitalização por DVC mesmo 54 meses após a segunda dose da vacina (eficácia global >80%), confirmando o valor da vacina a longo prazo para prevenção de desfechos críticos e mais indesejáveis, tanto pela perspectiva social quanto econômica.

De nota importante, a vacina foi altamente eficaz contra o sorotipo DENV2, com eficácia sustentada em 3 anos de 86% para prevenção de DVC e 96,7% para prevenção de hospitalização por DVC. No mundo real, é esperado que esta estimativa de eficácia em particular se reflita em um impacto expressivo, considerando que o DENV2 tem historicamente sido o sorotipo de maior circulação no Brasil e associado a casos graves (310).

A importância fundamental da imunidade contra o DENV-2 foi confirmada por uma grande meta-análise recente que incluiu 122 artigos e determinou que o DENV-2 estava associado a um risco significativamente maior de desenvolver dengue grave do que outros sorotipos em crianças (<18 anos).

9.4. Análises imunológicas exploratórias

Evidências adicionais de avaliações exploratórias de imunologia mostram que a TAK-003 envolve vários braços do sistema imunológico e provoca um amplo espectro de respostas imunes e contra os componentes da vacina que representam todos os 4 sorotipos de DENV, em adultos e crianças, independentemente do estado imunológico prévio.

TAK-003 induz anticorpos de ligação tetravalente de alta avidéz, e anticorpos funcionais, incluindo uma mistura de anticorpos neutralizantes específicos de tipo e de reação cruzada e células de memória B. Anticorpos fixadores de complemento são induzidos para cada um dos quatro sorotipos de DENV após a vacinação com TAK-003, que demonstraram persistir por pelo menos 450 dias após a vacinação. TAK-003 também induz uma resposta imune contra NS1, uma toxina viral implicada na dengue grave. A resposta de IgG específica de NS1 induzida por TAK-003 é reativa cruzada e protetora contra a hiperpermeabilidade endotelial mediada por DENV-1-4 NS1, e pode contribuir para a proteção contra manifestações graves de infecção por dengue. No geral, a TAK-003 demonstrou provocar uma resposta imune tetravalente, ampla e persistente que pode contribuir para a eficácia contra DVC causada por qualquer sorotipo DENV, proteção contra doenças graves e eficácia contra diversas cepas genotípicas de DENV que co-circulam globalmente.

9.5. Proteção incremental subsequente pós-infecção

Infecções com o vírus da dengue com determinado sorotipo podem conferir imunidade cruzada temporária aos demais sorotipos. No estudo TIDES, o longo tempo de acompanhamento totalizando 4,5 anos após a primeira dose da vacina permitiu a documentação de múltiplos episódios de DVC, fornecendo uma estimativa exploratória da eficácia vacinal para episódios subsequentes de dengue. Os dados foram relatados por Saez-Llorens e colaboradores (223), com 5 casos de infecções subsequentes no grupo TAK-003 (0,04%) e 13 (0,19%) no grupo placebo, resultando em um risco relativo de 0,19 (IC95%: 0,07 – 0,54). O efeito incremental da TAK-003 para redução de risco de casos breakthrough é especialmente relevante em regiões endêmicas como o Brasil, em que boa parte da população está sob risco de desenvolver múltiplas infecções sequenciais ao longo da vida. Estes achados, contextualizados com a menor proporção de casos breakthrough em indivíduos vacinados com apresentação clínica complicada (extravasamento plasmático, trombocitopenia ou sinais de sangramento) comparados a casos breakthrough em indivíduos não-vacinados (216), sugere que a TAK-003 apresenta um efeito importante na redução da gravidade e manifestação clínica da dengue.

Além disso, espera-se que os indivíduos que tenham contraído infecções experimentem um aumento na imunidade proporcionado pela vacina, denominado "reforço natural", e que desempenhará um papel na imunidade contínua e sustentada da população (consulte o Appendix B).

9.6. Aplicabilidade da evidência clínica para adultos

Um dos principais desafios no desenvolvimento de vacinas contra a dengue se dá pela ausência de correlatos de proteção (CdP) validados, que reduzem a capacidade de extrapolação direta dos resultados para populações não incluídas nos estudos pivotais. Adultos em regiões endêmicas costumam apresentar maior imunidade prévia do que a população pediátrica pela alta proporção de soropositividade. Estes fatores, somados à necessidade de explorar eficácia e segurança em diversos subgrupos (de acordo com *estado imunológico prévio* e sorotipo específico do DENV), contra múltiplos desfechos clínicos que apresentam taxa de ocorrência anual variável, implica em grandes barreiras logísticas e financeiras. Por essa razão, o programa clínico de desenvolvimento da TAK-003 incluiu em seu planejamento análises de *immunobridging*, a fim de investigar o grau de generalização dos resultados da população pediátrica para a população adulta.

A análise de *immunobridging* fornece substrato quantitativo para inferência indireta de eficácia de novas vacinas, e fornece evidência para apoiar a generalização do efeito de uma vacina para uma população não incluída nos ensaios clínicos de fase III (311). Essa abordagem minimiza a necessidade de estudos adicionais de grande escala, acelerando acesso a novas tecnologia. O método foi empregado com sucesso durante o desenvolvimento de diversas vacinas, incluindo a vacina pneumocócica 20-valente, vacina contra papilomavirus humano (HPV). Análises de *immunobridging* também têm sido empregadas para atualizações anuais de vacinas contra a influenza (311) e, mais recentemente, para vacinas da COVID-19 (incorporação da vacina Comirnaty para crianças de 5 a 11 anos (312); e da vacina bivalente para adultos (313)), efetivamente reduzindo custos e tempo no processo de implementação de vacinas.

As análises de *immunobridging* apresentadas neste dossiê demonstram não-inferioridade para todos os 4 sorotipos da dengue, entre a resposta imunogênica de crianças de 4 a 16 anos (DEN-301) e indivíduos de 18 a 60 anos de idade (DEN-304) (218). Além disso, para os sorotipos DENV1 e DENV2, a resposta imune em adultos foi 1,4 a 1,7 vezes maior comparado à população pediátrica. Estes achados relacionados à TAK-003 são consistentes com o gradiente de eficácia vacinal observado para outros imunizantes, em que a resposta imunológica e capacidade de proteção contra infecções clinicamente significativas, hospitalizações e óbito são invariavelmente maiores em adultos comparado aos demais extremos do ciclo da vida (população pediátrica e idosos) (314,315). Esse padrão é observado em parte por adultos apresentarem maior exposição prévia e maior imunocompetência. Estes achados foram consistentes com *immunobridging* conduzido para outra vacina candidata previamente aprovada pela ANVISA (DengVaxia®), sugerindo maior eficácia vacinal em adultos comparado à população pediátrica (316,317). Adicionalmente, em uma análise exploratória

de 3 anos de acompanhamento no estudo TIDES, não foi observada evidência de que o efeito da vacina dependa da idade (218), achados que corroboram a hipótese da consistência de eficácia independente da idade.

9.7. Potencial efeito em imunidade de rebanho

A imunização da população pode implicar em uma proteção indireta a outros indivíduos da população que não haviam sido imunizados. Um fator que facilita a disseminação do vírus da dengue entre os vetores e consequentemente aumenta a probabilidade de infecção é o fato de mosquitos que não carregam o vírus da DENV (ou os carregam com carga viral muito baixa) passam a ser infectivos após terem contato com humanos. Nesse sentido, análises que não levam em consideração esse efeito demonstram uma estimativa potencialmente conservadora do impacto global da vacinação em larga escala (Consulta o Appendix F).

9.8. Segurança

Refletindo no histórico dos riscos observados associados a vacinas contra a dengue, a administração de uma vacina da dengue em indivíduos saudáveis, soronegativos, levanta uma questão ética importante (318). Sua segurança precisa ser satisfatoriamente demonstrada para que não apenas seja capaz de promover saldo positivo na redução de hospitalizações e formas graves da doença, mas também garantir que a vacina em si não seja responsável por causar doença grave – independentemente do tamanho da proporção da população suscetível.

De acordo com a extensa revisão regulatória com vários órgãos, incluindo a EMA, não foram identificados riscos de segurança importantes, conforme a definição regulatória de um risco identificado.

O risco potencial de dengue grave e/ou hospitalização causada pelo DENV-3 em indivíduos soronegativos na linha de base (conforme discutido na Seção 6) baseia-se em poucos casos. Os dados foram afetados por fatores de confusão que fornecem explicações alternativas plausíveis.

Os dados da fase 3 do DEN-301 constituem 4,5 anos de acompanhamento após a conclusão do esquema de 2 doses. Embora não exista consenso sobre a duração exata da proteção cruzada, a duração de 4,5 anos do acompanhamento deste estudo foi muito maior do que a duração típica da proteção cruzada relatada na literatura (ou seja, normalmente de alguns meses a dois anos) e é considerada um período suficiente para observar o risco de aumento da gravidade da doença relacionado ao aprimoramento, se presente. Esse risco não foi observado.

A análise integrada dos dados de segurança de mais de 28.000 indivíduos de 19 estudos clínicos concluídos e em andamento confirma que o TAK-003 é bem tolerado com um perfil de segurança aceitável. Em vista desses dados, a Takeda conclui que o TAK-003 tem uma relação risco-benefício positiva. Os resultados de acompanhamento por 48 meses no estudo de Tricou (2020) (222) reforçam a segurança da TAK-003 para indivíduos sem infecção prévia pelo DENV (*dengue-naive*, soronegativos). O estudo recrutou uma proporção maior do que o usual de participantes soronegativos na linha de base (45% de todos os participantes) e não observou sinais de risco importantes (e.g., dengue grave).

9.9. Alinhamento com os objetivos do Ministério da Saúde

Em um contexto de crescente incidência e gravidade da dengue, dentre outras arboviroses no Brasil, foi criado pelo PNI (juntamente ao Programa Nacional de Controle da Dengue – PNCD), 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, com o objetivo de definir os principais estudos que deveriam ser realizados, acompanhar os estudos clínicos das principais vacinas candidatas em desenvolvimento, e definir critérios embasados cientificamente e que considerem a factibilidade operacional para subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde na introdução de uma vacina contra a dengue no Calendário Nacional de Vacinação. De acordo com o documento, uma vacina *ideal* deve proteger simultaneamente contra os quatro sorotipos, conferir imunidade em dose única, apresentar eficácia de longa duração e não produzir efeitos adversos graves.

O atual estágio de desenvolvimento da vacina tetravalente TAK-003 fornece informações suficientes que permitem com que as expectativas técnicas de uma vacina contra a dengue sejam satisfatoriamente atendidas, conforme relacionado na Tabela 52.

Tabela 52. Relação contextualizada entre as características da TAK-003 (QDENGAR) e características desejáveis de uma vacina contra a dengue

Parâmetro	Cenário <i>ideal</i>	TAK-003 (QDENGAR)
Aspectos da tecnologia		
Proteção contra 4 sorotipos	A vacina deve ser eficaz e promover resposta imunológica aos 4 sorotipos	A vacina promove resposta imunológica satisfatória a todos os 4 sorotipos
Imunogenicidade	Independente de sexo, idade, soropositividade	As evidências demonstram imunogenicidade satisfatória em todos os subgrupos da população, estudados dentre 26 ensaios clínicos
Reatogenicidade	Baixa reatogenicidade	O corpo de evidência demonstram que a vacina apresenta baixa reatogenicidade, com eventos adversos leves e de rápida resolução espontânea
Eficiência (efeito/doses)	Imunidade em dose única	O esquema vacinal é composto por duas doses, com 3 meses de espaçamento entre cada aplicação
Efeito a longo prazo	Eficácia de longa duração (duração da proteção)	O estudo pivotal (TIDES) demonstrou manutenção da alta eficácia ao longo de 54 meses de acompanhamento após a segunda dose
Benefício clínico	Eficácia clínica	As evidências demonstram prevenção de casos virologicamente comprovados, prevenção de hospitalizações de casos virologicamente comprovados e prevenção de dengue grave
Benefício clínico por sorotipo da dengue	Eficácia clínica por sorotipo	A evidência demonstra com alto poder estatístico a alta eficácia para três dos 4 sorotipos; para o sorotipo DENV-3, não foram observados eventos suficientes para confirmar ou refutar um efeito clinicamente importante
Segurança	Ausência de efeitos adversos graves	Evidência convincente do perfil de segurança da vacina a curto, médio e longo prazo, tanto para população pediátrica quanto população adulta.
Risco de antibody enhancement (ADE)	Vacina não deve aumentar o risco de dengue hemorrágica, em vez de reduzir	Os estudos clínicos de acompanhamento prolongado (DEN-301 e DEN-204) não sugerem sinal de preocupação em relação a indução de casos graves causados pela vacina
Uso em conjunto com outros imunógenos	Deve haver evidência de eficácia/segurança, ao menos em parâmetros de imunogenicidade/reatogenicidade	Há evidência de segurança, baixa reatogenicidade e alta imunogenicidade com uso concomitante à vacina contra vírus da hepatite A e contra o vírus da febre amarela, os estudos de coadministração com a vacina contra o HPC estão em andamento
Uso em pessoas com comorbidades	Foram incluídos apenas pacientes saudáveis no TIDES; no entanto, não é esperado que a eficácia vacinal seja modificada pela presença de comorbidades (319), salvo casos em que há redução da imunocompetência.	
Uso em gestantes	Não foram incluídas no TIDES trial	

9.10. Implicações para o Sistema Único de Saúde

Mesmo com avanços em métodos de controle vetorial, não há expectativa de que uma única intervenção seja suficiente para o controle da dengue. Uma redução efetiva e duradoura do impacto da dengue pode ser alcançada com o uso concomitante de controle do vetor e imunização. Estas intervenções não são mutuamente excludentes e formam uma abordagem integrada e potencialmente sinérgica. A imunização influencia positivamente na efetividade do controle vetorial por aumentar a imunidade de rebanho e reduzir o declínio esperado da imunidade de rebanho criada pelo controle vetorial apenas (146,147); em contrapartida, a redução do R_0 (número básico de reprodução) pelo controle vetorial permite reduzir a proporção de população suscetível e consequentemente reduzir o NNTV (número de pessoas que precisam ser vacinar para prevenção de um caso da dengue na população) (135,147).

A incorporação de uma vacina contra a dengue representa uma importante mudança de paradigma e avanço no combate à dengue no país. A curto e médio prazo, é esperado que a vacinação de população com maior vulnerabilidade a formas graves da dengue e hospitalização se beneficie com a redução destes desfechos críticos. Os benefícios à sociedade não se limitam à redução de casos mais graves, tendo em vista que a redução nos casos ambulatoriais clinicamente significativos e casos de dengue longa também implicam em redução dos custos *out-of-pocket* e outros custos diretos e indiretos provocados pela dengue em casos ambulatoriais, incluindo perda de produtividade por absenteísmo e gastos com recursos médicos.

9.11. Estudos em andamento

Existem vários estudos em andamento/planejados relacionados com a TAK-003, que investigam o impacto de doses de reforço, a coadministração com outras vacinas e com o objetivo de avaliar a associação entre a TAK-003 e a hospitalização por dengue.

Tabela 53. Estudos em andamento e planejados para a TAK-003

Estudo	Objetivo
DEN-301 e DEN-303	Estudos de fase 3 em andamento que avaliam a segurança e o impacto das doses de reforço da TAK-003. No DEN-301, a dose de reforço é administrada 4-4,5 anos após a segunda dose, enquanto no DEN-303, a dose de reforço é administrada 3 anos após a primeira dose.
DEN-302	Um estudo de fase 3 planejado para investigar a segurança e a eficácia da TAK-003 em indivíduos saudáveis com idades entre 4 e 60 anos na Índia.
DEN-308	Um estudo de fase 3 em andamento que envolve a coadministração da TAK-003 com a vacina contra o HPV em adolescentes do sexo feminino num país endêmico de dengue.

DEN-306, DEN-316 - DEN-319	Estudos de fase 3 programados que avaliam a segurança e a imunogenicidade da TAK-003 coadministrada com vacinas infantis de rotina em crianças de países endêmicos.
DEN-321	Um estudo de fase 3 planejado para gerar dados sobre segurança e imunogenicidade em adultos e idosos (incluindo indivíduos com comorbidades) em países endêmicos.
DEN-322	Um estudo de fase 3 planejado para apoiar as mudanças de fabricação, avaliando a segurança e a imunogenicidade entre frascos de dose única e frascos de dose múltipla em adultos em países não endêmicos.
DEN-401	Um estudo planejado de eficácia e segurança pós-aprovação que investiga a associação entre a exposição prévia ao TAK-003 e a hospitalização por dengue em populações pediátricas e adolescentes em países endêmicos.

10. CONCLUSÃO

A dengue é um grande problema de saúde pública e há uma necessidade urgente de uma vacina que possa ser administrada independentemente do estado prévio de exposição à doença. Há também uma conscientização cada vez maior sobre a crescente ameaça de disseminação da dengue devido às mudanças climáticas, à urbanização e ao aumento da migração humana. Isso se reflete na epidemiologia brasileira com um aumento na frequência de anos epidêmicos na última década, com o registro de grandes epidemias (mais de 1 milhão de casos anuais) em 2013, 2015, 2016, 2019 e 2022. Aproximadamente 1.488.843 casos foram registrados em 2023 até a SE 26, uma tendência comum em toda a região latino-americana, sendo 2023 o ano de maior registro de dengue em vários países vizinhos.

O ônus da dengue é amplo, resultando em um custo humanístico, econômico e social substancial, que afeta a comunidade em geral e os indivíduos. Devido à subnotificação e à falta de apresentação de casos para tratamento, uma parte substancial do custo é suportada pelos pacientes por meio de despesas do próprio bolso e dias de trabalho perdidos. Além disso, a dengue também pode ter um impacto macroeconômico significativo, afetando a oferta e a demanda em vários setores. As epidemias de dengue podem afetar negativamente o turismo e o investimento estrangeiro direto, além de interromper a produção por meio da perda de horas de trabalho. A importância dessas consequências macroeconômicas foi demonstrada durante a pandemia da COVID-19.

Há também considerações importantes de equidade relacionadas à dengue, uma vez que o impacto da dengue em indivíduos de grupos de baixa renda é desproporcionalmente mais significativo, já que eles têm menos probabilidade de procurar atendimento médico como resultado de maiores barreiras de acesso ao atendimento e menor probabilidade de implementar proteção pessoal com medidas de controle de vetores. Por essas razões, a perspectiva social para a avaliação da QDENG A demonstra-se a mais adequada para capturar a verdadeira carga sobre a sociedade de uma doença infecciosa altamente prevalente com altos níveis de subnotificação e sub-representação no sistema de saúde.

A imunização é uma história de sucesso para a saúde global, salvando de 3 a 5 milhões de vidas por ano e prevenindo mais de 20 doenças, contribuindo para vidas mais longas e saudáveis. Considerado como um componente chave da atenção primária, o acesso a vacinas eficazes e seguras é um direito humano inquestionável. QDENG A foi avaliada em um programa abrangente de desenvolvimento clínico. No total, aproximadamente 39.000 doses de QDENG A foram administradas nos 19 estudos clínicos concluídos e em andamento. Conforme determinado por vários órgãos reguladores, o perfil risco-benefício da QDENG A é positivo e o pós-licenciamento é apoiado por planos

claros de gerenciamento de risco e desenvolvimento contínuo de evidências. O extenso conjunto de dados coletados até o momento sobre a vacina tetravalente contra a dengue da Takeda, abrangendo um longo período de acompanhamento e várias áreas geográficas com coleta de casos de DVC devido a todos os 4 sorotipos, representa um ponto forte claro em comparação com outros candidatos em desenvolvimento, sem dados previsíveis de eficácia a longo prazo em um prazo razoável.

Com o preço proposto, QDENGGA é custo-efetiva do ponto de vista do pagador e dominante do ponto de vista da sociedade. O impacto orçamentário da sua inclusão no calendário nacional de imunização é amplamente compensado quando se considera a perspectiva social mais ampla, incluindo o contexto do custo macroeconômico, e possui um potencial ainda maior considerando que os benefícios de um programa de vacinação crescem exponencialmente a longo prazo.

Em conclusão, QDENGGA representa um grande avanço na prevenção da dengue e oferece uma solução sustentável de longo prazo para lidar com o ônus crescente da doença na população brasileira. A Takeda se coloca à disposição do Ministério da Saúde para discutir uma proposta que atenda as necessidades do SUS e da população no que diz respeito ao combate à dengue, incluindo o apoio às decisões a respeito de coorte, preço de aquisição da vacinação e apoio em estratégias para aumentar a conscientização a respeito da carga da doença e importância da vacinação no controle de doenças infecciosas.

11. RECOMENDAÇÃO

De acordo com as melhores evidências científicas de eficácia e segurança disponíveis, em conjunto com as análises econômicas no contexto das principais necessidades não-atendidas e impacto da doença no Brasil, a presente submissão recomenda a favor da incorporação da vacina TAK-003 (QDENGAR[®]) no Programa Nacional de Imunizações (PNI).

A escolha de uma população-alvo para vacinação contra a dengue é desafiadora pelo caráter endêmico da doença no país e por ocorrer em todas as faixas etárias e regiões do Brasil, causando impacto social e econômico substancial. Na presente submissão, é proposta a vacinação rotineira concomitante de adultos com 55 anos de idade e crianças de 4 anos de idade, sob as seguintes justificativas:

- Considerando o objetivo de maximizar o impacto da dengue a curto prazo, recomenda-se por vacinar idades mais avançadas da população adulta pela estimativa de maior proporção de casos graves e fatalidades prevenidos. Dentre todas as faixas etárias, as estimativas de RCEI são menores nas faixas etárias mais avançadas, o que em conjunto com dados epidemiológicos que sugerem alta proporção de hospitalização nesta idade em diante, sustenta a presente recomendação da vacinação de rotina para adultos de 55 anos.
- Levando em consideração a menor soroprevalência observada na infância, maior expectativa de cobertura vacinal, e a menor faixa etária elegível para se vacinar de acordo com a bula aprovada pela ANVISA, a Takeda sugere a vacinação de rotina aos 4 anos de idade almejando uma estratégia de prevenção à longo prazo.

Apesar da sugestão de vacinação de rotina nas idades mencionadas e devido à ocorrência e impacto da dengue em todas as faixas etárias, deixamos à disposição da CONITEC e do PNI a análise de cenários em diferentes faixas etárias, para que sirva de subsídio à tomada de decisão e, inclusive, escolha de outra estratégia de interesse do Ministério da Saúde. A Takeda se coloca à disposição do Ministério da Saúde para discutir uma proposta que atenda às necessidades do SUS e da população no que diz respeito ao combate à dengue, incluindo o apoio às decisões a respeito de coorte, preço de aquisição da vacinação e apoio em estratégias para aumentar a conscientização a respeito da carga da doença e importância da vacinação no controle de doenças infecciosas.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang CY-H, Butrapet S, Tsuchiya KR, Bhamarapravati N, Gubler DJ, Kinney RM. Dengue 2 PDK-53 Virus as a Chimeric Carrier for Tetravalent Dengue Vaccine Development. *J Virol*. 2003;
2. Osorio JE, Huang CYH, Kinney RM, Stinchcomb DT. Development of DENVax: A chimeric dengue-2 PDK-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever. *Vaccine*. 2011;
3. Osorio JE, Wallace D, Stinchcomb DT. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Review of Vaccines*. 2016.
4. Brewoo JN, Kinney RM, Powell TD, Arguello JJ, Silengo SJ, Partidos CD, et al. Immunogenicity and efficacy of chimeric dengue vaccine (DENVax) formulations in interferon-deficient AG129 mice. *Vaccine*. 2012;
5. Chu H, George SL, Stinchcomb DT, Osorio JE, Partidos CD. CD8+ T-cell responses in flavivirus-naïve individuals following immunization with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. *J Infect Dis*. 2015;
6. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine*. 2015;
7. ClinicalTrials.gov. A Comparison of the Safety and Immunogenicity of Various Schedules of Dengue Vaccine in Healthy Adult Volunteers. 2019; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01542632?term=takeda&cond=dengue&phase=0&draw=1&rank=2>.
8. ClinicalTrials.gov. Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children. 2016;2(Day 120):1–5. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02747927?term=takeda+dengue&rank=3>
9. ClinicalTrials.gov. Lot-to-lot Consistency of 3 Lots of Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Non-endemic Country(ies) for Dengue [Internet]. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03423173?term=takeda&cond=Dengue&phase=2&draw=2&rank=6>
10. ClinicalTrials.gov. Phase 1b Study Investigating Safety & Immunogenicity of TDV Given Intradermally by Needle or Needle-Free PharmaJet Injector [Internet]. 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01765426?term=takeda&cond=dengue&phase=0&draw=1&rank=4>
11. ClinicalTrials.gov. Safety and Immunogenicity of Different Schedules of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TDV) in Healthy Participants [Internet]. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302066?term=takeda&cond=Dengue&phase=1&draw=2&rank=1>
12. ClinicalTrials.gov. Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children [Internet]. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948829?term=takeda&cond=Dengue&phase=1&draw=2&rank=5>
13. ClinicalTrials.gov. Safety and Immunogenicity of Three Formulations of Takeda's Tetravalent

- Dengue Vaccine Candidate (TDV) [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193087?term=takeda&cond=Dengue&phase=1&draw=2&rank=2>
14. ClinicalTrials.gov. Safety and Immunogenicity Study to Assess TDV, a Live Attenuated Tetravalent Vaccine for Prevention of Dengue Fever [Internet]. 2018. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224639?term=takeda&cond=dengue&phase=0&draw=1&rank=3>
 15. ClinicalTrials.gov. Safety and Immunogenicity With Two Different Serotype 2 Potencies of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TDV) in Adults in Singapore [Internet]. 2019. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425098?term=takeda&cond=Dengue&phase=1&draw=2&rank=3>
 16. ClinicalTrials.gov. Study to Investigate the Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Chimeric Dengue Vaccine in Healthy Volunteers Between the Ages of 1.5 - 45 Years. 2019; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511250>
 17. ClinicalTrials.gov. Tetravalent Chimeric Dengue Vaccine Trial. 2013; Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01110551?term=nct01110551&cond=dengue&draw=2&rank=1>
 18. ClinicalTrials.gov. Immunogenicity and Safety of Dengue Tetravalent Vaccine (TDV) and Recombinant 9-valent Human Papillomavirus Vaccine (9vHPV) in Participants Aged ≥9 to <15 Years [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313244?term=takeda&cond=Dengue&phase=2&draw=2&rank=2>
 19. ClinicalTrials.gov. Immunogenicity and Safety of Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) Administered With a Yellow Fever Vaccine in Adults [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342898?term=takeda&cond=Dengue&phase=2&draw=2&rank=7>
 20. ClinicalTrials.gov. Immunogenicity and Safety of Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) at the End of Shelf Life in Healthy Adults [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03771963?term=takeda&cond=Dengue&phase=2&draw=2&rank=4>
 21. ClinicalTrials.gov. Immunogenicity and Safety of Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) Co-administered With an Hepatitis A Virus Vaccine [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525119?term=takeda&cond=Dengue&phase=2&draw=2&rank=8>
 22. ClinicalTrials.gov. Immunogenicity and Safety of Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Adolescents in Non-Endemic Area(s) [Internet]. 2019. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03341637?term=takeda&cond=Dengue&phase=2&draw=2&rank=5>
 23. ClinicalTrials.gov. Immunogenicity and Safety of Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TDV) in Flavivirus-Naïve and Dengue-Immune Adults [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746015?term=takeda&cond=Dengue&phase=1&draw=2&rank=4>
 24. ClinicalTrials.gov. Impact of SC vs IM Administration of DENVax (TDV) on Safety and Immunogenicity [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728792?term=takeda&cond=dengue&phase=0&draw=1&rank=1>
 25. ClinicalTrials.gov. Long-Term Safety and Antibody Persistence of TDV and Impact of a Booster Dose [Internet]. 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03999996?term=takeda&cond=Dengue&phase=2&draw=2&rank=3>

26. Tricou V, Folschweiller N, Biswal S. Efficacy and safety of Takeda's tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) after 4.5 years of follow-up. In: 8th Northern European Conference on Travel Medicine. Rotterdam; 2022.
27. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. novembro de 2019;381(21):2009–19.
28. Waickman AT, Friberg H, Gargulak M, Kong A, Polhemus M, Endy T, et al. Assessing the Diversity and Stability of Cellular Immunity Generated in Response to the Candidate Live-Attenuated Dengue Virus Vaccine TAK-003. *Front Immunol*. 2019;10:1778.
29. Beatty ME, Stone A, Fitzsimons DW, Hanna JN, Lam SK, Vong S, et al. Best practices in dengue surveillance: a report from the Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards. *PLoS Negl Trop Dis*. novembro de 2010;4(11):e890–e890.
30. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. abril de 2013;496(7446):504–7.
31. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. junho de 2016;16(6):712–23.
32. (WHO) WHO. Dengue and severe dengue [Internet]. 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
33. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol*. março de 2014;22(3):138–46.
34. Huy R, Buchy P, Conan A, Ngan C, Ong S, Ali R, et al. National dengue surveillance in Cambodia 1980-2008: epidemiological and virological trends and the impact of vector control. *Bull World Health Organ*. setembro de 2010;88(9):650–7.
35. Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR. Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. *PLoS Negl Trop Dis*. março de 2019;13(3):e0007213–e0007213.
36. Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. setembro de 2019;4(9):1508–15.
37. Junior JBS, Massad E, Lobao-Neto A, Kastner R, Oliver L, Gallagher E. Epidemiology and costs of dengue in Brazil: a systematic literature review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. setembro de 2022;122:521–8.
38. Laiton-Donato K, Alvarez DA, Peláez-Carvajal D, Mercado M, Ajami NJ, Bosch I, et al. Molecular characterization of dengue virus reveals regional diversification of serotype 2 in Colombia. *Virology*. maio de 2019;16(1):62.
39. García-Rejón JE, Loroño-Pino MA, Farfán-Ale JA, Flores-Flores LF, López-Urbe MP, Najera-Vazquez MDR, et al. Mosquito infestation and dengue virus infection in Aedes aegypti females in schools in Merida, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. março de 2011;84(3):489–96.
40. Böhm AW, Costa CDS, Neves RG, Flores TR, Nunes BP. Dengue incidence trend in Brazil, 2002-2012. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2016;25(4):725–33.
41. Oliveira R de MAB, Araújo FM de C, Cavalcanti LP de G. Entomological and epidemiological aspects of dengue epidemics in Fortaleza, Ceará, Brazil, 2001-2012. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2018;27(1):e201704414–e201704414.
42. Barbosa IR, Araújo FM de C, Cavalcanti LP de G, Carloti FC, Araújo RS, Maciel IJ. Epidemiologia do dengue no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiol e Serv Saude* [Internet]. 2012;21:149–57. Available at: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000100015&nrm=iso

43. Pang J, Hsu JP, Yeo TW, Leo YS, Lye DC. Diabetes, cardiac disorders and asthma as risk factors for severe organ involvement among adult dengue patients: A matched case-control study. *Sci Rep.* janeiro de 2017;7:39872.
44. Ooi EE, Goh KT, Chee Wang DN. Effect of increasing age on the trend of dengue and dengue hemorrhagic fever in Singapore. Vol. 7, *International journal of infectious diseases : IJID* : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2003. p. 231–2.
45. Sharp TM, Perez-Padilla J, Waterman SH. CDC Yellow Book 2024: Dengue [Internet]. 2023. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/dengue>
46. Sharp TM, Anderson KB, Katzelnick LC, Clapham H, Johansson MA, Morrison AC, et al. Knowledge gaps in the epidemiology of severe dengue impede vaccine evaluation. *Lancet Infect Dis.* fevereiro de 2022;22(2):e42–51.
47. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica.* dezembro de 2006;20(6):407–15.
48. Burattini MN, Lopez LF, Coutinho FAB, Siqueira JBJ, Homsani S, Sarti E, et al. Age and regional differences in clinical presentation and risk of hospitalization for dengue in Brazil, 2000-2014. *Clinics (Sao Paulo).* agosto de 2016;71(8):455–63.
49. Zeng Z, Zhan J, Chen L, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national dengue burden from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study 2017. *EClinicalMedicine.* fevereiro de 2021;32:100712.
50. Werneck GL, Macias AE, Mascarenas C, Coudeville L, Morley D, Recamier V, et al. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* julho de 2018;113(8):e180082–e180082.
51. Dostal T, Meisner J, Munaycoid C, García PJ, Cárcamo C, Lu JEP, et al. The effect of weather and climate on dengue outbreak risk in Peru, 2000-2018: A time-series analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;
52. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Beagley J, Belesova K, et al. The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *The Lancet.* 2021.
53. Reuters. El Nino rains intensify record dengue outbreak in Peru 2023. 8 de junho de 2023; Available at: <https://www.reuters.com/world/americas/el-nino-rains-intensify-record-dengue-outbreak-peru-2023-06-08/>.
54. The Washington Post. Peru battles record dengue outbreak, in a warning for a warming world 2023. 31 de maio de 2023; Available at: <https://www.washingtonpost.com/world/2023/05/31/peru-dengue-fever-climate-change/>.
55. BBC. Argentina dengue: Record fever outbreak kills over 40 2023. 22 de abril de 2023; Available at: <https://www.bbc.co.uk/news/world-latin-america-65356495>.
56. Outbreak News Today. Sri Lanka dengue outbreak nears 40,000 cases 2023. 3 de junho de 2023; Available at: <http://outbreaknewstoday.com/sri-lanka-dengue-outbreak-nears-40000-cases-93960/>.
57. Viana DV, Ignotti E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. Vol. 16, *Revista Brasileira de Epidemiologia.* scielo ; 2013.
58. Chastel C. Eventual role of asymptomatic cases of dengue for the introduction and spread of dengue viruses in non-endemic regions. *Front Physiol.* 2012;3:70.
59. Cavalcanti LP de G, Braga DN de M, da Silva LMA, Aguiar MG, Castiglioni M, Silva-Junior JU, et al. Postmortem Diagnosis of Dengue as an Epidemiological Surveillance Tool. *Am J Trop Med Hyg.* janeiro de 2016;94(1):187–92.
60. Duarte HHP, França EB. [Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil]. *Rev Saude Publica.* fevereiro de 2006;40(1):134–42.

61. Coelho GE, Leal PL, Cerroni M de P, Simplicio ACR, Siqueira JBJ. Sensitivity of the Dengue Surveillance System in Brazil for Detecting Hospitalized Cases. *PLoS Negl Trop Dis*. maio de 2016;10(5):e0004705–e0004705.
62. Sarti E, L’Azou M, Mercado M, Kuri P, Siqueira JBJ, Solis E, et al. A comparative study on active and passive epidemiological surveillance for dengue in five countries of Latin America. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. março de 2016;44:44–9.
63. Boiron L, Durand L, Araujo RR. Economic Impact of Dengue in Brazil Over 10 Years (2008-2017). *Value Heal [Internet]*. maio de 2018;21:S151–2. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.1050>
64. Martelli CMT, Siqueira JBJ, Parente MPPD, Zara AL de SA, Oliveira CS, Braga C, et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004042–e0004042.
65. Coudeville L, Baurin N, L’Azou M, Guy B. Potential impact of dengue vaccination: Insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. dezembro de 2016;34(50):6426–35.
66. Chiaravalloti-Neto F, da Silva RA, Zini N, da Silva GCD, da Silva NS, Parra MCP, et al. Seroprevalence for dengue virus in a hyperendemic area and associated socioeconomic and demographic factors using a cross-sectional design and a geostatistical approach, state of São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis*. maio de 2019;19(1):441.
67. Sacramento RHM, de Carvalho Araújo FM, Lima DM, Alencar CCH, Martins VEP, Araújo LV, et al. Dengue Fever and *Aedes aegypti* in indigenous Brazilians: seroprevalence, risk factors, knowledge and practices. *Trop Med Int Health*. junho de 2018;23(6):596–604.
68. Braga C, Luna CF, Martelli CM, de Souza WV, Cordeiro MT, Alexander N, et al. Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socio-economically distinct areas of Recife, Brazil. *Acta Trop*. março de 2010;113(3):234–40.
69. Ler TS, Ang LW, Yap GSL, Ng LC, Tai JC, James L, et al. Epidemiological characteristics of the 2005 and 2007 dengue epidemics in Singapore - similarities and distinctions. *West Pacific Surveill response J WPSAR*. abril de 2011;2(2):24–9.
70. Lee K-S, Lo S, Tan SS-Y, Chua R, Tan L-K, Xu H, et al. Dengue virus surveillance in Singapore reveals high viral diversity through multiple introductions and in situ evolution. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. janeiro de 2012;12(1):77–85.
71. (PAHO) PAHO. PLISA Health Information Platform for the Americas: Dengue [Internet]. 2023. Available at: <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en.html>
72. Cordeiro MT, Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Oliveira VF de, Melo WT de, Carvalho EF de. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995-2006. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(6):605–11.
73. Amâncio FF, Ferraz ML, Almeida MC de M, Pessanha JEM, Iani FCM, Fraga GL, et al. Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil. *J Infect Public Health*. 2014;7(6):547–52.
74. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990-2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:317.
75. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. julho de 2021;21(7):1014–26.
76. Clapham H, Cummings DAT, Nisalak A, Kalayanaroj S, Thaisomboonsuk B, Klungthong C, et al. Epidemiology of Infant Dengue Cases Illuminates Serotype-Specificity in the Interaction between Immunity and Disease, and Changes in Transmission Dynamics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;

77. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLoS One*. 2016;
78. Fried JR, Gibbons R V., Kalayanarooj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Yoon IK, et al. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: An analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;
79. Halstead SB, Cohen SN. Dengue Hemorrhagic Fever at 60 Years: Early Evolution of Concepts of Causation and Treatment. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2015;
80. George SL, Wong MA, Dube TJT, Boroughs KL, Stovall JL, Luy BE, et al. Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Flavivirus-Naive Adults: A Randomized, Double-Blinded Phase 1 Clinical Trial. *J Infect Dis*. 2015;
81. Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S, Kalayanarooj S, Thisyakorn U, Scott RM, et al. Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. *Am J Trop Med Hyg*. fevereiro de 2003;68(2):191–202.
82. Heringer M, Souza TMA, Lima M da RQ, Nunes PCG, Faria NR da C, de Bruycker-Nogueira F, et al. Dengue type 4 in Rio de Janeiro, Brazil: Case characterization following its introduction in an endemic region. *BMC Infect Dis*. 2017;
83. Nishiura H, Halstead SB. Natural history of dengue virus (DENV)-1 and DENV-4 infections: Reanalysis of classic studies. *J Infect Dis*. 2007;
84. L'Azou M, Taurel A-F, Flamand C, Quénel P. Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000-2012): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3235–e3235.
85. Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, Poehling KA, Chen WH, McNally V, et al. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. dezembro de 2021;70(6):1–16.
86. Sharma M, Glasner DR, Watkins H, Puerta-Guardo H, Kassa Y, Egan MA, et al. Magnitude and Functionality of the NS1-Specific Antibody Response Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate. *J Infect Dis*. março de 2020;221(6):867–77.
87. Chen HR, Chuang YC, Lin YS, Liu HS, Liu CC, Perng GC, et al. Dengue Virus Nonstructural Protein 1 Induces Vascular Leakage through Macrophage Migration Inhibitory Factor and Autophagy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;
88. Modhiran N, Watterson D, Muller DA, Panetta AK, Sester DP, Liu L, et al. Dengue virus NS1 protein activates cells via Toll-like receptor 4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Sci Transl Med*. 2015;
89. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol*. janeiro de 2021;78(1):17–32.
90. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. dezembro de 2010;8(12 Suppl):S7-16.
91. Schmaljohn AL, McClain D. Alphaviruses (Togaviridae) and Flaviviruses (Flaviviridae). In: Baron S, organizador. Galveston (TX); 1996.
92. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Prim*. agosto de 2016;2:16055.
93. Wilder-Smith A. Risk of Dengue in Travelers: Implications for Dengue Vaccination. *Curr Infect Dis Rep*. outubro de 2018;20(12):50.
94. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis*. dezembro de 2002;8(12):1474–9.
95. (WHO) WHO. Dengue haemorrhagic fever : diagnosis, treatment, prevention and control

- [Internet]. 2nd ed. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41988>
96. Chawla P, Yadav A, Chawla V. Clinical implications and treatment of dengue. *Asian Pac J Trop Med*. março de 2014;7(3):169–78.
 97. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. agosto de 1997;176(2):313–21.
 98. Kalayanarooj S. Clinical Manifestations and Management of Dengue/DHF/DSS. *Trop Med Health*. dezembro de 2011;39(4 Suppl):83–7.
 99. Verdeal JCR, Costa Filho R, Vanzillotta C, Macedo GL de, Bozza FA, Toscano L, et al. Recomendações para o manejo de pacientes com formas graves de dengue. Vol. 23, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. scielo ; 2011.
 100. García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. janeiro de 2011;15(1):e38-43.
 101. Tiga-Loza DC, Martínez-Vega RA, Undurraga EA, Tschampl CA, Shepard DS, Ramos-Castañeda J. Persistence of symptoms in dengue patients: a clinical cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. maio de 2020;114(5):355–64.
 102. Seet RCS, Quek AML, Lim ECH. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. janeiro de 2007;38(1):1–6.
 103. Kalimuddin S, Teh YE, Wee LE, Paintal S, Sasisekharan R, Low JG, et al. Chronic sequelae complicate convalescence from both dengue and acute viral respiratory illness. *PLoS Negl Trop Dis*. agosto de 2022;16(8):e0010724–e0010724.
 104. Seet RCS, Quek AML, Lim ECH. Symptoms and risk factors of ocular complications following dengue infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. fevereiro de 2007;38(2):101–5.
 105. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health*. agosto de 2006;11(8):1238–55.
 106. Guzmán MG, Kourí G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. março de 2004;8(2):69–80.
 107. Horstick O, Martinez E, Guzman MG, Martin JLS, Ranzinger SR. WHO dengue case classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathog Glob Health*. fevereiro de 2015;109(1):19–25.
 108. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Pulmonary manifestations of dengue. Vol. 46, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. scielo ; 2020.
 109. Wiwanitkit V. Challenges in the diagnosis of dengue. *Future Virol [Internet]*. agosto de 2020;15(8):485–7. Available at: <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0058>
 110. Tang KF, Ooi EE. Diagnosis of dengue: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. agosto de 2012;10(8):895–907.
 111. Liu J-W, Lee I-K, Wang L, Chen R-F, Yang KD. The usefulness of clinical-practice-based laboratory data in facilitating the diagnosis of dengue illness. *Biomed Res Int*. 2013;2013:198797.
 112. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis*. março de 2017;215(suppl_2):S89–95.
 113. Nisalak A. LABORATORY DIAGNOSIS OF DENGUE VIRUS INFECTIONS. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46 Suppl 1:55–76.
 114. Cruz JS. AVALIAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS PARA A IDENTIFICAÇÃO DA

- INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE EM PACIENTES COM SÍNDROME FEBRIL AGUDA [Internet]. 2014. Available at: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10291>
115. Wong P-F, Wong L-P, AbuBakar S. Diagnosis of severe dengue: Challenges, needs and opportunities. *J Infect Public Health*. fevereiro de 2020;13(2):193–8.
 116. Lim JK, Alexander N, Di Tanna GL. A systematic review of the economic impact of rapid diagnostic tests for dengue. *BMC Health Serv Res*. dezembro de 2017;17(1):850.
 117. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. dezembro de 2016;63(12):1584–90.
 118. Capeding MR, Chua MN, Hadinegoro SR, Hussain IIM, Nallusamy R, Pitisuttithum P, et al. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: an active surveillance study in children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2331–e2331.
 119. Moulin E, Selby K, Cherpillod P, Kaiser L, Boillat-Blanco N. Simultaneous outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections: diagnosis challenge in a returning traveller with nonspecific febrile illness. *New microbes new Infect*. maio de 2016;11:6–7.
 120. (Brasil) M da S. DENGUE - Classificação de Risco e Manejo do paciente [Internet]. 2013. Available at: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue_classificacao_risco_manejo_paciente.pdf/view
 121. Aguas R, Dorigatti I, Coudeville L, Luxemburger C, Ferguson NM. Cross-serotype interactions and disease outcome prediction of dengue infections in Vietnam. *Sci Rep*. junho de 2019;9(1):9395.
 122. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med*. outubro de 2019;26(7).
 123. Narvaez F, Gutierrez G, Pérez MA, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of Dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis*. novembro de 2011;5(11):e1397–e1397.
 124. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. novembro de 2017;358(6365):929–32.
 125. Salje H, Cummings DAT, Rodriguez-Barraquer I, Katzelnick LC, Lessler J, Klungthong C, et al. Reconstruction of antibody dynamics and infection histories to evaluate dengue risk. *Nature*. maio de 2018;557(7707):719–23.
 126. Srikiatkachorn A, Mathew A, Rothman AL. Immune-mediated cytokine storm and its role in severe dengue. *Semin Immunopathol*. julho de 2017;39(5):563–74.
 127. Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med*. abril de 1970;42(5):311–28.
 128. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol*. julho de 2013;158(7):1445–59.
 129. Guzman MG, Vazquez S. The complexity of antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *Viruses*. dezembro de 2010;2(12):2649–62.
 130. de A Camargo F, Adimy M, Esteva L, Métayer C, Ferreira CP. Modeling the Relationship Between Antibody-Dependent Enhancement and Disease Severity in Secondary Dengue Infection. *Bull Math Biol*. junho de 2021;83(8):85.
 131. Mallhi TH, Khan AH, Sarriif A, Adnan AS, Khan YH. Patients related diagnostic delay in dengue: An important cause of morbidity and mortality. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet].

- dezembro de 2016;4(4):200–1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2016.08.002>
132. Freitas DA de, Souza-Santos R, Wakimoto MD. Access to health care facilities of suspected dengue patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Cien Saude Colet.* abril de 2019;24(4):1507–16.
 133. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis poverty.* outubro de 2021;10(1):123.
 134. Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* agosto de 2017;15(8):729–35.
 135. (WHO) WHO. Global strategy for dengue prevention and control 2012- 2020 [Internet]. 2012. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf
 136. (WHO) WHO. WHO position statement on integrated vector management. *Wkly Epidemiol Rec.* maio de 2008;83(20):177–81.
 137. Buhler C, Winkler V, Runge-Ranzinger S, Boyce R, Horstick O. Environmental methods for dengue vector control - A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* julho de 2019;13(7):e0007420–e0007420.
 138. (Brasil) M da S. Ministério da Saúde lança campanha de combate à dengue, Zika e chikungunya [Internet]. 2023. 2023. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/ministerio-da-saude-lanca-campanha-de-combate-a-dengue-zika-e-chikungunya>
 139. Gómez-Dantés H, Willoquet JR. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. *Cad Saude Publica.* 2009;25 Suppl 1:S19-31.
 140. Horstick O, Runge-Ranzinger S, Nathan MB, Kroeger A. Dengue vector-control services: how do they work? A systematic literature review and country case studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* junho de 2010;104(6):379–86.
 141. Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is Dengue Vector Control Deficient in Effectiveness or Evidence?: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* março de 2016;10(3):e0004551–e0004551.
 142. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. *Trop Med Health.* dezembro de 2011;39(4 Suppl):3–11.
 143. Achee NL, Gould F, Perkins TA, Reiner RCJ, Morrison AC, Ritchie SA, et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis.* maio de 2015;9(5):e0003655–e0003655.
 144. Maoz D, Ward T, Samuel M, Müller P, Runge-Ranzinger S, Toledo J, et al. Community effectiveness of pyriproxyfen as a dengue vector control method: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* julho de 2017;11(7):e0005651–e0005651.
 145. Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Alvis-Guzman N, Olarte A, Rodriguez H, Camargo G, et al. Burden of Disease and Economic Impact of Dengue and Severe Dengue in Colombia, 2011. *Value Heal Reg issues.* dezembro de 2012;1(2):123–8.
 146. Hladish TJ, Pearson CAB, Toh K Ben, Rojas DP, Manrique-Saide P, Vazquez-Prokopec GM, et al. Designing effective control of dengue with combined interventions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* fevereiro de 2020;117(6):3319–25.
 147. Scott TW, Morrison AC. Longitudinal Field Studies Will Guide a Paradigm Shift in Dengue Prevention BT - Vector Biology, Ecology and Control. In: Atkinson PW, organizador. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010. p. 139–61. Available at: https://doi.org/10.1007/978-90-481-2458-9_10
 148. Malecela MN, Ducker C. A road map for neglected tropical diseases 2021-2030. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janeiro de 2021;115(2):121–3.
 149. Waickman AT, Newell K, Endy TP, Thomas SJ. Biologics for dengue prevention: up-to-date.

- Expert Opin Biol Ther. janeiro de 2023;23(1):73–87.
150. Sabin AB, Schlesinger RW. PRODUCTION OF IMMUNITY TO DENGUE WITH VIRUS MODIFIED BY PROPAGATION IN MICE. *Science*. junho de 1945;101(2634):640–2.
 151. Thomas SJ, Rothman AL. Trials and Tribulations on the Path to Developing a Dengue Vaccine. *Am J Prev Med*. dezembro de 2015;49(6 Suppl 4):S334–44.
 152. Sanofi. Sanofi updates information on dengue vaccine [Internet]. 2017. p. 1. Available at: <https://mediaroom.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/mediaroom/pdf/2017/2017-11-29-EN.pdf>
 153. Immunization SAG of E (SAGE) on. 2018 Assessment Report of the Global Vaccine Action Plan [Internet]. Geneva; 2018. Available at: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2018_EN.pdf
 154. (ANVISA) AN de VS. Vacina da dengue terá alteração de bula [Internet]. 2018. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/vacina-da-dengue-tera-alteracao-de-bula>
 155. (WHO) WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>
 156. Kalayanarooj S, Rothman AL, Srikiatkachorn A. Case Management of Dengue: Lessons Learned. *J Infect Dis*. março de 2017;215(suppl_2):S79–88.
 157. Carabali M, Hernandez LM, Arauz MJ, Villar LA, Ridde V. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infect Dis*. julho de 2015;15:301.
 158. Castro MC, Wilson ME, Bloom DE. Disease and economic burdens of dengue. *Lancet Infect Dis*. março de 2017;17(3):e70–8.
 159. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. agosto de 2016;16(8):935–41.
 160. Endy TP. Human immune responses to dengue virus infection: lessons learned from prospective cohort studies. *Front Immunol*. 2014;5:183.
 161. Tian N, Zheng J-X, Guo Z-Y, Li L-H, Xia S, Lv S, et al. Dengue Incidence Trends and Its Burden in Major Endemic Regions from 1990 to 2019. *Trop Med Infect Dis*. agosto de 2022;7(8).
 162. Lum LCS, Suaya JA, Tan LH, Sah BK, Shepard DS. Quality of life of dengue patients. *Am J Trop Med Hyg*. junho de 2008;78(6):862–7.
 163. Martelli CMT, Nascimento NE, Suaya JA, Siqueira JBJ, Souza WV, Turchi MD, et al. Quality of life among adults with confirmed dengue in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. outubro de 2011;85(4):732–8.
 164. Armien B, Suaya JA, Quiroz E, Sah BK, Bayard V, Marchena L, et al. Clinical characteristics and national economic cost of the 2005 dengue epidemic in Panama. *Am J Trop Med Hyg*. setembro de 2008;79(3):364–71.
 165. Tran BX, Thu Vu G, Hoang Nguyen L, Tuan Le Nguyen A, Thanh Tran T, Thanh Nguyen B, et al. Cost-of-Illness and the Health-Related Quality of Life of Patients in the Dengue Fever Outbreak in Hanoi in 2017. *Int J Environ Res Public Health*. junho de 2018;15(6).
 166. Elson WH, Riley-Powell AR, Morrison AC, Gotlieb EE, Groessl EJ, Cordova JJ, et al. Measuring health related quality of life for dengue patients in Iquitos, Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. julho de 2020;14(7):e0008477–e0008477.
 167. Zeng W, Halasa-Rappel YA, Durand L, Coudeville L, Shepard DS. Impact of a Nonfatal Dengue Episode on Disability-Adjusted Life Years: A Systematic Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. dezembro de 2018;99(6):1458–65.

168. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos ANJ, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis.* junho de 2018;12(6):e0006559–e0006559.
169. Leite PL e. Impacto da dengue no Brasil em período epidêmico e não epidêmico : incidência, mortalidade, custo hospitalar e disability adjusted life years (DALY) [Internet]. 2015. Available at: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/19264>
170. Clark D V, Mammen MPJ, Nisalak A, Puthimethee V, Endy TP. Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. *Am J Trop Med Hyg.* junho de 2005;72(6):786–91.
171. Anderson KB, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Mammen MP, Libraty DH, Rothman AL, et al. Burden of symptomatic dengue infection in children at primary school in Thailand: a prospective study. *Lancet (London, England).* abril de 2007;369(9571):1452–9.
172. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg.* fevereiro de 2011;84(2):200–7.
173. Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum LCS, Tan LH, et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg.* maio de 2009;80(5):846–55.
174. Tiga DC, Undurraga EA, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega RA, Tschampl CA, Shepard DS. Persistent Symptoms of Dengue: Estimates of the Incremental Disease and Economic Burden in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* maio de 2016;94(5):1085–9.
175. Gunathilaka N, Chandradasa M, Champika L, Siriwardana S, Wijesooriya L. Delayed anxiety and depressive morbidity among dengue patients in a multi-ethnic urban setting: first report from Sri Lanka. *Int J Ment Health Syst.* 2018;12:20.
176. Schulte A, Weber I, Tiga-Loza DC, Amaya Larios IY, Shepard DS, Tschampl CA, et al. Health-Related Quality of Life after Dengue Fever, Morelos, Mexico, 2016-2017. *Emerg Infect Dis.* abril de 2020;26(4):751–5.
177. Rodríguez RC, Rueda-Gallardo JA, Avella-Niño MF. The Burden of Dengue Illness and Its Economics Costs in the Americas: A Review on the Most Affected Countries. In: Falcón-Lezama JA, Betancourt-Cravioto M, Tapia-Conyer R, organizadores. *Rijeka: IntechOpen;* 2018. p. Ch. 2-Ch. 2. Available at: <https://doi.org/10.5772/intechopen.79887>
178. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. Economic and disease burden of dengue in Southeast Asia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(2):e2055–e2055.
179. Huy R, Wichmann O, Beatty M, Ngan C, Duong S, Margolis HS, et al. Cost of dengue and other febrile illnesses to households in rural Cambodia: a prospective community-based case-control study. *BMC Public Health.* maio de 2009;9:155.
180. (PAHO) PAHO. Health in the Americas [Internet]. 2023. Available at: <https://hia.paho.org/en>
181. Ladner J, Rodrigues M, Davis B, Besson M-H, Audureau E, Saba J. Societal impact of dengue outbreaks: Stakeholder perceptions and related implications. A qualitative study in Brazil, 2015. *PLoS Negl Trop Dis.* março de 2017;11(3):e0005366–e0005366.
182. Tozan Y, Ratanawong P, Sewe MO, Wilder-Smith A, Kittayapong P. Household costs of hospitalized dengue illness in semi-rural Thailand. *PLoS Negl Trop Dis.* setembro de 2017;11(9):e0005961–e0005961.
183. Lee J-S, Mogasale V, Lim JK, Carabali M, Lee K-S, Sirivichayakul C, et al. A multi-country study of the economic burden of dengue fever: Vietnam, Thailand, and Colombia. *PLoS Negl Trop Dis.* outubro de 2017;11(10):e0006037–e0006037.
184. Tam PT, Dat NT, Huu LM, Thi XCP, Duc HM, Tu TC, et al. High household economic burden caused by hospitalization of patients with severe dengue fever cases in Can Tho province, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* setembro de 2012;87(3):554–8.

185. Bärnighausen T, Bloom DE, Cafiero ET, O'Brien JC. Valuing the broader benefits of dengue vaccination, with a preliminary application to Brazil. *Seminars in Immunology*. 2013.
186. Constenla D, Armien B, Arredondo J, Carabali M, Carrasquilla G, Castro R, et al. Costing Dengue Fever Cases and Outbreaks: Recommendations from a Costing Dengue Working Group in the Americas. *Value Heal Reg Issues*. 2015;
187. Deogaonkar R, Hutubessy R, Van Der Putten I, Evers S, Jit M. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries. *BMC Public Health*. 2012.
188. Chalotra, Sonia; Facchini, Gabriel; Menezes, Aline; Rocha R. Productivity effects of dengue in Brazil. *ISER Work Pap Ser* [Internet]. 2019; Available at: <https://www.iser.essex.ac.uk/research/publications/working-papers/iser/2019-04>
189. Montibeler EE, Oliveira DR de. Dengue endemic and its impact on the gross national product of BRAZILIAN'S economy. *Acta Trop*. 2018;
190. Marczell K, García E, Roiz J, Sachdev R, Towle P SJ. The Impact of Dengue Fever on Gross Domestic Product: Case Studies From Thailand and Brazil. Poster 287. In: *International Congress on Infectious Diseases*. Malaysia;
191. Tozan Y, Headley TY, Odhiambo Sewe M, Schwartz E, Shemesh T, Cramer JP, et al. A prospective study on the impact and out-of-pocket costs of dengue illness in international travelers. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;
192. León CJ, Lam-González YE, Galindo CG, Hernández MMG. Measuring the impact of infectious diseases on tourists' willingness to pay to visit island destinations. *Atmosphere (Basel)*. 2020;
193. Mavalankar D, Puwar T, Murtola TM, Vasan SS. Quantifying the impact of chikungunya and dengue on tourism revenues. *Indian Inst Manag Res Publ*. 2009;
194. Rosselló J, Santana-Gallego M, Awan W. Infectious disease risk and international tourism demand. *Health Policy Plan*. 2017;
195. World Travel and Tourism Council (WTTC). *Travel & Tourism. Global Economic Impact Trends 2020*. World Travel Tour Councl. 2020;
196. Samaniego R, Aburto C. Dengue Negatively Affects Gdp And Federal Revenues In Endemic Areas Of Mexico. *Value Heal*. 2016;
197. Ribeiro L, de Lima Andrade J, Possas da Motta G. Impactos económicos de los gastos turísticos en Sergipe y sus efectos colaterales en el resto de Brasil. *Estud y Perspect en Tur*. 2014;
198. Chang C-C, Lee D-H, Lin H-C, Hsu S-H. The Potential Economic Impact of Avian Flu Pandemic on Taiwan. 1 de fevereiro de 2007;
199. Santos JR, Orsi MJ, Bond EJ. Pandemic recovery analysis using the dynamic inoperability input-output model. *Risk Anal*. 2009;
200. Santos JR, May L, Haimar A El. Risk-based input-output analysis of influenza epidemic consequences on interdependent workforce sectors. *Risk Anal*. 2013;
201. Smith RD, Keogh-Brown MR, Barnett T, Tait J. The economy-wide impact of pandemic influenza on the UK: A computable general equilibrium modelling experiment. *BMJ*. 2009;
202. Keogh-Brown MR, Jensen HT, Edmunds WJ, Smith RD. The impact of Covid-19, associated behaviours and policies on the UK economy: A computable general equilibrium model. *SSM - Popul Heal*. 2020;
203. Keogh-Brown MR, Smith RD, Edmunds JW, Beutels P. The macroeconomic impact of pandemic influenza: Estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and the Netherlands. *Eur J Heal Econ*. 2010;

204. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. setembro de 2008;2(9):e300–e300.
205. Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim S-Y. Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. julho de 2008;26(32):4080–93.
206. Kim S-Y, Sweet S, Slichter D, Goldie SJ. Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health*. maio de 2010;10:253.
207. Nishikawa AM, Clark OA, Genovez V, Pinho A, Durand L. ECONOMIC IMPACT OF DENGUE IN TOURISM IN BRAZIL. *Value Heal [Internet]*. maio de 2016;19(3):A216–A216. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.1217>
208. Center IVA. Methodology Report: Decade of Vaccines Economics (DOVE) Return on Investment Analysis [Internet]. 2019. Available at: file:///C:/Users/IE101178/Cerner Corporation/PROJETOS CERNER ENVIZA TEAM BR - Documents/Projetos/661_OPT0464939_Takeda_QDenga_2023FEV28/04.Referências/DOVE-ROI+Methodology+Report+16AUG19.pdf
209. Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, Arrow KJ, Berkley S, Binagwaho A, et al. [Global health 2035: a world converging within a generation]. *Salud Publica Mex*. 2015;57(5):444–67.
210. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. agosto de 2019;366:l4898–l4898.
211. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.
212. Tricou V, Essink B, Ervin JE, Turner M, Escudero I, Rauscher M, et al. Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: A phase 3 randomized, controlled study. *PLoS Negl Trop Dis*. março de 2023;17(3):e0011124–e0011124.
213. Tricou V, Low JG, Oh HM, Leo Y-S, Kalimuddin S, Wijaya L, et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *Vaccine*. fevereiro de 2020;38(6):1513–9.
214. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. maio de 2020;395(10234):1423–33.
215. Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, Galan-Herrera J-F, Carrascal Rodriguez MB, Rodriguez Bueno EP, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e67–e67.
216. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. *J Infect Dis*. maio de 2022;225(9):1521–32.
217. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, Kilbury J, Raanan M, Borkowski A, et al. Long-term Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Children and Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *J Infect Dis*. maio de 2022;225(9):1513–20.
218. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. agosto de 2022;75(1):107–17.
219. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis an Off Publ*

- Infect Dis Soc Am. fevereiro de 2023;76(3):e1350–9.
220. Tricou V, Eyre S, Ramjee M, Collini P, Mojares Z, Loeliger E, et al. A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. *Vaccine*. fevereiro de 2023;41(7):1398–407.
 221. LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, Medina EL, Moreira EDJ, Nordio F, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ vaccines*. maio de 2023;8(1):75.
 222. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. maio de 2020;395(10234):1434–43.
 223. Sáez-Llorens X, Biswal S, Borja-Tabora C, Fernando L, Liu M, Wallace D, et al. Effect of the Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 on Sequential Episodes of Symptomatic Dengue. *Am J Trop Med Hyg*. abril de 2023;108(4):722–6.
 224. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. maio de 2020;395(10234):1434–43.
 225. Kim E-Y, Che Y, Dean HJ, Lorenzo-Redondo R, Stewart M, Keller CK, et al. Transcriptome-wide changes in gene expression, splicing, and lncRNAs in response to a live attenuated dengue virus vaccine. *Cell Rep*. fevereiro de 2022;38(6):110341.
 226. DeMaso CR, Karwal L, Zahralban-Steele M, Dominguez D, Springer Z-L, Kaiser M, et al. Specificity and Breadth of the Neutralizing Antibody Response to a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine. *J Infect Dis*. novembro de 2022;226(11):1959–63.
 227. Gibbons R V, Kalanarooj S, Jarman RG, Nisalak A, Vaughn DW, Endy TP, et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg*. novembro de 2007;77(5):910–3.
 228. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357–e2357.
 229. Katzelnick LC, Zambrana JV, Elizondo D, Collado D, Garcia N, Arguello S, et al. Dengue and Zika virus infections in children elicit cross-reactive protective and enhancing antibodies that persist long term. *Sci Transl Med*. outubro de 2021;13(614):eabg9478–eabg9478.
 230. Michlmayr D, Andrade P, Nascimento EJM, Parker A, Narvekar P, Dean HJ, et al. Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine. *J Infect Dis*. fevereiro de 2021;223(2):247–57.
 231. Raju N, Zhan X, Das S, Karwal L, Dean HJ, Crowe JEJ, et al. Neutralization fingerprinting technology for characterizing polyclonal antibody responses to dengue vaccines. *Cell Rep*. dezembro de 2022;41(11):111807.
 232. Remakus S, Sigal LJ. Memory CD8⁺ T cell protection. *Adv Exp Med Biol*. 2013;785:77–86.
 233. Aloulou M, Fazilleau N. Regulation of B cell responses by distinct populations of CD4 T cells. *Biomed J*. agosto de 2019;42(4):243–51.
 234. Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4⁺ T cells in immunity to viruses. *Nat Rev Immunol*. janeiro de 2012;12(2):136–48.
 235. Takeuchi A, Saito T. CD4 CTL, a Cytotoxic Subset of CD4(+) T Cells, Their Differentiation and Function. *Front Immunol*. 2017;8:194.

236. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X SC. Long-term efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003) after 4.5 years of follow-up. (submetido para publicação). 2022;
237. World Health Organization (WHO). Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated) [Internet]. 2013. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/dengue/trs-979-annex-2-dengue.pdf?sfvrsn=bd659777_2&download=true
238. World Health Organisation. Dengue and severe dengue 2022. WHO Fact Sheet. 2020;
239. Edelman R, Hombach J. "Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas": Summary of a World Health Organization Technical Consultation. In: Vaccine. 2008.
240. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (Proposed Revision). Guidance. 2016;
241. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. julho de 2021;21(7):1014–26.
242. Food and Drug Administration (FDA). Guidance Document: General principles for the development of vaccines to protect against global infectious diseases. 2011; Available at: <https://www.fda.gov/media/82306/download>
243. Li Z, Wang J, Cheng X, Hu H, Guo C, Huang J, et al. The worldwide seroprevalence of dengue, chikv and zikv infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;
244. CHMP. Guideline on clinical evaluation of new vaccines. CIRED - Open Access Proceedings Journal. 2005.
245. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of vaccines. 2018; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf
246. European Medicines Agency (EMA). Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines 2010. 2010; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf.
247. Rund SSC, Labb LF, Benefiel OM, Duffield GE. Artificial light at night increases aedes aegypti mosquito biting behavior with implications for arboviral disease transmission. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;
248. CDC. Malaria: Insecticide-Treated Bed Nets. Centers for Disease Control and Prevention. 2019.
249. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine*. março de 2010;28(11):2356–9.
250. Montezuma T, Almeida M, Ascef B de O, Ferr CP. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Internet]. 2021. Available at: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf
251. Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. *PLoS Med*. novembro de 2016;13(11):e1002181.
252. Shepard DS, Suaya JA, Halstead SB, Nathan MB, Gubler DJ, Mahoney RT, et al. Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. *Vaccine*. março de 2004;22(9–10):1275–80.
253. Knerer G, Currie CSM, Brailsford SC. The economic impact and cost-effectiveness of combined vector-control and dengue vaccination strategies in Thailand: results from a dynamic transmission model. *PLoS Negl Trop Dis*. outubro de 2020;14(10):e0008805–

- e0008805.
254. Shim E. Cost-effectiveness of dengue vaccination in Yucatán, Mexico using a dynamic dengue transmission model. *PLoS One*. 2017;
 255. Fitzpatrick C, Haines A, Bangert M, Farlow A, Hemingway J, Velayudhan R. An economic evaluation of vector control in the age of a dengue vaccine. *PLoS Negl Trop Dis*. agosto de 2017;11(8):e0005785–e0005785.
 256. Lee BY, Connor DL, Kitchen SB, Bacon KM, Shah M, Brown ST, et al. Economic value of dengue vaccine in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. maio de 2011;84(5):764–72.
 257. Orellano PW, Reynoso JI, Stahl H-C, Salomon OD. Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. *Vaccine*. janeiro de 2016;34(5):616–21.
 258. Shim E. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination Programs in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. maio de 2017;96(5):1227–34.
 259. Coudeville L, Baurin N, Shepard DS. The potential impact of dengue vaccination with, and without, pre-vaccination screening. *Vaccine*. fevereiro de 2020;38(6):1363–9.
 260. Suwantika AA, Kautsar AP, Supadmi W, Zakiah N, Abdulah R, Ali M, et al. Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination in Indonesia: Considering Integrated Programs with Wolbachia-Infected Mosquitos and Health Education. *Int J Environ Res Public Health*. junho de 2020;17(12).
 261. Shafie AA, Yeo HY, Coudeville L, Steinberg L, Gill BS, Jahis R, et al. The Potential Cost Effectiveness of Different Dengue Vaccination Programmes in Malaysia: A Value-Based Pricing Assessment Using Dynamic Transmission Mathematical Modelling. *Pharmacoeconomics*. maio de 2017;35(5):575–89.
 262. Shim E. Dengue Dynamics and Vaccine Cost-Effectiveness Analysis in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg*. novembro de 2016;95(5):1137–47.
 263. Perera S, John D, Senanayaka B. Cost effectiveness of dengue vaccination following pre-vaccination serological screening in Sri Lanka. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(6):427–35.
 264. Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. *PLoS Med*. novembro de 2016;13(11):e1002181–e1002181.
 265. Takeda. ANVISA. Bula de QDenga. [Internet]. [citado 1 de julho de 2023]. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
 266. Secretaria de Ciência T e IE. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Ministério da Saúde; 2021. Available at: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf
 267. (WHO) WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Vol. II. 2019.
 268. Brasil M de S do. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.
 269. BRASIL. IBGE. Projeção da população brasileira. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2023.
 270. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade para o Brasil - 2020. Inst Bras Geogr e Estatística. 2020;
 271. Nations U. World Population Prospects: The 2022 Revision, Key Findings and Advance Tables. United Nations. 2022;
 272. Notificação S de I de A de. Portal SINAN [Internet]. 2023. Available at:

<https://portalsinan.saude.gov.br/>

273. Brito AF, Machado LC, Oidtman RJ, Siconelli MJL, Tran QM, Fauver JR, et al. Lying in wait: the resurgence of dengue virus after the Zika epidemic in Brazil. *Nat Commun.* maio de 2021;12(1):2619.
274. Dias NLC, Faccini-Martínez ÁA, Oliveira S. Análise das internações e da mortalidade por doenças febris, infecciosas e parasitárias durante a pandemia da COVID-19 no Brasil. Vol. 4, *InterAmerican Journal of Medicine and Health.* 2020.
275. Aguiar M, Kooi B, Stollenwerk N. Epidemiology of Dengue Fever: A Model with Temporary Cross-Immunity and Possible Secondary Infection Shows Bifurcations and Chaotic Behaviour in Wide Parameter Regions. *Math Model Nat Phenom* [Internet]. 2008;3(4):48–70. Available at: <https://doi.org/10.1051/mmnp:2008070>
276. Knerer G, Currie CSM, Brailsford SC. Impact of combined vector-control and vaccination strategies on transmission dynamics of dengue fever: a model-based analysis. *Health Care Manag Sci* [Internet]. 2015;18(2):205–17. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10729-013-9263-x>
277. Bartley LM, Donnelly CA, Garnett GP. The seasonal pattern of dengue in endemic areas: mathematical models of mechanisms. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96(4):387–97.
278. SABIN AB. Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg.* janeiro de 1952;1(1):30–50.
279. Ferguson NM, Rodríguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier-Y-Teran-Romero L, Laydon DJ, Cummings DAT. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science.* setembro de 2016;353(6303):1033–6.
280. Rodríguez-Barraquer I, Mier-y-Teran-Romero L, Schwartz IB, Burke DS, Cummings DAT. Potential opportunities and perils of imperfect dengue vaccines. *Vaccine.* janeiro de 2014;32(4):514–20.
281. Alexander LW, Ben-Shachar R, Katzelnick LC, Kuan G, Balmaseda A, Harris E, et al. Boosting can explain patterns of fluctuations of ratios of inapparent to symptomatic dengue virus infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* abril de 2021;118(14).
282. Katzelnick LC, Montoya M, Gresh L, Balmaseda A, Harris E. Neutralizing antibody titers against dengue virus correlate with protection from symptomatic infection in a longitudinal cohort. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;
283. Saúde M da. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. 2022. Available at: [file:///C:/Users/IE101178/Cerner Corporation/PROJETOS CERNER ENVIZA TEAM BR - Documents/Projetos/661_OPT0464939_Takeda_QDenga_2023FEV28/04.Referências/referências mendeley/20221106_relatorio-uso-de-limiar-es-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](file:///C:/Users/IE101178/Cerner%20Corporation/PROJETOS%20CERNER%20ENVIZA%20TEAM%20BR%20Documents/Projetos/661_OPT0464939_Takeda_QDenga_2023FEV28/04.Refer%C3%AAncias/refer%C3%AAncias%20mendeley/20221106_relatorio-uso-de-limiar-es-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)
284. España G, Leidner AJ, Waterman SH, Perkins TA. Cost-effectiveness of dengue vaccination in puerto rico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;
285. Shim E. Cost-effectiveness of dengue vaccination in Yucatán, Mexico using a dynamic dengue transmission model. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175020–e0175020.
286. Teixeira L de AS, Nogueira FPDS, Nascentes GAN. Prospective study of patients with persistent symptoms of dengue in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* setembro de 2017;59:e65.
287. Zara AL de SA. Estimativa de utilização de serviços de saúde e de custos associados à dengue no Brasil. Estimate of health services utilization and costs associated with dengue in Brazil [Internet]. 2016 [citado 19 de maio de 2023]. Available at: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/7727>

288. Departamento de Informática do SUS do Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP [Internet]. [citado 18 de maio de 2023]. Available at: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
289. Brasil. Banco de Preços em Saúde – BPS. [Internet]. Ministério da Saúde. 2023. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
290. Saúde M da. PORTARIA Nº 1.469, DE 10 DE JULHO DE 2006. Dispõe sobre o ressarcimento de custos operacionais de sangue e hemocomponentes ao Sistema Único de Saúde (SUS), quando houver fornecimento aos não-usuários do SUS e instituições privadas de saúde. [Internet]. Gabinete do Ministro; 2006. Available at: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt1469_10_07_2006.html
291. Company S. Parecer Técnico-Científico: BIKTARVY® (BICTEGRAVIR/ENTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA) NO TRATAMENTO DE HIV-1 EM PACIENTES VIROLOGICAMENTE SUPRIMIDOS E COM DOENÇA RENAL CRÔNICA [Internet]. 2021. Available at: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2021/20210909_dossie_biktarvy.pdf
292. Estatística IB de G e. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua [Internet]. 2022. Available at: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/multidominio/genero/17270-pnad-continua.html?edicao=36796&t=resultados>
293. Estatística IB de G e. Desemprego [Internet]. 2023. Available at: <https://www.ibge.gov.br/explica/desemprego.php>
294. (Inep) IN de E e PEAT. Indicadores Financeiros Educacionais. 2021.
295. Estatística IB de G e. Inflação. Calculadora do IPCA. [Internet]. 2023. Available at: <https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>
296. Carabalí JM, Hendrickx D. Dengue and health care access: the role of social determinants of health in dengue surveillance in Colombia. Glob Health Promot. dezembro de 2012;19(4):45–50.
297. Freitas DA de, Souza-Santos R, Wakimoto MD. Acesso aos serviços de saúde por pacientes com suspeita de dengue na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Cien Saude Colet. 2019;
298. CMED C de R do M de M-. Listas de Preços de Medicamentos [Internet]. 2023 [citado 18 de maio de 2023]. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
299. Saúde M da. Movimento Nacional pela vacinação [Internet]. 2023. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2023/vacinacao>
300. Mulligan K, Dixon J, Sinn C-LJ, Elliott SJ. Is dengue a disease of poverty? A systematic review. Pathog Glob Health. fevereiro de 2015;109(1):10–8.
301. Whiteman A, Loaiza JR, Yee DA, Poh KC, Watkins AS, Lucas KJ, et al. Do socioeconomic factors drive Aedes mosquito vectors and their arboviral diseases? A systematic review of dengue, chikungunya, yellow fever, and Zika Virus. One Heal. 2020;
302. Pan American Health Organization. Health financing in the Americas. Pan American Health Organization. 2017.
303. ClinicalTrials.gov. NCT02406729 - Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of a Tetravalent Dengue Vaccine [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02406729?intr=TV003&rank=9>
304. Saúde M da. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012. Available at: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf
305. Estatística IB de G e. Censo Demográfico 2022 [Internet]. 2022. Available at: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>

306. CONTROLADORIA-GERAL DA UNIÃO. Portal da Transparência - Orçamento. 2023; Available at: <https://portaldatransparencia.gov.br/>
307. of Vaccines WHOD, Biologicals O. Monitoring Vaccine Wastage at Country Level: Guidelines for Programme Managers [Internet]. Vaccines and Biologicals, World Health Organization; 2003. Available at: <https://books.google.com.br/books?id=YRkNNAACAAJ>
308. Tricou V, Gottardo R, Egan MA, Clement F, Leroux-Roels G, Sáez-Llorens X, et al. Characterization of the cell-mediated immune response to Takeda's live-attenuated tetravalent dengue vaccine in adolescents participating in a phase 2 randomized controlled trial conducted in a dengue-endemic setting. *Vaccine*. fevereiro de 2022;40(8):1143–51.
309. McGraw EA, O'Neill SL. Beyond insecticides: New thinking on an ancient problem. *Nature Reviews Microbiology*. 2013.
310. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;
311. Huddleston J, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, et al. Integrating genotypes and phenotypes improves long-term forecasts of seasonal influenza A/H3N2 evolution. *Elife*. setembro de 2020;9.
312. ANVISA AN de VS-. PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO R1 12/09/2022 [Internet]. 2022. Available at: file:///C:/Users/IE101178/OneDrive - Cerner Corporation/Desktop/PPAM__CORMINATY_AMPLIACAO_DE_USO_6_meses_a_5_anos_final1.pdf
313. CMTS C de M de T em S-. VACINAS BIVALENTES PARA A PREVENÇÃO DA COVID-19 [Internet]. 2023. Available at: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/Alerta_MHT_padrao__vacina_bivalente_Covid19final_16JAN2023.pdf
314. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet]. dezembro de 2015;282(1821):20143085. Available at: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
315. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*. maio de 2013;14(5):428–36.
316. Gilbert PB, Huang Y, Juraska M, Moodie Z, Fong Y, Luedtke A, et al. Bridging Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine from Children/Adolescents to Adults in Highly Endemic Countries Based on Neutralizing Antibody Response. *Am J Trop Med Hyg*. julho de 2019;101(1):164–79.
317. Huang Y, Moodie Z, Juraska M, Fong Y, Carpp LN, Chambonneau L, et al. Immunobridging efficacy of a tetravalent dengue vaccine against dengue and against hospitalized dengue from children/adolescents to adults in highly endemic countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. julho de 2021;115(7):750–63.
318. Rosenbaum L. Trolleyology and the Dengue Vaccine Dilemma. *N Engl J Med*. julho de 2018;379(4):305–7.
319. Hanlon P, Butterly EW, Shah AS, Hannigan LJ, Lewsey J, Mair FS, et al. Treatment effect modification due to comorbidity: Individual participant data meta-analyses of 120 randomised controlled trials. *PLoS Med*. junho de 2023;20(6):e1004176.

13. Anexos

Tabela S 1. Estratégia de busca utilizada na revisão de literatura (12 de Junho 2023).

Base bibliográfica	#	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (Pubmed)	1	(dengue[Title/Abstract])	27.696
	2	(((((vaccine[Title/Abstract]) OR (vaccination[Title/Abstract])) OR (immunization[Title/Abstract])) OR (vaccines[Title/Abstract])))	439.260
	3	(((((takeda) OR (tak-003)) OR ("tdv")) OR (denvax)))	64.117
	4	#1 AND #2 AND #3	271
EMBASE	1	takeda:ti,ab OR 'dengue vaccine':ti,ab OR 'tak 003':ti,ab OR denvax:ti,ab OR tdv:ti,ab	10.280
	2	'dengue':ti,ab	34.600
	3	vaccine OR vaccination OR immunization OR vaccines	737.938
	4	#1 AND #2 AND #3	1.353
	5	#4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	489
	6	#5 AND ('article'/it OR 'review'/it)	139

Tabela S 2. Estudos relevantes em andamento

ID do registro	Título	Descrição	Status
NCT03999996	Long-Term Safety and Antibody Persistence of TDV and the Impact of a Booster Dose	Persistência imunológica em 63 meses e efeito de dose booster (participantes do DEN-315 e DEN-304).	Em andamento

Tabela S 3. Visão geral dos estudos registrados para TAK-003

Fase do estudo	Identificação	Registro ClinicalTrials	Faixa etária	População	Detalhes
Fase I	DEN-101	NCT01110551	Adulto	Não-endêmica N=72	18-45 anos, imunogenicidade e segurança (escalada de dose, alta vs. baixa dose, IC vs. ID)
	DEN-102	NCT01224639	Adulto	Não-endêmica N=96	18-45 anos, imunogenicidade e segurança (escalada de dose, alta vs. baixa dose, IC vs. ID)
	DEN-103	NCT01765426	Adulto	Não-endêmica N=67	18-45 anos, imunogenicidade e segurança (PharmaJet® vs. injeção convencional)
	DEN-104	NCT01542632	Adulto	Não-endêmica N=140	18-45 anos, imunogenicidade e segurança (injeção em um braço vs. ambos, esquema de dose)
	DEN-105	NCT01728792	Adulto	Não-endêmica N=80	18-45 anos, imunogenicidade e segurança (subcutâneo vs. intramuscular, PharmaJet Stratis™ vs. injeção convencional)
Fase II	DEN-106	NCT02193087	Adulto	Não-endêmica N=1002	18-45 anos, imunogenicidade e segurança (líquido vs. formulação liofilizada)
	DEN-203	NCT01511250	Adulto e pediátrico	Endêmica N=360	1,5 – 45 anos, imunogenicidade e segurança (idade-descendente, primeiro estudo clínico em crianças)
	DEN-204	NCT02302066	Pediátrico	Endêmica N=1800	2- <18 anos, imunogenicidade e segurança (dose única vs. dose dupla, dia 91 e dia 365)
	DEN-205	NCT02425098	Adulto	Endêmica N=351	21 – 45 anos, imunogenicidade e segurança (alta vs. baixa dose)
	DEN-210	NCT03746015	Adulto	Endêmica N=179	18-60 anos, imunogenicidade e segurança (naive a flavivirus vs. imune a dengue).
	DEN-313	NCT02948829	Pediátrico	Endêmica N=243	4 – 16 anos, imunogenicidade e segurança (imunidade mediada por célula)
Fase III	DEN-301	NCT02747927	Pediátrico	Endêmica N=20,100	4 – 16 anos, eficácia, segurança e imunogenicidade
	DEN-303	NCT03999996	Adulto e adolescente	Não-endêmica US/MX, N=365	13-63 anos, imunogenicidade e segurança (dose booster)
	DEN-304	NCT03423173	Adulto	Não-endêmica US, N=923	18-60 anos, imunogenicidade e segurança (consistência lote-a-lote, análise <i>immunobridging</i>)
	DEN-305	NCT03342898	Adulto	Não-endêmica US, N=900	18-60 anos, imunogenicidade e segurança (TAK-003/febre amarela co-administração)
	DEN-307	NCT03771963	Adulto	Não-endêmica US, N=200	18-60 anos, imunogenicidade e segurança (fim de prateleira)
	DEN-308	NCT04313244	Adolescente	Endêmica N=614	9-14 anos, imunogenicidade e segurança (TAK-003/vacina HPV co-administração)
	DEN-314	NCT03525119	Adulto	Não-endêmica UK, N=900	18-60 anos, imunogenicidade e segurança (TAK-003/vacina HAV co-administração)
	DEN-315	NCT03341637	Adolescente	Não-endêmica MX, N=400	12-17 anos, imunogenicidade e segurança (adolescentes)

IC, intracutaneous; ID, intradermal; HAV, hepatitis A vaccine; HPV, human papillomavirus; IM, intramuscular; NCT, National Clinical Trial; SC, subcutaneous; YF, yellow fever vaccine; YOA, years of age.

Tabela S 4. Critérios do Comitê de Adjudicação de Casos da Dengue (CDAC)

Critérios aplicados por investigadores cegados para casos virologicamente comprovados de dengue que foram hospitalizados
Sangramento anormal: para um caso ser considerado grave é necessário que haja requerimento de intervenção significativa em resposta ao episódio de sangramento (transfusão sanguínea, hormonioterapia, tamponamento nasal) ou evidência de sangramento em órgãos vitais como o cérebro).
Extravasamento plasmático: para um caso ter considerado grave é necessário que haja evidência tanto de extravasamento quanto de prejuízo funcional (extravasamento plasmático inclui evidência clínica ou radiológica, ou elevação do hematócrito de >20% acima dos níveis normais ou basais; prejuízo funcional é definido como choque ou desconforto respiratório).
Fígado: para um caso ter considerado grave é necessário que haja evidência tanto de hepatite quanto de prejuízo funcional (hepatite sendo definida por AST ou ALT >10 vezes o limite superior da normalidade; prejuízo funcional sendo definido como protrombina >1,5 vezes o limite superior da normalidade ou hipoalbuminemia).
Renal: creatinina sérica >2,5 vezes o limite superior da normalidade ou necessidade de diálise
Cardíaco: anormalidades intrínsecas do coração (i.e., não resultante de depleção do volume intravascular) com evidência de prejuízo funcional (exemplos de anormalidade intrínseca: miocardite, pericardite, miopericardite; exemplo de prejuízo funcional: anormalidade resultando em batimentos irregulares do coração [i.e., bloqueio de primeiro grau não transitório]).
Sistema nervoso central: qualquer anormalidade com exceção de uma simples convulsão febril ou delirium breve
Choque: todos os casos de choque são considerados graves



Tabela S 5. Características basais dos participantes no estudo TIDES (DEN-301)

População e características	TAK-003	Placebo	Total
População Por Protocolo (N)	12.704	6.317	19.021
Idade (anos)	9,6±3,35	9,6±3,34	9,6±3,35
Soronegativo para DENV (n/N, %) [†]	3.533/12.700 (27,8)	1.726/6.314 (27,3)	5.259/19.014 (27,7)
Sexo feminino (n, %)	6.314 (49,7)	3.098 (49,0)	9.412 (49,5)
Região Ásia-Pacífico (n, %)	5.896 (46,4)	2.942 (46,6)	8.838 (46,5)
Soronegativo para DENV (n/N, %) [†]	1.503/5.895 (25,5)	773/2.940 (26,3)	2276/8835 (25,8)
América Latina (n, %)	6.808 (53,6)	3.375 (53,4)	10.183 (53,5)
Soronegativo para DENV (n/N, %) [†]	2.030/6.805 (29,8)	953/3.374 (28,2)	2983/10.179 (29,3)
População de segurança ^{‡§} (N)	13.380	6.687	20.071
Idade (anos)	9,6±3,36	9,6±3,34	9,6±3,35
Soronegativo para DENV (n/N, %) [†]	3.714/13.375 (27,8)	1832/6684 (27,4)	5547/20.063 (27,6)
Sexo feminino (n, %)	6.651 (49,7)	3276 (49,0)	9.929 (49,5)
Sub-amostra de segurança ^{‡§} (N)	2.663	1.329	3.993
Soronegativo para DENV (n, %) [†]	740 (27,8)	369 (27,8)	1.109 (27,8)

Fonte: Biswal et al. (2019)

* Mais–menos representam média±desvio padrão.

[†] Categoria inclui participantes soronegativos para todos os sorotipos da DENV no início do estudo. Participantes foram considerados como soropositivos no início do estudo caso apresentassem titulações de anticorpos neutralizantes de 10 ou mais contra pelo menos um sorotipo da DENV.

[‡] A coluna total inclui participantes que receberam tanto vacina quanto placebo devido a erros administrativos; esses participantes não foram incluídos nos grupos vacina ou placebo.

[§]A subpopulação de segurança inclui participantes aleatoriamente selecionados para avaliações adicionais de imunogenicidade e segurança.

DVC, dengue virologicamente comprovada.



Tabela S 6. Avaliação de risco de viés do estudo TIDES (DEN-301)

Detalhes do estudo

Referência

Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)

Desenho do estudo

☒ Paralelo, individualmente aleatorizado

☐ Paralelo, aleatorizado por clusters

☐ Crossover

Comparações:

Experimental

TAK-003 (TDV, QDENG A ®)

Comparador

Placebo

Desfechos avaliados:

Desfechos primários do TIDES trial foram utilizados para avaliar risco de vies. Por serem tão objetivos quanto os demais desfechos, não há razão para que a estimativa de risco de viés para estes desfechos seja diferente dos demais e, portanto, o julgamento de risco de viés aqui exposto se aplica a todos os desfechos de interesse.

Resultados numéricos avaliados:

DVC: VE: 80,2% (73,3 – 85,3%)
Hospitalização por DVC: VE: 90,4% (82,6 – 94,7%)
*VE: *eficácia vacinal*

O objetivo da avaliação de risco de viés é:

☒ Avaliar o efeito da alocação à intervenção (efeito ‘intenção de tratar’)

☐ Avaliar o efeito de aderir à intervenção (efeito ‘por protocolo’)

Foram obtidas informações para auxiliar no julgamento de risco de viés nas seguintes fontes:

☒ Journal article(s) with results of the trial

☒ Trial protocol

☒ Statistical analysis plan (SAP)

☒ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)

☒ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)

☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)

☒ Conference abstract(s) about the trial

☒ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)

☐ Research ethics application

☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)

☐ Personal communication with trialist

☒ Personal communication with the sponsor

Avaliação de risco de viés

Resposta sublinhadas em verde são indicadores de baixo risco de viés, enquanto resposta em vermelho são potenciais indicadores de risco de viés.

Domain 1: Risco de vies no processo de aleatorização

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	“ Children and adolescents 4 to 16 years of age who met the trial entry criteria were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive two doses of vaccine or placebo, 3 months apart. Randomization was stratified according to region (Asia-Pacific region or Latin America) and age (4 to 5 years, 6 to 11 years, or 12 to 16 years). During the trial, investigators, participants and their parents or guardians, and representatives of the sponsor who advise on trial conduct remain unaware of the trial-group assignments.”	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Tabela 1 do estudo fornece evidência de que os grupos foram bem balanceados entre si, e não sugere problemas no processo de randomização.	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

Domain 2: Risco de vies por desvio das intervenções pretendidas (efeito de ser alocado à intervenção)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Estudo foi quadruplo-cego. “ During the trial, investigators, participants and their parents or guardians, and representatives of the sponsor who advise on trial conduct remain unaware of the trial-group assignments.” “The investigational vaccine blind will be maintained using the IWRS (Interactive Web Response System) / IVRS (Interactive Voice Response System). The subjects, data collectors (eg, Investigator), and data evaluators (eg, trial statisticians) are blinded.”	<u>N</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		<u>N</u>
2.3. If <u>Y/PY/N</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Não se aplica, pois a resposta não foi “Y/PY/N” para as perguntas 2.1 e 2.2.	NA
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.5. If <u>Y/PY/N</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	A análise apropriada para estimar o efeito da alocação à intervenção é a análise por intenção de tratar (ITT). No estudo TIDES, foram conduzidas análises por protocolo (como tipicamente realizado em estudos de vacinas e tratamentos em que não há uma contínua aplicação da intervenção ao longo do tempo) e análises por ITT, incluindo todos os pacientes em seus respectivos grupos conforme a randomização. Ambas análises são relatadas nas publicações do estudo.	<u>Y</u>
2.7 If <u>N/PN/N</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Não, a diferença na população elegível para análise por protocolo e análise por intenção de tratar foi ínfima. Além disso, as estimativas de efeito foram idênticas quando relatados os resultados da análise por intenção de tratar e análise por protocolo, o que sugere que o estudo fornece uma estimativa válida tanto para a inferência sobre o efeito da vacina quanto para o efeito de ser alocado para receber a vacina (estimativas de efeito são idênticas para ambos <i>estimands</i>).	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

Domain 3: Risco de vies por dados faltantes

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Sim, foi observada baixa proporção de dados faltantes e, além disso, a perda de dados foi similar entre os dois grupos, sem diferenças nas razões pelas quais os dados foram perdidos. Dessa forma, é improvável que haja vies por dados faltantes.	<u>Y</u>
3.2 If <u>N/PN/N</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Não se aplica	NA
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Não se aplica	NA
3.4 If <u>Y/PY/N</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

Domain 4: Risco de viés na aferição do desfecho

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	O método de aferição dos desfechos foi adequado: casos de dengue exigiram comprovação laboratorial e não apenas indicadores de suspeita clínica. Para hospitalização, o método de aferição foi considerado adequado considerando o pragmatismo do estudo de fase III, em que as admissões hospitalares não seguiram regras rígidas por protocolo, ficando a critério do cuidado usual de cada centro para que o paciente fosse manejado de acordo com o melhor cuidado que podem oferecer. Para dengue grave, os dois diferentes critérios são considerados válidos para determinar casos graves da doença (critérios da OMS e critérios de um comitê de adjudicação que se baseou em diversos sinais de alarme em potencial).	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Os métodos de aferição dos desfechos foram comparáveis entre os dois grupos, sendo seguida a mesma regra de adjudicação de eventos e monitoramento. A vigilância ativa foi aplicada de maneira idêntica para ambos grupos, o que significa que não houve diferença nas oportunidades para detecção dos desfechos durante o tempo de acompanhamento.	PN
4.3 If N/PN/N to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Não, os adjudicadores de eventos e clínicos responsáveis pela indicação de hospitalização estavam alheios ao tratamento que cada grupo recebeu.	N
4.4 If Y/PY/N to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Não se aplica.	NA
4.5 If Y/PY/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

Domain 5: Risco de vies na seleção do resultado relatado

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	O resultado foi analisado de acordo com extenso plano de análise estatística previamente especificado. Não houve possibilidade de mudança na definição de desfechos ou no método de análise após obtenção dos dados para análise.	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	O resultado relatado não pode ter sido selecionado com base nos resultados de outras formas de aferir o desfecho dentro do mesmo domínio. Todas as definições dos desfechos relatados, bem como seus pontos no tempo e métodos estatísticos, foram definidos a priori.	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	A análise seguiu um plano previamente registrado, e os resultados são relatados e identificados adequadamente de acordo com cada tipo de análise pré-planejada (1 - análises primárias, 2 - análises secundárias e 3 - análises exploratórias).	N
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

Risco de viés global

Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low risk of bias
------------------------	---	-------------------------

14. APÊNDICES

Appendix A Calibração do modelo de custo-efetividade

O modelo foi ajustado aos dados registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, calibrando a probabilidade de infecção primária específica por idade. A calibração foi realizada simulando uma única coorte desde o nascimento até a idade de 99 anos e minimizando a diferença entre a taxa de incidência prevista e observada de dengue sintomática em cada faixa etária específica. Esse método permitiu a obtenção de um bom ajuste do modelo, por meio de um procedimento rápido e totalmente automatizado, disponível na interface amigável do modelo *dyna-static*.

Em geral, sabe-se que apenas uma fração dos casos de dengue é notificada aos sistemas nacionais de vigilância e isso acontece por diversos fatores (os indivíduos não procuram por atendimento, diagnósticos equivocados, etc). Para corrigir a possível subnotificação, o processo de calibração considerou os valores dos fatores de expansão, que podem ser especificados separadamente para ambientes hospitalares e ambulatoriais. Os fatores de expansão refletem o grau de subnotificação (por exemplo, um fator de expansão de 2 indicaria que apenas metade de todos os casos é notificada).

Figura 84. Calibração do modelo segundo a curva de incidência: valores observados vs. previstos

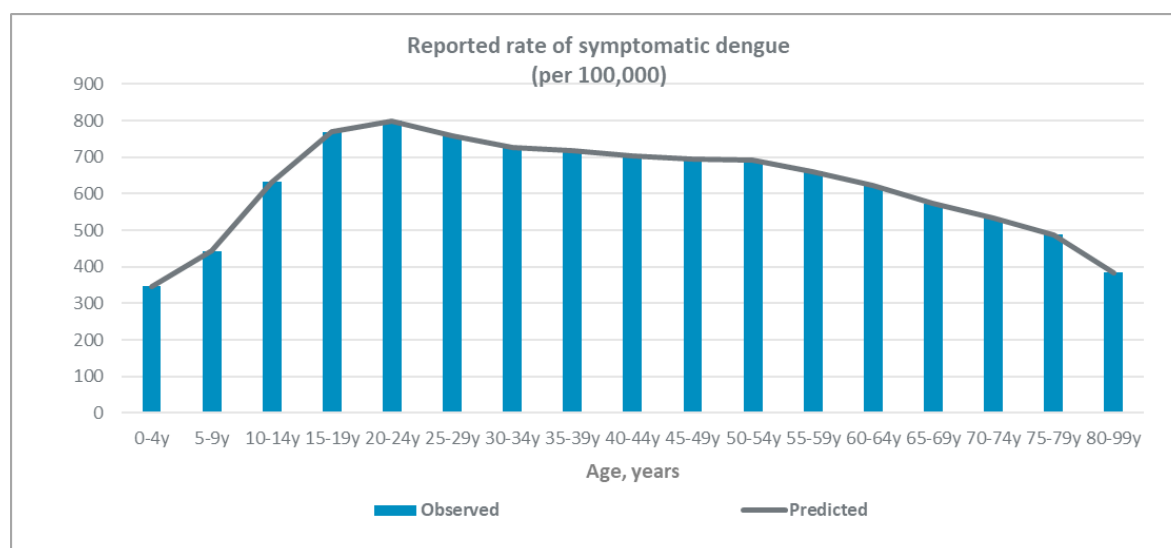


Tabela 54. Calibração do modelo segundo a curva de incidência: valores observados vs. previstos

Age			Reported rate of symptomatic dengue, per 100,000		Predicted actual rate of symptomatic dengue	Prob. of inf, per 1 month(s)	% difference b/w predicted & observed
Low	High	Label	Observed	Predicted			
0	4	0-4y	347,2	347,3	625,1	0,17%	0,04%

5	9	5-9y	443,2	443,2	797,8	0,21%	0,00%
10	14	10-14y	632,6	632,6	1.138,6	0,29%	0,00%
15	19	15-19y	769,0	769,0	1.384,2	0,35%	0,00%
20	24	20-24y	799,9	799,9	1.439,9	0,37%	0,00%
25	29	25-29y	757,1	757,1	1.362,8	0,37%	0,00%
30	34	30-34y	727,6	727,6	1.309,7	0,37%	0,00%
35	39	35-39y	717,2	717,3	1.291,2	0,39%	0,02%
40	44	40-44y	702,3	702,3	1.264,2	0,42%	0,00%
45	49	45-49y	693,9	693,9	1.249,0	0,46%	0,00%
50	54	50-54y	692,4	692,4	1.246,3	0,51%	0,01%
55	59	55-59y	661,2	661,2	1.190,1	0,56%	0,01%
60	64	60-64y	622,0	621,9	1.119,5	0,62%	0,00%
65	69	65-69y	573,6	573,6	1.032,5	0,69%	0,00%
70	74	70-74y	532,6	532,6	958,7	0,79%	0,00%
75	79	75-79y	487,9	487,9	878,2	0,92%	0,00%
80	99	80-99y	384,0	384,0	691,1	1,07%	0,00%

Figura 85. Soroprevalência por idade prevista pelo modelo

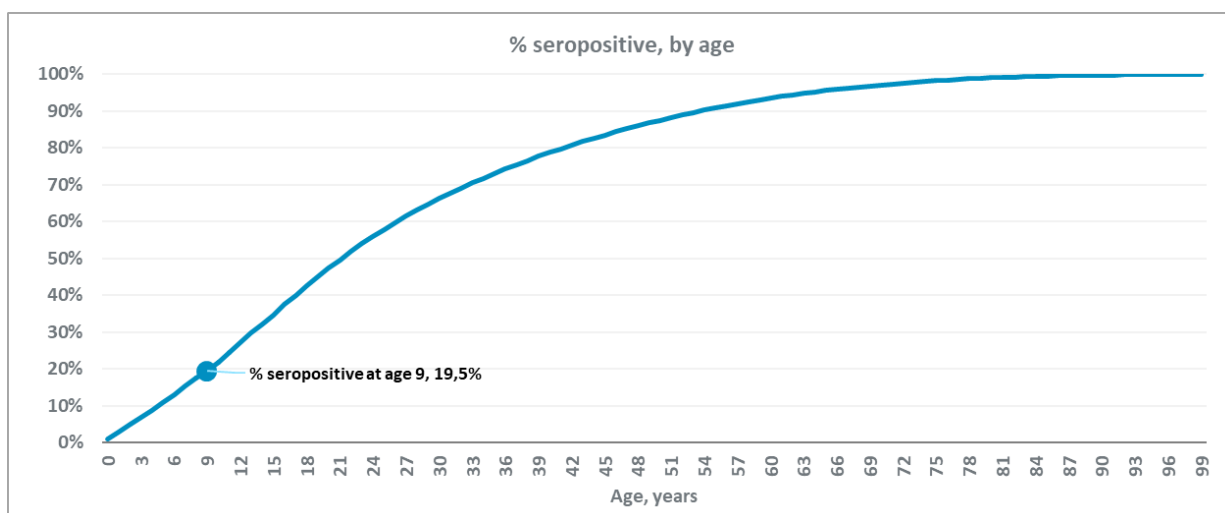


Figura 86. Distribuição por histórico de infecções e por idade

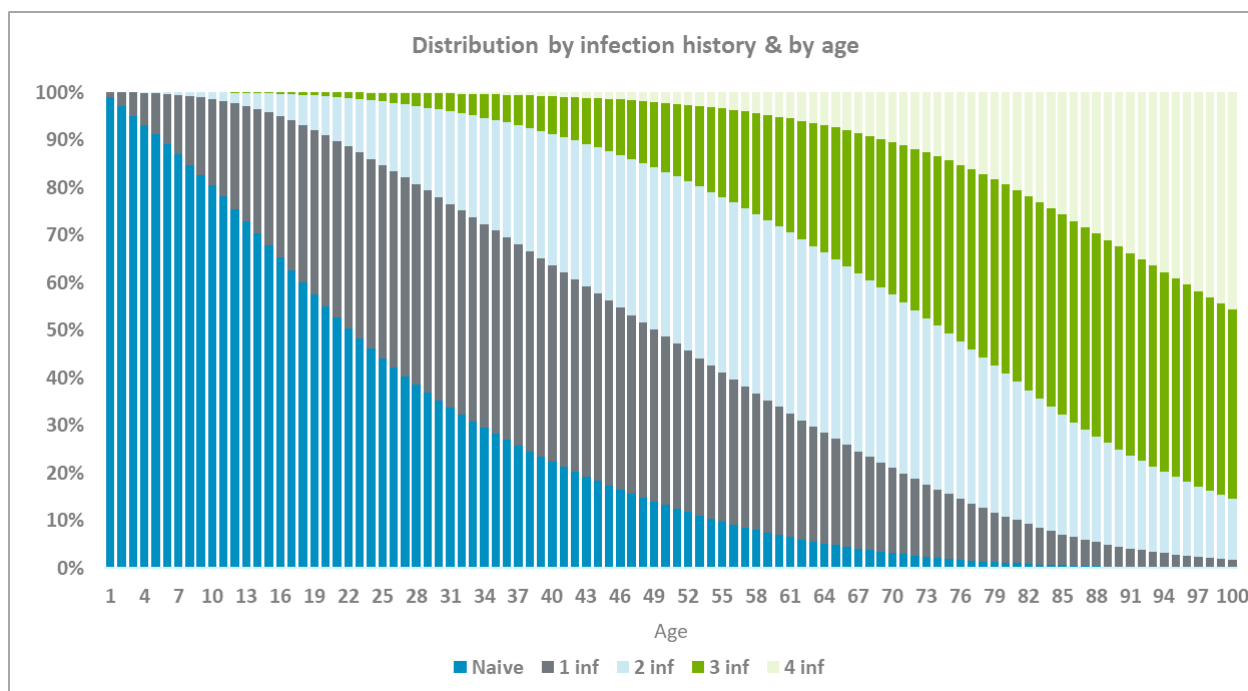


Tabela 55. Distribuição por histórico de infecções e por idade

Age	Nb of infections in history					% seropositive
	Naive	1 inf	2 inf	3 inf	4 inf	
0	99,06%	0,94%	0,00%	0,00%	0,00%	0,9%
1	97,04%	2,95%	0,02%	0,00%	0,00%	3,0%
2	95,05%	4,89%	0,06%	0,00%	0,00%	4,9%
3	93,11%	6,76%	0,13%	0,00%	0,00%	6,9%
4	91,21%	8,56%	0,24%	0,00%	0,00%	8,8%
5	89,15%	10,47%	0,38%	0,00%	0,00%	10,9%
6	86,91%	12,51%	0,57%	0,01%	0,00%	13,1%
7	84,74%	14,45%	0,80%	0,02%	0,00%	15,3%
8	82,61%	16,30%	1,06%	0,03%	0,00%	17,4%
9	80,54%	18,07%	1,35%	0,04%	0,00%	19,5%
10	78,17%	20,04%	1,73%	0,06%	0,00%	21,8%
11	75,45%	22,23%	2,22%	0,09%	0,00%	24,5%
12	72,84%	24,27%	2,76%	0,13%	0,00%	27,2%
13	70,31%	26,17%	3,35%	0,17%	0,00%	29,7%
14	67,87%	27,93%	3,97%	0,23%	0,00%	32,1%
15	65,30%	29,70%	4,69%	0,30%	0,01%	34,7%
16	62,58%	31,49%	5,52%	0,40%	0,01%	37,4%
17	59,97%	33,11%	6,39%	0,51%	0,01%	40,0%
18	57,47%	34,57%	7,29%	0,64%	0,02%	42,5%
19	55,08%	35,89%	8,22%	0,79%	0,03%	44,9%
20	52,73%	37,09%	9,20%	0,95%	0,03%	47,3%
21	50,41%	38,18%	10,22%	1,15%	0,05%	49,6%
22	48,20%	39,13%	11,25%	1,36%	0,06%	51,8%
23	46,08%	39,96%	12,30%	1,59%	0,07%	53,9%
24	44,05%	40,66%	13,35%	1,85%	0,09%	55,9%
25	42,14%	41,25%	14,39%	2,12%	0,11%	57,9%

26	40,32%	41,73%	15,41%	2,41%	0,13%	59,7%
27	38,58%	42,11%	16,43%	2,72%	0,16%	61,4%
28	36,92%	42,41%	17,44%	3,04%	0,19%	63,1%
29	35,32%	42,62%	18,44%	3,39%	0,22%	64,7%
30	33,79%	42,77%	19,43%	3,76%	0,26%	66,2%
31	32,31%	42,84%	20,41%	4,14%	0,30%	67,7%
32	30,90%	42,84%	21,37%	4,55%	0,35%	69,1%
33	29,55%	42,78%	22,31%	4,97%	0,40%	70,4%
34	28,26%	42,66%	23,22%	5,40%	0,45%	71,7%
35	26,99%	42,49%	24,14%	5,86%	0,51%	73,0%
36	25,75%	42,26%	25,05%	6,36%	0,58%	74,3%
37	24,56%	41,98%	25,93%	6,87%	0,66%	75,4%
38	23,43%	41,65%	26,79%	7,39%	0,74%	76,6%
39	22,35%	41,29%	27,61%	7,92%	0,82%	77,6%
40	21,29%	40,87%	28,43%	8,49%	0,92%	78,7%
41	20,25%	40,41%	29,23%	9,09%	1,02%	79,8%
42	19,26%	39,91%	30,00%	9,70%	1,14%	80,7%
43	18,31%	39,38%	30,73%	10,32%	1,26%	81,7%
44	17,41%	38,82%	31,43%	10,95%	1,39%	82,6%
45	16,53%	38,22%	32,11%	11,62%	1,53%	83,5%
46	15,64%	37,56%	32,78%	12,33%	1,69%	84,4%
47	14,81%	36,88%	33,41%	13,05%	1,85%	85,2%
48	14,02%	36,19%	33,99%	13,77%	2,03%	86,0%
49	13,27%	35,48%	34,53%	14,50%	2,22%	86,7%
50	12,52%	34,72%	35,06%	15,28%	2,43%	87,5%
51	11,77%	33,90%	35,56%	16,11%	2,66%	88,2%
52	11,07%	33,07%	36,02%	16,94%	2,90%	88,9%
53	10,40%	32,24%	36,42%	17,77%	3,16%	89,6%
54	9,78%	31,41%	36,77%	18,61%	3,43%	90,2%
55	9,17%	30,54%	37,09%	19,47%	3,73%	90,8%
56	8,57%	29,62%	37,37%	20,38%	4,06%	91,4%
57	8,01%	28,72%	37,59%	21,28%	4,40%	92,0%
58	7,48%	27,82%	37,77%	22,18%	4,76%	92,5%
59	6,99%	26,93%	37,89%	23,06%	5,13%	93,0%
60	6,51%	26,02%	37,96%	23,98%	5,53%	93,5%
61	6,04%	25,06%	37,99%	24,93%	5,98%	94,0%
62	5,60%	24,13%	37,97%	25,86%	6,44%	94,4%
63	5,20%	23,22%	37,89%	26,78%	6,92%	94,8%
64	4,82%	22,33%	37,77%	27,67%	7,41%	95,2%
65	4,46%	21,41%	37,59%	28,59%	7,95%	95,5%
66	4,10%	20,48%	37,36%	29,53%	8,53%	95,9%
67	3,77%	19,57%	37,08%	30,44%	9,14%	96,2%
68	3,47%	18,69%	36,76%	31,32%	9,76%	96,5%
69	3,20%	17,84%	36,39%	32,17%	10,40%	96,8%
70	2,93%	16,97%	35,96%	33,04%	11,10%	97,1%
71	2,66%	16,07%	35,47%	33,93%	11,88%	97,3%
72	2,42%	15,20%	34,93%	34,78%	12,67%	97,6%
73	2,20%	14,38%	34,36%	35,58%	13,48%	97,8%

74	2,00%	13,59%	33,76%	36,34%	14,31%	98,0%
75	1,81%	12,79%	33,08%	37,10%	15,22%	98,2%
76	1,62%	11,96%	32,33%	37,87%	16,23%	98,4%
77	1,45%	11,18%	31,54%	38,57%	17,25%	98,6%
78	1,30%	10,45%	30,74%	39,22%	18,30%	98,7%
79	1,16%	9,75%	29,93%	39,80%	19,36%	98,8%
80	1,03%	9,05%	29,03%	40,36%	20,52%	99,0%
81	0,91%	8,34%	28,06%	40,89%	21,80%	99,1%
82	0,80%	7,68%	27,08%	41,35%	23,09%	99,2%
83	0,70%	7,07%	26,10%	41,73%	24,40%	99,3%
84	0,62%	6,51%	25,13%	42,04%	25,72%	99,4%
85	0,54%	5,98%	24,16%	42,28%	27,04%	99,5%
86	0,48%	5,49%	23,20%	42,45%	28,38%	99,5%
87	0,42%	5,05%	22,26%	42,55%	29,72%	99,6%
88	0,37%	4,63%	21,34%	42,59%	31,07%	99,6%
89	0,32%	4,25%	20,44%	42,58%	32,42%	99,7%
90	0,28%	3,90%	19,56%	42,50%	33,76%	99,7%
91	0,25%	3,57%	18,70%	42,38%	35,11%	99,8%
92	0,22%	3,27%	17,86%	42,20%	36,45%	99,8%
93	0,19%	3,00%	17,05%	41,98%	37,78%	99,8%
94	0,17%	2,74%	16,26%	41,72%	39,11%	99,8%
95	0,15%	2,51%	15,50%	41,41%	40,43%	99,9%
96	0,13%	2,30%	14,76%	41,07%	41,74%	99,9%
97	0,11%	2,10%	14,06%	40,69%	43,04%	99,9%
98	0,10%	1,92%	13,37%	40,28%	44,32%	99,9%
99	0,09%	1,76%	12,72%	39,84%	45,60%	99,9%

Appendix B Dados de eficácia – ACE

Appendix C Redimensionamento da eficácia de acordo com a circulação de sorotipos observada

Embora o modelo não diferencie explicitamente a eficácia da vacina por sorotipo, ele permite redimensionar as estimativas de eficácia geral para uma combinação específica de sorotipos observada na região de interesse, caso seu cenário epidemiológico seja consideravelmente diferente do DEN-301. Uma vez que os dados de circulação de sorotipos virais no Brasil foram obtidos do SINAN, a eficácia foi redimensionada de acordo com a distribuição adotada.

O redimensionamento foi realizado usando a distribuição de sorotipos especificada e a eficácia específica do sorotipo em relação aos casos sintomáticos gerais estimados ao longo de 57 meses no conjunto de segurança do DEN-301.

O redimensionamento foi baseado na estimação, separadamente para soronegativos e soropositivos, do coeficiente que foi então aplicado às curvas de eficácia geral. A estimativa dos coeficientes é dada por:

13	10,4%	14,4%	14,4%	14,4%	14,4%	14,4%	14,4%	---
14	10,1%	14,1%	14,1%	14,1%	14,1%	14,1%	14,1%	---
15	9,9%	13,8%	13,8%	13,8%	13,8%	13,8%	13,8%	---
16	9,7%	13,6%	13,6%	13,6%	13,6%	13,6%	13,6%	---
17	9,5%	13,3%	13,3%	13,3%	13,3%	13,3%	13,3%	---
18	9,4%	13,1%	13,1%	13,1%	13,1%	13,1%	13,1%	---
19	9,2%	12,9%	12,9%	12,9%	12,9%	12,9%	12,9%	---
20	9,1%	12,7%	12,7%	12,7%	12,7%	12,7%	12,7%	---
21	8,9%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	---
22	8,8%	12,4%	12,4%	12,4%	12,4%	12,4%	12,4%	---
23	8,7%	12,2%	12,2%	12,2%	12,2%	12,2%	12,2%	---
24	8,6%	12,1%	12,1%	12,1%	12,1%	12,1%	12,1%	---
25	8,5%	11,9%	11,9%	11,9%	11,9%	11,9%	11,9%	---
26	8,4%	11,8%	11,8%	11,8%	11,8%	11,8%	11,8%	---
27	8,3%	11,7%	11,7%	11,7%	11,7%	11,7%	11,7%	---
28	8,2%	11,6%	11,6%	11,6%	11,6%	11,6%	11,6%	---
29	8,1%	11,5%	11,5%	11,5%	11,5%	11,5%	11,5%	---
30	8,0%	11,3%	11,3%	11,3%	11,3%	11,3%	11,3%	---

Appendix G ACE - Análise de Sensibilidade Determinística

Tabela 59. Parâmetros testados na análise de sensibilidade determinística - ACE

PARÂMETROS TESTADOS	FAIXA ETÁRIA	Caso Base	Valor final, mínimo	Valor final, máximo	Fonte
Fator de expansão, ambulatorial	-	1,8	1,35	2,25	Premissa, +/- 25%
Fator de expansão, paciente internado	-	1,8	1,35	2,25	Premissa, +/- 25%
HISTÓRIA NATURAL					
Transmissibilidade de uma inf. sintomática (em relação a uma inf. assintomática)	-	2	1	2,5	Premissa, +/- 25%
DISTRIBUIÇÃO DA GRAVIDADE					
Prob. de sintomas (dado infecção), 1º inf.	Idade 0-99	30,00%	22,50%	37,50%	Premissa, +/- 25%
Prob. de sintomas (dado infecção), 2ª inf.	Idade 0-99	60,00%	45,00%	75,00%	Premissa, +/- 25%
Prob. de sintomas (dado infecção), 3º e 4º inf.	Idade 0-99	10,00%	7,50%	12,50%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	8,98%	6,74%	11,23%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	5,38%	4,04%	6,73%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	4,15%	3,11%	5,19%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	4,65%	3,49%	5,82%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	5,03%	3,77%	6,29%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	5,88%	4,41%	7,35%	Premissa, +/- 25%
Prob. de hospitalização (dados os sintomas), 1º inf	Idade 60-69	7,78%	5,84%	9,73%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	12,34%	9,26%	15,43%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	21,00%	15,75%	26,25%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	16,91%	12,69%	21,14%	Premissa, +/- 25%
Prob. de hospitalização (dados os sintomas), 2º inf	Idade 0-9	16,91%	12,69%	21,14%	Premissa, +/- 25%

Prob. de hospitalização (dados os sintomas), 3º e 4º inf.	Idade 10-19	10,14%	7,60%	12,67%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	7,81%	5,86%	9,77%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	8,76%	6,57%	10,95%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	9,47%	7,10%	11,84%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	11,07%	8,30%	13,84%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	14,65%	10,99%	18,31%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	23,24%	17,43%	29,05%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	39,54%	29,66%	49,43%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	6,07%	4,55%	7,59%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	3,64%	2,73%	4,55%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	2,80%	2,10%	3,50%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	3,14%	2,36%	3,93%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	3,40%	2,55%	4,25%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	3,97%	2,98%	4,97%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	5,26%	3,94%	6,57%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	8,34%	6,25%	10,42%	Premissa, +/- 25%
Prob. de dengue grave (dados os sintomas), 1ª inf.	Idade 80-99	14,19%	10,64%	17,74%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	0,10%	0,08%	0,13%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	0,07%	0,05%	0,08%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	0,06%	0,04%	0,07%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	0,07%	0,05%	0,09%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	0,08%	0,06%	0,11%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	0,12%	0,09%	0,14%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	0,18%	0,14%	0,23%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	0,36%	0,27%	0,45%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	0,96%	0,72%	1,21%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	0,20%	0,15%	0,25%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	0,13%	0,09%	0,16%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	0,11%	0,08%	0,14%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	0,13%	0,10%	0,16%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	0,16%	0,12%	0,20%	Premissa, +/- 25%
Prob. de dengue grave (dados os sintomas), 2ª inf.	Idade 50-59	0,22%	0,16%	0,27%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	0,34%	0,26%	0,43%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	0,68%	0,51%	0,85%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	1,82%	1,36%	2,27%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	0,07%	0,05%	0,09%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	0,04%	0,03%	0,06%	Premissa, +/- 25%

Prob. de morte por dengue (dado o caso grave hospitalizado), 1º inf	Idade 20-29	0,04%	0,03%	0,05%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	0,05%	0,03%	0,06%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	0,06%	0,04%	0,07%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	0,08%	0,06%	0,10%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	0,12%	0,09%	0,15%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	0,24%	0,18%	0,30%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	0,65%	0,49%	0,81%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	19,80%	14,85%	24,75%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	18,58%	13,94%	23,23%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	21,66%	16,25%	27,08%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	27,04%	20,28%	33,80%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	34,79%	26,09%	43,48%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	38,51%	28,88%	48,13%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	43,37%	32,53%	54,21%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	57,95%	43,46%	72,44%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	66,26%	49,70%	82,83%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	19,80%	14,85%	24,75%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	18,58%	13,94%	23,23%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	21,66%	16,25%	27,08%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	27,04%	20,28%	33,80%	Premissa, +/- 25%
Prob. de morte por dengue (dado o caso grave hospitalizado), 2a inf.	Idade 40-49	34,79%	26,09%	43,48%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	38,51%	28,88%	48,13%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	43,37%	32,53%	54,21%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	57,95%	43,46%	72,44%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	66,26%	49,70%	82,83%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	19,80%	14,85%	24,75%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	18,58%	13,94%	23,23%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	21,66%	16,25%	27,08%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	27,04%	20,28%	33,80%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	34,79%	26,09%	43,48%	Premissa, +/- 25%
Prob. de morte por dengue (dado um caso grave hospitalizado), 3º e 4º inf.	Idade 50-59	38,51%	28,88%	48,13%	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-69	43,37%	32,53%	54,21%	Premissa, +/- 25%
	Idade 70-79	57,95%	43,46%	72,44%	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	66,26%	49,70%	82,83%	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	19,80%	14,85%	24,75%	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	18,58%	13,94%	23,23%	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-29	21,66%	16,25%	27,08%	Premissa, +/- 25%
	Idade 30-39	27,04%	20,28%	33,80%	Premissa, +/- 25%
	Idade 40-49	34,79%	26,09%	43,48%	Premissa, +/- 25%
	Idade 50-59	38,51%	28,88%	48,13%	Premissa, +/- 25%
CENÁRIO DE VACINAÇÃO					
Cobertura, vacinação primária (multiplicador)	-	1	0,6	1	Premissa, +/- 25%
EFICÁCIA DA VACINA					
Eficácia contra dengue assintomática (multiplicador)	-	1	0	1	Premissa, +/- 25%

Eficácia contra dengue sintomática não hospitalar (multiplicador)	-	1	0,6	1,7	Premissa, +/- 25%
Eficácia contra dengue hospitalizada sintomática (multiplicador)	-	1	0,9	1,1	Premissa, +/- 25%
CUSTO DE AQUISIÇÃO DA VACINA					
Custo de aquisição da vacina, por dose	-	R\$ 170,00	R\$ 127,50	R\$ 212,50	Premissa, +/- 25%
CUSTO DE ADMINISTRAÇÃO DA VACINA					
Custo da administração da vacina, rotina, por dose	-	R\$ 0,63	R\$ 0,47	R\$ 0,79	Premissa, +/- 25%
CUSTO DE TRATAMENTO					
Custo do caso não hospitalizado, médico direto	Idade 0-9	R\$ 529,40	R\$ 397,05	R\$ 661,75	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	R\$ 529,40	R\$ 397,05	R\$ 661,75	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 529,40	R\$ 397,05	R\$ 661,75	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 529,40	R\$ 397,05	R\$ 661,75	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 529,40	R\$ 397,05	R\$ 661,75	Premissa, +/- 25%
Custo do caso não hospitalizado, direto não médico	Idade 0-9	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
Custo do caso leve hospitalizado, médico direto	Idade 0-9	R\$ 4.441,79	R\$ 3.331,34	R\$ 5.552,24	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	R\$ 4.441,79	R\$ 3.331,34	R\$ 5.552,24	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 4.441,79	R\$ 3.331,34	R\$ 5.552,24	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 4.441,79	R\$ 3.331,34	R\$ 5.552,24	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 4.441,79	R\$ 3.331,34	R\$ 5.552,24	Premissa, +/- 25%
Custo do caso leve hospitalizado, direto não médico	Idade 0-9	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
Custo do caso hospitalizado grave não fatal, médico direto	Idade 0-9	R\$ 6.638,72	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	R\$ 6.638,72	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 6.638,72	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 6.638,72	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 6.638,72	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
Custo do caso grave não fatal hospitalizado, direto não médico	Idade 0-9	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%

Custo do caso fatal grave hospitalizado, médico direto	Idade 10-19	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	R\$ 6.638,7 2	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 10-19	R\$ 6.638,7 2	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 6.638,7 2	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 6.638,7 2	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 6.638,7 2	R\$ 4.979,04	R\$ 8.298,40	Premissa, +/- 25%
	Idade 0-9	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
Custo do caso fatal grave hospitalizado, direto e não médico	Idade 10-19	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 20-59	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 60-79	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
	Idade 80-99	R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
		R\$ 237,00	R\$ 177,75	R\$ 296,25	Premissa, +/- 25%
CUSTOS INDIRETOS					
Rendimento médio diário	-	R\$ 127,23	R\$ 95,42	R\$ 159,04	Premissa, +/- 25%
Número de dias de trabalho perdidos por um caso não hospitalizado	Pelo paciente, Idade do paciente 14-17	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 18-59	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 60-64	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 0-13	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 14-17	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 60-64	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 65-99	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 14-17	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 18-59	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 60-64	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
Número de dias de trabalho perdidos em um caso leve hospitalizado	Pelo cuidador, Idade do paciente 0-13	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 14-17	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 60-64	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 65-99	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 14-17	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%
Número de dias de trabalho perdidos em um caso grave não fatal hospitalizado	Pelo paciente, Idade do paciente 18-59	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 60-64	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 0-13	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 14-17	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%

	Pelo cuidador, Idade do paciente 60-64	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 65-99	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 14-17	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 18-59	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
	Pelo paciente, Idade do paciente 60-64	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
Nb de dias de trabalho perdidos em um caso fatal grave hospitalizado	Pelo cuidador, Idade do paciente 0-13	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 14-17	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 60-64	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
	Pelo cuidador, Idade do paciente 65-99	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
Taxa de ocupação	-	61,6%	46,2%	100,0%	Premissa, +/- 25%
Custo do dia letivo perdido	-	R\$ 24,78	R\$ 18,59	R\$ 30,98	Premissa, +/- 25%
Núm. de dias letivos perdidos em um caso não hospitalizado	Idade do paciente 0-17	10,9	8,175	13,625	Premissa, +/- 25%
Núm. de dias letivos perdidos em um caso leve hospitalizado	Idade do paciente 0-17	11,2	8,4	14	Premissa, +/- 25%
Núm. de dias letivos perdidos em um caso grave não fatal hospitalizado	Idade do paciente 0-17	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
Núm. de dias letivos perdidos em um caso fatal grave hospitalizado	Idade do paciente 0-17	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
CUSTO DA DENGUE PERSISTENTE					
% casos resultado em dengue persistente	Idade 30-99	33,8%	25,3%	42,2%	Premissa, +/- 25%
Custo da Dengue persistente, mês	Idade 30-99	R\$ 299,59	R\$ 224,69	R\$ 374,49	Premissa, +/- 25%
DURAÇÃO DA DENGUE					
Duração da dengue leve, dias	-	11,05	8,2875	13,8125	Premissa, +/- 25%
Duração da dengue grave, dias	-	13	9,75	16,25	Premissa, +/- 25%
Duração da dengue persistente, meses	-	2,7	2,025	3,375	Premissa, +/- 25%
PARÂMETROS DE DIMINUIÇÃO DE QUALIDADE					
Diminuição do AVAQ da dengue leve	-	0,0307	0,023025	0,038375	Premissa, +/- 25%
Diminuição do AVAQ da dengue grave	-	0,0351	0,026325	0,043875	Premissa, +/- 25%
Diminuição do AVAQ da dengue persistente	-	0,0307	0,023025	0,038375	Premissa, +/- 25%
OUTROS					
Taxa de desconto, custos	-	5%	0%	8%	Premissa, 0-6%
Taxa de desconto, desfechos	-	5%	0%	8%	Premissa, 0-6%
Horizonte temporal	-	20	10	30	Premissa, 10-30y

Appendix H Dados de eficácia – AIO

Tabela 60. Dados de eficácia contra casos ambulatoriais utilizados na análise de impacto orçamentário

EFICÁCIA CONTRA CASOS AMBULATORIAIS								
	SORONEGATIVO				SOROPOSITIVO			
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
Ano de vacinação	56,2%	56,2%	56,2%	56,2%	72,0%	72,0%	72,0%	72,0%

