

CARACTERIZAÇÃO BIOESTATÍSTICA DA EFICÁCIA DA VACINA CYD- TDV: IMPLEMENTAÇÃO NO PROGRAMA DE VACINAÇÃO DO ESTADO DO PARANÁ-BRASIL.

**BIostatistical CHARACTERIZATION OF THE EFFICACY OF THE CYD-TDV
VACCINE: IMPLEMENTATION IN THE VACCINATION PROGRAM OF THE
STATE OF PARANÁ, BRAZIL.**

Ciências da Saúde • 28/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/793161725](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/793161725)

Brunno Scudeller

Frederico Cardoso Buchalla

RESUMO

Vivemos em um país com epidemias frequentes de dengue, ano após ano. Muito se tem falado na mídia sobre essa doença, os sintomas, as formas de transmissão e principalmente, as maneiras de preveni-la, no entanto, apesar dos esforços dos agentes de saúde, a doença se tornou um problema de saúde pública, sendo responsável por milhares de pacientes em todo o mundo. Como se não bastasse, o mosquito adquiriu novos vírus, o que provocou uma das maiores epidemias, como a Zika e a Chikungunya. Desde então, as epidemias ocorreram frequentemente em todo o território nacional do Brasil.

Dessa forma, após o surto de Zika, no ano de 2015, e as diversas epidemias sucessivas de Dengue, tornou-se um problema de saúde pública, o que possibilitou a urgência em descobrir e estudar uma vacina que estivesse ao alcance da eficácia e segurança necessárias para proteger o indivíduo dessa doença. Assim, a urgência dos laboratórios nas pesquisas desenvolvidas para a descoberta de uma vacina, que teria a eficácia comprovada para o vírus da dengue, em seus 4 sorotipos, DENV-1, 2, 3, 4, viabilizou uma possível falha em estudos clínicos que poderiam acarretar baixa eficácia e segurança para os pacientes submetidos a esse tipo de vacinação. Além disso, forneceu estudos bioestatísticos, que a longo prazo analisam a eficácia e segurança da vacina CYD-TDV em uma determinada região onde foi introduzida.

Palavras-chave: Zika; Chikungunya; Dengue; Epidemia; Eficácia da vacina; CYD-TDV; Estado do Paraná.

ABSTRACT

We live in a country with frequent epidemics of dengue, year after year. Much has been talked about the media about this disease, the symptoms, the forms of transmission and, mainly, the ways to

prevent it, however, despite the efforts of health agents, the disease has become a public health problem. responsible for thousands of patients around the world. As if the mosquito was not enough, it acquired new viruses that caused one of the greatest epidemics, such as Zika and Chikungunya. Since then, epidemics occurred frequently throughout the national territory.

In this way, after the outbreak of Zika, in 2015, and the various successive Dengue epidemics, it became a public health problem, which made it possible to discover and study a vaccine that is within reach of efficacy and necessary security to protect the individual from this disease. Thus, the urgency of the laboratories in the investigations developed for the discovery of a vaccine, which would have the proven efficacy for the dengue virus, in its 4 serotypes, DENV-1, 2, 3, 4, made possible a possible failure in studies This could lead to low efficacy and safety for patients undergoing this type of vaccination. In addition, it provided biostatistical studies, which in the long term analyze the efficacy and safety of the CYD-TDV vaccine in a specific region, where it was introduced.

Keywords: Zika; Chikungunya; Epidemic; Efficacy of the vaccine; CYD-TDV; Biostatistical data.

1. INTRODUÇÃO

Depois das frequentes e sucessivas epidemias de dengue em todo o mundo, com um grande aumento nas últimas décadas, no Brasil, isso se tornou um problema econômico, social e de grande importância para a saúde das populações afetadas. Além disso, foi necessário desenvolver uma vacina que tivesse sua eficácia comprovada, com o objetivo de controlar essas epidemias e promover uma redução da morbidade e mortalidade de 25 a 50%, respectivamente, até 2020, segundo a OMS¹, garantindo uma

melhor qualidade de vida para toda a população brasileira. Assim, os laboratórios começaram seus estudos clínicos, e apenas o laboratório chamado Sanofi Pasteur conseguiu completar todas as etapas dos ensaios clínicos para a vacina, com uma possível eficácia para os quatro sorotipos do dengue DENV-1, 2, 3, 4. A aplicação é feita em áreas endêmicas para pessoas de 9 a 45 anos, em três doses com intervalo de 6 meses entre elas. A vacina foi produzida por tecnologia de DNA recombinante, cada sorotipo dos quatro foi separado e combinado com o vírus atenuado da febre amarela, e os quatro sorotipos da dengue selvagem, fazendo com que a Sanofi Pasteur fosse o primeiro laboratório farmacêutico a produzir uma vacina. No entanto, ainda existem outras cinco vacinas em fase final de estudos clínicos, sendo esses laboratórios: Instituto Butantan e os laboratórios Takeda¹. O desenvolvimento da vacina CYD-TDV pela Sanofi Pasteur tornou possível a discussão sobre a eficácia da vacina contra a dengue, por meio de dados bioestatísticos de regiões endêmicas no estado do Paraná, a primeira região onde a vacinação foi implementada na população. Os ensaios clínicos da vacina CYD-TDV suscitam a discussão de um problema no desenvolvimento, que foi dividido em três etapas: a eficácia dos sorotipos DENV-3 e DENV-4, a eficácia reduzida dos sorotipos DENV-1 e DENV-2, a menor eficácia em sorotipos negativos do vírus da dengue e, por fim, a grande eficácia para hospitalizações, DG e DH²⁻³. Em relação a esses problemas encontrados nos ensaios clínicos, foi realizada uma revisão minuciosa que conseguiu identificar elementos importantes na eficácia da CYD-TDV que deveriam ser cuidadosamente analisados antes de sua aplicação no cronograma de vacinação de alguns países, como o Estado do Paraná no Brasil, que poderiam colocar a segurança em risco. Além disso, é indispensável uma evidência sólida para encontrar o equilíbrio entre riscos e benefícios para a população do Estado do Paraná. Por isso, é importante

analisar dados estatísticos dessa doença no Estado atualmente, já que a implementação da vacina foi feita no final de agosto de 2016. E assim tirar conclusões verdadeiras sobre a eficácia da vacina.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Eficácia da Vacina

Foram realizados 3 ensaios clínicos para determinar a eficácia e segurança da vacina CYD-TDV, as doses da vacina foram aplicadas com um intervalo de 6 meses entre elas, para prevenir a dengue comprovada virologicamente por teste em laboratórios. Durante o desenvolvimento da vacina, foi determinado um limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95%, a eficácia média estimada era igual ou maior a 25%. Os estudos CYD14 foram realizados em 5 países asiáticos, e o CYD15 em cinco países latino-americanos, as idades na primeira vacinação foram de 2 a 14 anos para o CYD14 e de 9 a 16 anos para o CYD15, os dados coletados seguiram um protocolo de 1 ano após a aplicação da última dose, e as hospitalizações foram acompanhadas 4 anos depois, e que ainda estão em andamento³.

2.1.1. Primeiro Critério Adotado

O primeiro estudo realizado na fase 3, segundo dados obtidos pela OMS⁴⁻⁵, CYD13, na Ásia, estabeleceu a eficácia média de 56,5% (IC95% 43,8-66,4), e o estudo CYD14, na América Latina, teve a eficácia média estimada em 60,8% (IC95% 52,0-68,0). Também nesses estudos, foi determinada a eficácia média global, que foi de 61%. No entanto, adotando o primeiro critério, foram estabelecidas as eficiências médias para cada sorotipo, em estudos realizados na Ásia e na América Latina, definindo eficácia para o sorotipo DENV-1 de 50% e 50,3%. O DENV-2 foi de 35,4% e 42,3%, para o tipo DENV-3 foi

de 78,4% e 74%, e para o DENV-4 foi de 75,3% e 78%, respectivamente para cada região. Esses resultados permitiram concluir que a eficácia média estabelecida para os sorotipos DENV-3 e DENV-4 estabeleceu uma margem superior ao índice de confiança de 25%, ou seja, que a vacina CYD-TDV é eficaz para esses sorotipos, apesar de a média ser inferior a 70%, sendo capaz de proteger o indivíduo. Por outro lado, a eficácia média estabelecida para os sorotipos DENV-1 e DENV-2 foi inferior ao índice de confiança de 25%, estabelecido pelo órgão responsável como limite mínimo para uma boa proteção. Assim, a proteção para o tipo 1 é limitada e para o tipo 2, concluiu-se que não protege nenhum indivíduo vacinado.

2.1.2. Segundo Critério Adotado

O segundo critério adotado para os estudos foi a idade dos pacientes submetidos à vacinação, que altera a eficácia média estabelecida. No seu terceiro ensaio clínico, utilizou crianças a partir de 9 anos ou mais, alcançando uma eficácia de 65%, e para crianças menores de 9 anos, foi relatada uma eficácia média de 45%, uma diferença relativamente grande em relação à idade. Essa variação de eficácia estabelecida por idade foi ainda mais alterada quando a idade foi relacionada com a prevalência de soronegativos e soropositivos da doença. Assim, estabeleceu-se a eficácia média de 81% para soropositivos de 9 anos ou mais e de 70% de eficácia para crianças menores de 9 anos⁵. Para os pacientes soronegativos, a eficácia foi de 52% para crianças maiores de 9 anos e de apenas 15% para crianças menores, uma variação enorme. O critério de crianças menores de 9 anos ocorreu somente na Ásia, já que na América Latina não recrutaram crianças menores de 9 anos⁵.

Os estudos estabelecidos pelos critérios de idade e soroprevalência da dengue comprovaram que a eficácia média da CYD-TDV varia consideravelmente. Dessa forma, as diferenças observadas em relação à idade dos vacinados também dependem dos anticorpos da doença no organismo do vacinado. De fato, foi conclusivo que a CYD-TDV é ineficaz para indivíduos soronegativos e menores de 9 anos, já que está muito abaixo do índice de confiança, e eficaz para indivíduos soropositivos maiores de 9 anos, ou seja, quanto maior for a exposição aos vírus da dengue de forma natural, maior é a eficácia da vacina. Assim, a CYD-TDV se torna um reforço para a imunidade, e não uma prevenção, como se designam as vacinas. Outro fator muito importante observado foi que o vírus da dengue possui uma heterogeneidade genética e antigênica muito maior que outros vírus da família dos flavivírus, o que faz com que os resultados observados com os diversos critérios adotados, foram extremamente variáveis⁶. Portanto, os países que adotarem a vacina CYD-TDV em seu calendário de vacinação universal deverão exigir um estudo que envolva todos os aspectos relacionados à eficácia média estimada, para que assim o custo-benefício e o risco-benefício sejam avaliados e sirvam de guia para a introdução da vacina no país, tornando-a eficaz e segura para toda a população.

2.1.3. Terceiro Critério Adotado

O último critério adotado foi a eficácia da hospitalização, DG e DH, onde a média estimada foi a melhor de todos os critérios adotados anteriormente. Assim, para hospitalização, a eficácia foi de 80% e para DG foi de 95%. No entanto, os dados variaram de acordo com a idade dos pacientes: para crianças de 9 anos ou mais, foi de 80%, e para menores de 9 anos, foi de 56%. No caso de DG, a eficácia foi de 93% para crianças de 9 anos ou mais e para menores de 9 anos foi de

44%. A eficácia contra DH foi de 92% para crianças de 9 anos ou mais e de 66% para as de 9 anos ou menos. Dessa forma, também se observou a variação na eficácia de acordo com a idade apresentada nas pesquisas, ficando abaixo do índice de confiança de 25% para crianças menores de 9 anos, para DG e DH⁷. Além disso, o benefício da vacina deve ser levado em conta, analisando globalmente com muita cautela as variáveis, que são: região, grupos etários, prevalência de anticorpos contra a dengue, etc.

Os estudos realizados sobre a segurança da vacina a longo prazo demonstraram que o benefício para hospitalizações e DG foi acumulativo com o passar dos anos, após a aplicação da última dose. No entanto, observou-se em subgrupos um aumento nos casos de DG a partir do terceiro ano, embora o índice de casos tenha sido baixo; esse aumento foi observado em crianças de 2 a 5 anos que receberam a vacina CYD14. No ensaio CYD57, constatou-se um alto risco de DG após o terceiro ano. Nos ensaios da CYD14, houve 11 casos graves de hospitalização e no CYD15, 8 casos graves⁵. Percebe-se que todos os casos de internações e DG após o terceiro ano ocorreram em crianças menores de 9 anos, o que novamente demonstra a falta de eficácia e segurança para esse tipo de paciente, e a cautela que deve ser tomada pelos órgãos responsáveis antes da introdução da vacina nos países.

2.2. Estadísticas no Estado do Paraná

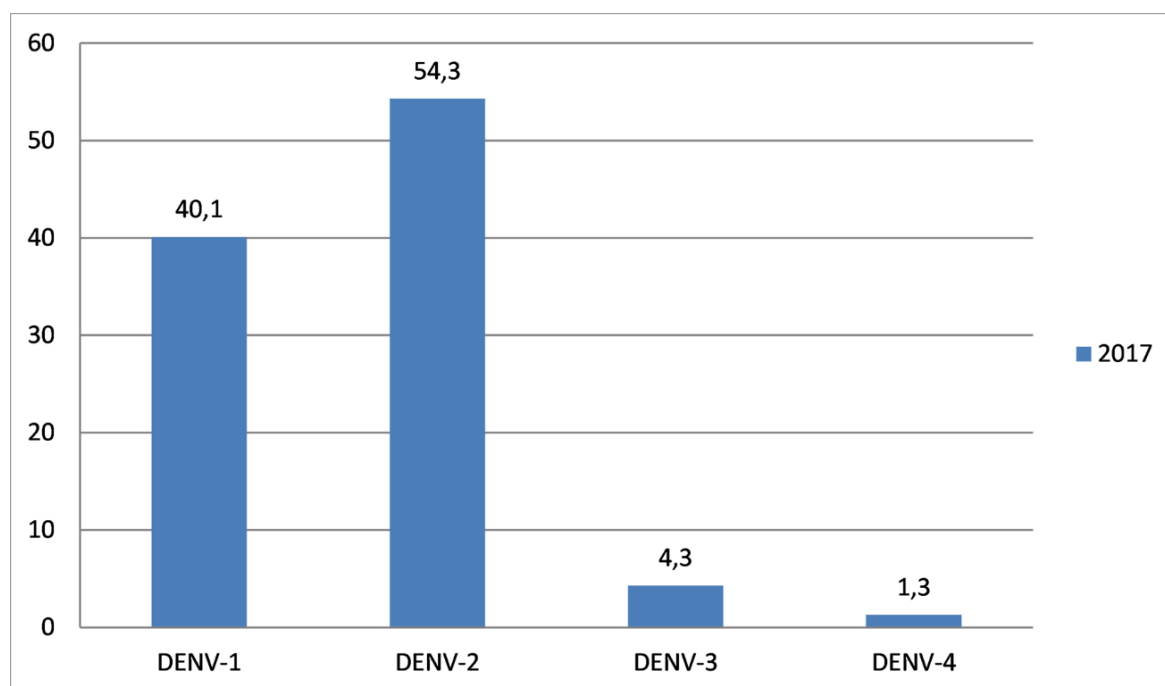
Nos anos de 2015 e 2016, o Brasil viveu uma enorme epidemia de Dengue, só em 2015 foram registrados 1.649.000 casos prováveis no Brasil, já que em sua maior parte a doença é assintomática. O Paraná também passou por esse grande problema, foram confirmados 55.260 casos de dengue entre agosto de 2015 e julho de

2016, ano em que mais se registraram casos. Então, visando esse problema de saúde pública, o Estado do Paraná adicionou temporariamente ao seu calendário de vacinação a CYD-TDV⁸.

O critério utilizado para determinar onde a vacina seria implantada utilizou cinco critérios, que são eles: municípios com três ou mais epidemias com incidência de 500 / 100.000 casos de dengue, municípios endêmicos no período 2015-2016 com mais de 8000 / 100.000 na faixa etária de 9 a 44 anos, números de DG, números de hospitalização por dengue e, por fim, a distribuição etária dos casos de dengue no período atual (público-alvo de maior ocorrência) ⁸. Portanto, foram escolhidos 30 municípios, que são: Paranaguá, Foz do Iguaçu, Santa Terezinha do Itaipu, São Miguel do Iguaçu, Boa Vista da Aparecida, Tapira, Cruzeiro do Sul, Santa Isabel do Ivaí, Iguaçu, Marialva, Mandaguari, Maringá, Munhoz de Melo, Paiçandu, Santa Fé, São Jorge do Ivaí, Sarandi, Assaí, Bela Vista do Paraíso, Cambé, Ibiporã, Jataizinho, Londrina, Porecatu, Sertanópolis, Itambaracá, Leópolis, São Sebastião da Amoreira, Cambará e Maripá. Em 28 municípios, a vacina foi distribuída para a faixa etária de 15 a 27 anos, concentrando 30% dos casos nessa faixa, nos municípios de Paranaguá e Assaí a vacina foi distribuída na faixa de 9 a 44 anos, já que a incidência nesses municípios foi de 8000 / 100.000 habitantes, lembrando que é considerado epidemia quando a doença tem incidência de 300 / 100.000 habitantes⁸. Os municípios destacados têm uma incidência de DG e mortes por dengue de 82% e 82%, respectivamente, do total de casos no Paraná. A vacinação começou em agosto de 2016, quando ainda vivíamos uma epidemia de grandes proporções. Nos estudos clínicos do CYD-TDV, foi comprovada a eficácia limitada do sorotipo DENV-1 e a ineficácia do DENV-2, no entanto, hoje no Brasil, observou-se uma queda nos últimos anos nos sorotipos DENV-3 e 4 e um aumento nos dois

sorotipos DENV-1 e DENV-2. É importante destacar que já faz dois anos que o estado do Paraná não registra nenhum óbito pela doença, mas os dados dos ensaios clínicos do CYD-TDV foram conclusivos quanto ao alto índice de eficácia para hospitalizações, DG e DH.

GRAFICO 1. Sorotipos dengue circulante no Brasil



Fonte: Ministerio da Saude do Brasil – 2017

2.3. Estadísticas nas Cidades Vacinadas

As análises bioestatísticas feitas no estado do Paraná são baseadas em documentos oficiais do governo do Estado, garantindo assim a veracidade dos fatos apresentados. Entretanto, as pesquisas apresentaram baixa eficácia após 4 anos da aplicação da terceira dose, então as conclusões sobre eficácia e segurança são confiáveis e válidas. Das 30 cidades escolhidas para a vacinação da população, apenas 10 cidades alcançaram a meta de vacinação de 80%⁹, estabelecida pelo governo; as demais cidades tiveram vacinação abaixo ou no limite de 50% do público-alvo⁹. Na maioria dos casos, a maior parte das pessoas que receberam a primeira dose da vacina,

apenas 144.545 completaram a vacinação, o que corresponde a 46%⁹, um número extremamente baixo.

Foi realizada uma análise individual das 30 cidades que receberam a vacina, nos últimos boletins epidemiológicos de cada ano, 2017/2018; 2018/2019 e 2019/2020, as semanas em que o estudo foi realizado foram, 31/2017 a 30/2018, 31/2018 a 21/2019, 31/2018 a 26/2019, 31/2018 a 30/2019 e por último 31/2019 a 06/2020. Enquanto isso, os boletins dos últimos anos são os mais importantes para uma análise de eficácia e segurança adequada, já que eram necessários 4 anos para uma boa conclusão. É importante lembrar que, no ano de 2018, os casos de dengue foram reduzidos em todo o Brasil e não só no Paraná, e que todo o estudo e os boletins foram escolhidos no mesmo período em que os casos de dengue foram elevados em todo o Paraná.

Um critério utilizado para analisar os dados e orientar o estudo foram as cidades vacinadas que tiveram uma alta incidência de dengue nos anos de 2018, 2019 e 2020, e que aplicaram um número elevado da terceira dose da CYD-TDV. Para nos orientar no estudo, é necessário saber que é considerado um índice satisfatório <100 casos por 100.000 habitantes; em alerta para epidemia de 100 a <300 casos por 100.000 habitantes; e em epidemia >300 casos por 100.000 habitantes.

A primeira análise será feita no ano de 2018, nas semanas epidemiológicas de 31/2017 a 30/2018. Santa Isabel teve uma incidência de dengue de 67,45% no último boletim divulgado e 70% da população recebeu a terceira dose da vacina. Na cidade de São Miguel do Iguaçu, a incidência de casos confirmados foi de 47% e 41% da população recebeu a última dose da vacina. Em Santa

Terezinha de Itaipu, a incidência foi de 35% e o público-alvo vacinado foi de 53%. A última cidade analisada foi Boa Vista da Aparecida, que teve uma incidência de 37% e um público-alvo alcançado de 59%. O último informe de cobertura vacinal divulgado em 2018 mostrou apenas que 32% do público-alvo tomou a terceira dose da vacina, mostrando um alto índice de insegurança da população⁹.

A segunda análise será feita no ano de 2019, sendo a mais importante de todo o estudo, pois analisou boletins de três meses consecutivos (maio, junho e julho de 2019) onde tive um aumento expressivo de casos. Em todo o Estado, de um total de 399 municípios, 199 são municípios silenciosos quanto ao risco de epidemia, 110 são satisfatórios, 46 estão em alerta para epidemia e 44 em epidemia. Dentro do critério das cidades que receberão a vacinação, observamos os dados das cidades que ultrapassarão 50% de cobertura vacinal da terceira dose.

O município de Ibiporã teve uma cobertura vacinal de 49,98% e, no boletim epidemiológico, esteve em epidemia nos três meses consecutivos das semanas epidemiológicas 31/2018 a 21/2019, 31/2018 a 26/2019, 31/2018 a 30/2019, com 397,48, 638,26 e 1767,63 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Leópolis obteve uma cobertura vacinal de 76% e também esteve em epidemia nos três meses consecutivos das semanas epidemiológicas 31/2018 a 21/2019, 31/2018 a 26/2019, 31/2018 a 30/2019, com 2521,01, 2761,10 e 2929,17 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Paiçandu teve uma cobertura vacinal de 50,23% e também esteve em epidemia nas semanas epidemiológicas de 31/2018 a 21/2019, 31/2018 a 26/2019, 31/2018 a 30/2019 com 353,77, 959,51 e 1002,77 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Santa Isabel do Ivaí teve uma cobertura vacinal de 70,92% e esteve em epidemia nas três semanas

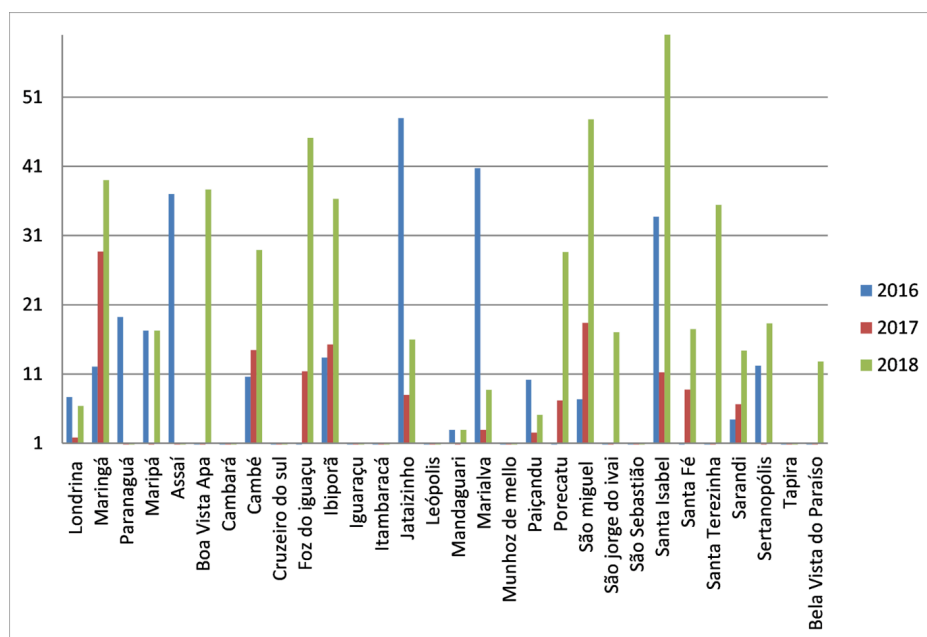
epidemiológicas analisadas 31/2018 a 21/2019, 31/2018 a 26/2019, 31/2018 a 30/2019 com 550,81; 1022,93 e 1427,61 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Santa Fé cobriu 52,99% da população alvo da terceira dose e só esteve em epidemia nas semanas epidemiológicas 31/2018 a 26/2019, 31/2018 a 30/2019 com 1338,47 e 1933,34 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, e na semana 31/2018 a 21/2019 esteve com 52,49 casos por 100.000 habitantes com resultado satisfatório para um provável surto da doença. Santa Terezinha concluiu 53% da cobertura vacinal e esteve em epidemia nas mesmas semanas epidemiológicas de 2019 com 363,31, 841,83 e 1298,18 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Sertanópolis cobriu 55% do público alvo da terceira dose na semana epidemiológica de 31/2018 a 21/2019, a cidade esteve em alerta para epidemia com 219,87 casos por 100.000 habitantes, e nas semanas de 31/2018 a 26/2019, 31/2018 a 30/2019 esteve em epidemia com 1209,31 e 1410,86 casos, respectivamente.

Nas 30 cidades vacinadas, na primeira semana epidemiológica analisada de 31/2018 a 21/2019 obtivemos 50% das cidades com baixa incidência para epidemia, 30% em alerta para epidemia e 20% em epidemia. Na segunda semana, de 31/2018 a 26/2019, tivemos 36,6% em risco satisfatório, 16,6% em alerta e 46,6% em epidemia, e na última semana, de 31/2018 a 30/2019, foi de 23,3% em risco satisfatório, 30% em alerta e 46,6% em epidemia. Portanto, mostra-se uma verdadeira heterogeneidade da eficácia e segurança da vacina nas cidades, não sendo possível tirar uma boa conclusão.

A terceira análise será feita no ano de 2020, é o boletim mais recente e importante. Entretanto, os dados apresentados são do início do ano onde, embora nem todos os casos confirmados de dengue tenham sido contabilizados, e por isso, não seguem o padrão dos

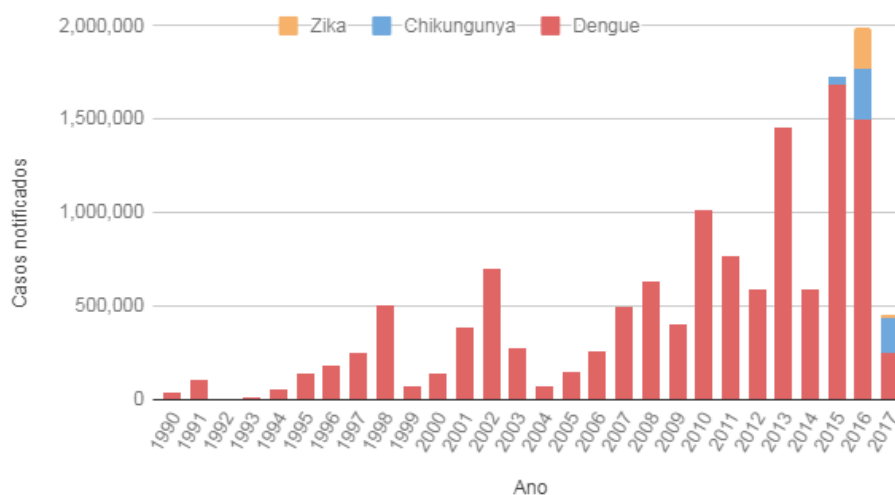
boletins do ano de 2019 que foram analisados, por não terem sido feitos no mesmo período de tempo. Assim, como demonstra o estudo, tivemos um total de 62 cidades em epidemia, 35 em alerta para epidemia e 87 com índice satisfatório e 215 são cidades silenciosas, de um total de 399 cidades do Estado do Paraná. Das cidades que receberão a vacina, tivemos 33,3% em alerta para epidemia, 53,3% com índice satisfatório e 13,3% em epidemia, até agora. A cidade de Munhoz de Mello teve uma cobertura vacinal de 67,66% e, na semana epidemiológica de 31/2019 a 06/2020, com 555,84 casos por 100.000 habitantes, considerada em epidemia. A cidade de Porecatu teve uma cobertura vacinal de 50,61% e 512,08 casos por 100.000 habitantes. Em Santa Isabel do Ivaí, tive uma cobertura vacinal de 70,92% e um número recorde de 13.076,83 casos por 100.000 habitantes, uma das cidades mais gravemente em risco e que teve um índice vacinal de excelência. Na cidade de Santa Fé, a cobertura vacinal foi de 52,99% do público-alvo atingido e também está em epidemia, com 715,19 casos por 100.000 habitantes. Nas demais cidades, a maioria está em risco satisfatório, o restante está em alerta e uma pequena porcentagem em epidemia, mas lembramos que as semanas epidemiológicas não estão no período correto para uma boa conduta a respeito.

GRAFICO 2. Casos Confirmados de Dengue no Estado do Paraná/
Semana Epidemiológica 31/50



Fonte: Secretaria de Saude do Estado do Paraná

GRAFICO 3. Zika, Chikungunya e Dengue no Brasil/ 1990-2018



Fonte: revistagalileu.globo.com/Ciencia/noticia/2018/01/aedes-aegypti-causou-rombo-de-pelo-menos-r-2-bi-na-economia-em-2016

3. CONCLUSÃO

Portanto, não há dúvida de que a dengue hoje é considerada um problema de saúde pública, que afeta bilhões de pessoas em todo o mundo, e que a possibilidade de uma vacina eficaz, segura e de baixo custo representaria um grande avanço na saúde pública global. O desenvolvimento da vacina CYD-TDV, pela empresa Sanofi

Pasteur, representa um grande esforço e uma grande preocupação com toda a população, além de ser um exemplo de qualidade em pesquisa, já que o vírus da dengue apresenta grande heterogeneidade genética e antigênica. No entanto, é necessário que agências reguladoras, de saúde e de decisão estudem detalhadamente todos os dados apresentados, para definir o futuro da vacina, de forma que seja segura e eficaz para toda a população e possa ser incluída em todos os programas de imunização no mundo todo. Em todos os estudos clínicos da CYD-TDV, observou-se uma eficácia muito variável segundo todos os critérios adotados, e um alto risco para crianças menores de nove anos, também observou um alto risco de pessoas soronegativas tomarem a vacina e desenvolverem no futuro uma DG, mas os riscos são pequenos e devem ser considerados nos ensaios clínicos e analisados antes de introduzir a vacina nas pessoas.

Assim, os estudos relacionados no Estado do Paraná foram suficientes para fornecer uma conclusão imprecisa sobre a eficácia e segurança da doença, embora já saibamos que a eficácia é baixa em relação a outras vacinas e não tenha proporcionado uma redução considerável nos casos de dengue no Estado onde a vacinação foi introduzida, já que temos uma heterogeneidade de casos que geraram epidemia em alguns lugares e que em outros não houve risco de surto da doença. No entanto, espera-se que a longo prazo possamos desenvolver estudos mais profundos e análises bioestatísticas mais complexas para concluir hipóteses práticas, que até agora não foram realizadas.

Os documentos apresentados pelo governo do Paraná mostram uma enorme redução nos casos confirmados de dengue desde o ano de 2015/2016 até 2018, entretanto, os dados de redução são

generalizados para todo o Brasil, graças a uma união entre Estado, agentes de saúde e a população, na eliminação do vetor, conseguindo assim uma redução no número de casos de dengue em todo o território nacional, e não apenas no estado do Paraná. Entretanto, novamente os casos confirmados de dengue voltarão a subir em todo o Paraná de 2018 até agora, colocando em risco novamente um surto da doença em todo o Estado. As cidades que receberão as vacinas foram criteriosamente escolhidas por terem epidemias frequentes, enquanto a intenção das vacinas seria frear a disseminação do vírus, mas os dados mostram uma dúvida a respeito da segurança e eficácia das mesmas, já que os casos não seguem um padrão em todas as cidades vacinadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 39(1):1-35

Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 48(1):12-38.

Cleide AO, Erika F, Enéas SF, Ivana LB, João Luis GC, Júlia FC. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação da Dengue do estado do Paraná. 2016 (2018). 21(1); 4-5.

Governo do estado do Paraná, Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, Superintendência de Vigilância em Saúde– SVS, Divisão da Vigilância do Programa Estadual de Imunização- DVVPI/CEPI, Sala de situação em saúde. Relatório de Cobertura Vacinal, terceira dose. 2018. 2(1); 1-2

Handinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J med* 2015; 35(1) 10-15

OMS. Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el Dengue [publicación online]; 2016 [acceso en 10 octubre de 2018]. Disponible en:

www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/es/

OMS. Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el dengue: eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna CYD-TDV [publicación online]; 2015 [acceso en 11 de octubre de 2018]. Disponible en: www.who.int/immunization/research/development/QA_Dengue_vaccine_LTFU_2015_07_27_es.pdf?ua=1

OMS. Weekly epidemiological record: Dengue vaccine, who position paper [publicación online]; 2016 [acceso en 10 de octubre de 2018]. Disponible en: www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1&ua=1

Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet* 2012; 53(1). 17-25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CYD-TDV Vacina Dengue

DG Dengue Grave

DH Dengue Hemorrágica

DENV Dengue Vírus

IC Índice de Confiança

OMS Organização Mundial da Saúde