

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ISABELLA PIASSI GODÓI

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE UMA VACINA DA DENGUE NO
BRASIL BASEADO EM SEU VALOR TERAPÊUTICO NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE**

Belo Horizonte
2018

ISABELLA PIASSI GODÓI

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE UMA VACINA DA DENGUE NO
BRASIL BASEADO EM SEU VALOR TERAPÊUTICO NO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Defesa de Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito a obtenção do título de Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte

2018

Godói, Isabella Piassi.

G588a Avaliação econômica de uma vacina da dengue no Brasil baseado em seu valor terapêutico no sistema único de saúde / Isabella Piassi Godói. – 2018.

190 f. : il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.
Coorientador: Brian Godman.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Dengue – Teses. 2. Vacinas – Teses. 3. Farmacoeconomia – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Godman, Brian. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD 616.921



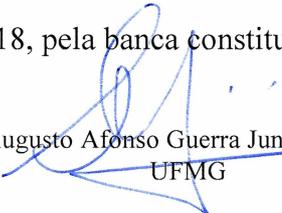
FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE UMA VACINA DA DENGUE NO BRASIL
BASEADO EM SEU VALOR TERAPÊUTICO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.**

ISABELLA PIASSI GODOI

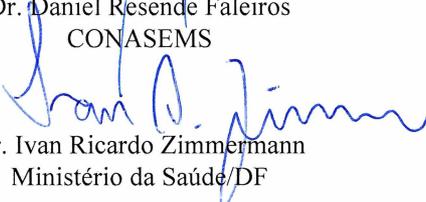
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 12 de junho de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador
UFMG


Profa. Eli Iola Gurgel Andrade
UFMG


Dr. Daniel Resende Faleiros
CONASEMS


Dr. Ivan Ricardo Zimmermann
Ministério da Saúde/DF


Profa. Alessandra Maciel Almeida
FCMMG

Belo Horizonte, 12 de junho de 2018.

À minha família, em especial aos meus pais, que me deram o mais precioso presente, a vida, e pelos ensinamentos. À meu marido pelo apoio incondicional e incentivo para esta importante etapa profissional. À Deus pela minha saúde para a realização de todas as atividades propostas.

AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar, pela força e proteção ao longo de toda minha caminhada.

Aos meus pais e minha irmã, que com muito amor, apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa.

Ao meu marido Paulo Sérgio por todo apoio, incentivo e compreensão para a realização deste importante projeto profissional e pessoal.

Ao meu orientador pelos ensinamentos, paciência, orientação e, principalmente, pela oportunidade e confiança para a realização deste importante etapa.

Ao meu co-orientador Brian Godman pela atenção e incentivo as atividades aplicadas ao doutorado, bem como a professora Marion Benne pela disponibilidade e ensinamentos durante o período do doutorado sanduíche na Universidade Strathclyde (Escócia).

Aos meus colegas e amigos do Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) pela convivência e aprendizado a partir das inúmeras atividades realizadas.

A CAPES pela minha bolsa de doutorado viabilizando as atividades realizadas.

Aos meus colegas e professores do Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela convivência e aprendizado.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A dengue é uma doença infecciosa e tem como agente causador um vírus. No Brasil a doença é de notificação compulsória, sendo um potencial mercado para a primeira vacina aprovada (CYD-TDV) no país em 2015. **OBJETIVOS:** Avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade de CYD-TDV; estimar a disposição a pagar do consumidor brasileiro para esta vacina; demonstrar o impacto econômico e epidemiológico da dengue no Brasil na perspectiva do SUS, bem como estimar a razão custo efetividade de CYD-TDV no Brasil na perspectiva do SUS. **MÉTODOS:** A) Revisão Sistemática – Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise para avaliação da segurança, eficácia e imunogenicidade de CYD-TDV. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados de fase II e III, disponíveis nas bases de dados PUBMED, LILACS, COCHRANE (até março de 2016). Todas as etapas foram realizadas de acordo com *Handbook Cochrane*. B) Disposição a Pagar – Realizou-se um estudo transversal com residentes da Grande Belo Horizonte, Minas Gerais, a respeito da disposição a pagar pela vacina (valor mediano) CYD-TDV. C) A partir do pareamento probabilístico determinístico nas bases de dados do SUS (SIA/SIH/SIM) foram avaliados todos os registros referente a indivíduos que utilizaram o SUS para o tratamento de dengue ou dengue grave no país no período de 2000 a 2015. D) Análise Custo Efetividade – A partir das probabilidades de transição de cada estado de saúde associado ao tratamento de dengue e dengue grave pelo SUS foi elaborado um modelo de Markov, considerado a vacina CYD-TDV (60% eficácia), horizonte temporal de 16 anos com ciclos anuais em uma população hipotética de 100 000 indivíduos. A efetividade foi mensurada a partir dos DALYs. **RESULTADOS:** A) Revisão Sistemática – Foram incluídos 9 estudos (6 – fase II e 3 – fase III). A partir de três ensaios clínicos verificou-se uma eficácia média de 60%. Esta vacina demonstrou-se segura. B) Disposição a pagar – O estudo de disposição a pagar demonstrou que o consumidor brasileiro da região metropolitana de Belo Horizonte está disposto a pagar R\$120,00 pelo esquema de três doses da vacina CYD-TDV para a prevenção da dengue. C) No período de 2000 a 2015, o SUS gastou, aproximadamente, US\$ 159 milhões e US\$ 10 milhões para o tratamento da dengue e da dengue grave, respectivamente com mais de 700 mil indivíduos que utilizaram os serviços públicos de saúde. A estratégia de vacinação com CYD-TDV apresentou maior benefício clínico, contudo com um elevado custo incremental USD10,029.30 (RCEI: USD 101,579,881.63) comparado com a estratégia de não vacinação. **CONCLUSÕES:** A) Revisão Sistemática e Meta-análise – A vacina CYD-TDV foi aprovada e indicada para indivíduos entre 9 e 45 anos, com eficácia moderada e necessidade de maiores

avaliações. B) Disposição a Pagar pela Vacina CYD-TDV – A disposição a pagar da população estudada para a vacina da dengue foi estimada em R\$120,00 (valor mediano) por esquema terapêutico de três doses (R\$40,00 por dose). O valor encontrado expressa a disposição a pagar do consumidor privado e é coerente com valores observados na literatura. C) A dengue representa um substancial gasto para o SUS durante os 16 anos de avaliação do perfil de serviços e procedimentos realizados, fazendo-se necessário a continua promoção de ações preventivas de combate ao vetor. D) Os atuais preços praticados no mercado para Dengvaxia[®] demonstraram serem elevados para uma potencial incorporação no SUS. Reforça-se a necessidade de estudos de soroprevalência para DENV no país, a fim de melhor contribuir para as discussões referente a necessidade de incorporação de uma vacina no país e/ou melhor avaliar potenciais grupos etários a serem público alvo de uma possível vacinação.

Palavras-chaves: Dengue, Farmacoeconomia, Vacinas, Revisão Sistemática, Avaliação Custo-efetividade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Dengue is an infectious disease and its causal agent is a virus. In Brazil, the disease is notifiable, being a potential market for the first approved vaccine (CYD-TDV) in the country in 2015. **OBJECTIVES:** To evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of CYD-TDV; to estimate the Brazilian consumer's willingness to pay for this vaccine; to demonstrate the economic and epidemiological impact of dengue in Brazil from a SUS perspective, as well as to estimate the cost-effectiveness ratio of CYD-TDV in Brazil from a SUS perspective. **METHODS:** A) Systematic review - A systematic review with meta-analysis was performed to evaluate the safety, efficacy and immunogenicity of CYD-TDV. Randomized controlled trials of phase II and III, available in the databases PUBMED, LILACS, COCHRANE (until March 2016) were included. All steps were performed according to the Cochrane Handbook. B) Disposal to Pay - A cross-sectional study was conducted with residents of Greater Belo Horizonte, Minas Gerais, regarding the disposition to pay for the vaccine (median value) CYD-TDV. C) From the deterministic probabilistic matching in the SUS databases (SIA / SIH / SIM), all the records referring to individuals who used the SUS for the treatment of severe dengue or dengue in the country from 2000 to 2015 were evaluated. D) Analysis Cost Effectiveness - Based on the transition probabilities of each health condition associated with the treatment of dengue and severe dengue by SUS, a Markov model was elaborated, considering the CYD-TDV vaccine (60% efficacy), time horizon of 16 years with annual cycles in a hypothetical population of 100,000 individuals. The effectiveness was measured from the DALYs. **RESULTS:** A) Systematic review - 9 studies were included (6 - phase II and 3 - phase III). From three clinical trials an average efficacy of 60% was found. This vaccine has been shown to be safe. B) Willingness to pay - The willingness to pay study has shown that the Brazilian consumer in the metropolitan area of Belo Horizonte is willing to pay R \$ 120.00 for the three doses of the CYD-TDV vaccine for the prevention of dengue. C) In the period from 2000 to 2015, the SUS spent approximately US \$ 159 million and US \$ 10 million for the treatment of dengue and severe dengue, respectively, with more than 700 thousand individuals who used public health services. The vaccination strategy with CYD-TDV presented greater clinical benefit, however with a high incremental cost USD10,029.30 (ICER: USD 101,579,881.63) compared to the non-vaccination strategy. **CONCLUSIONS:** A) Systematic review and meta-analysis - The CYD-TDV vaccine was approved and indicated for individuals between 9 and 45 years old, with moderate efficacy and the need for further evaluation. B) Provision to pay for the CYD-

TDV vaccine - The willingness to pay of the population studied for the dengue vaccine was estimated at R \$ 120.00 (median value) for a three-dose therapeutic regimen (R \$ 40,00 per dose). The value found expresses the willingness to pay of the private consumer and is consistent with values observed in the literature. C) Dengue represents a substantial expense for the SUS during the 16 years of evaluation of the profile of services and procedures performed, making it necessary to continuously promote preventive actions to combat the vector. D) The current market prices for Dengvaxia® have been shown to be high for a potential incorporation into the SUS. It reinforces the need for seroprevalence studies for DENV in the country in order to better contribute to the discussions regarding the need to incorporate a vaccine in the country and / or to better evaluate potential age groups to be the target of a possible vaccination.

Keywords: Dengue, Pharmacoeconomic, Vaccine, Systematic review, Cost-effectiveness.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição mundial do risco de transmissão da dengue a partir dos diferentes perfis de susceptibilidade de cada região.....	15
Figura 2 – Estratégia para o desenvolvimento da vacina CYD-TDV.....	25
ARTIGO 1	
Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos.....	55
Figura 2 – Análise risco de viés – julgamento de revisão dos autores sobre cada item do risco de viés dos estudos incluídos.....	56
Figura 3a – Imunogenicidade de CYD-TDV para crianças e adolescentes.....	57
Figura 3b – Imunogenicidade de CYD-TDV para adultos.....	58
Figura 4 – Eficácia CYD-TDV: protocolo.....	59
Figura 5 – Eficácia CYD-TDV: intenção de tratar.....	60
Figura 6 – Eficácia/Flavivirus soropositividade.....	61
ARTIGO 2	
Figura 1 – Renda familiar dos entrevistados incluídosna análise de disposição a pagar pela vacina CYD-TDV.....	81
Figura 2 – Percentual acumulativo individual de disposição a pagar para a vacina CYD-TDV de acordo com os valores máximos reportados.....	82
Figura 3 – Disposição a pagar do consumidor brasileiro pela renda domiciliar.....	83
ARTIGO 3	
Figura 1 – Distribuição de casos de dengue e dengue grave por região e ano no Brasil.....	99
Figura 2 – Distribuição de dengue, dengue grave e óbitos por idade no Brasil.....	100

Figura 3 – Casos de hospitalização e óbitos por dengue e dengue grave por ano no Brasil.....101

ARTIGO 4

Figura 1 – Modelo de custo efetividade de CYD-TDV na perspectiva do SUS.....126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos de Dengue no Brasil e grandes regiões no período de 2010 a 2014.....	19
Tabela 2 – Características de estudos em andamento aplicados ao desenvolvimento de vacina para prevenção da dengue.....	24
ARTIGO 1	
Tabela 1 – Descrição das características dos estudos incluídos.....	53
Tabela 2 – Meta-análise dos resultados de segurança de CYD-TDV.....	62
Tabela S1 – Perdas de participantes randomizados nos ensaios clínicos.....	64
Tabela S2 – Estratificação dos resultados a partir da região geográfica da realização do estudo.....	66
ARTIGO 2	
Tabela 1 – Características dos entrevistados.....	77
ARTIGO 3	
Tabela 1 – Características da população: Perfil de dengue e dengue grave no Brasil.....	98
Tabela 2 – Impacto Epidemiológico da dengue e dengue grave no Brasil (2000-2015) na perspectiva do SUS.....	102
Tabela 3 – Sumarização dos gastos hospitalares (USD) e óbitos associados com dengue e dengue grave no Brasil e regiões.....	102
Tabela 4 – Impacto Econômico da dengue e dengue grave no Brasil (2000-2015) na perspectiva do SUS.....	103
Tabela 5 – Carga da doença estimada (DALYs) por ano no Brasil.....	103

ARTIGO 4

Tabela 1 – Parâmetros utilizados ao modelo de custo efetividade para a vacina CYD-TDV na perspectiva do Sistema Único de Saúde.....123

Quadro 1– Procedimentos aplicados à abordagem inicial dos indivíduos com dengue e dengue grave.....124

Tabela 2 – Probabilidades de transição dos estados de saúde para dengue e dengue grave utilizados no modelo de custo efetividade de CYD-TDV no SUS.....127

Tabela 3 – Gastos medianos aplicados a dengue e dengue grave nos diferentes cenários dos pacientes pelos sistemas do SUS.....128

Tabela 4 – Análise de custo efetividade envolvendo uma estratégia de vacinação e não vacinação para a dengue no Brasil na perspectiva do SUS.....128

Tabela 5 – Análise de Sensibilidade Unidirecional aplicada a parâmetros do modelo de custo efetividade de CYD-TDV.....129

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Análise Custo Efetividade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CHIKV	Chikungunya vírus
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS
CTAI	Comitê Técnico Assessor de Imunizações
CYD-TDV	Vacina tetravalente da dengue quimérica com vírus febre amarela
DENV	Dengue virus
NHS	<i>National Health System</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde/ <i>World Health Organization</i>
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
PVVS	Piso Variável de Vigilância em Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SINAM	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Termo de Confidencialidade
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WTP	<i>Willingness to pay</i>

ZIKV

Zika vírus

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
1.1	DENGUE.....	15
1.2	EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE	17
1.3	PREVENÇÃO DA DENGUE: HISTÓRICO E AÇÕES PARA CONTROLE DO VETOR.....	19
1.4	DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA PREVENÇÃO DA DENGUE	23
1.5	PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO (PNI)	27
1.6	DISPOSIÇÃO A PAGAR.....	28
1.7	ANÁLISE ECONÔMICA E ANÁLISE CUSTO EFETIVIDADE.....	30
1.8	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE NO BRASIL: COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	32
1.9	SITUAÇÃO PROBLEMA.....	34
2	OBJETIVOS.....	36
2.1	OBJETIVO GERAL	36
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
3	MÉTODOS E QUESTÕES ÉTICAS.....	37
3.1	REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....	37
3.2	DISPOSIÇÃO A PAGAR POR UMA VACINA DA DENGUE NO BRASIL	37
3.3	ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE.....	38
4	RESULTADOS	39
4.1	ARTIGO 1 – VACINA DA DENGUE CYD-TDV: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE EFICÁCIA, IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA	39
	ARTIGO 2 – DISPOSIÇÃO A PAGAR DO CONSUMIDOR POR VACINA CONTRA DENGUE (CYD-TDV, DENGAXIA [®]) NO BRASIL; IMPLICAÇÕES PARA FUTURAS CONSIDERAÇÕES SOBRE PREÇOS	72
4.3	ARTIGO 3 – BRASIL: IMPACTO ECONÔMICO E EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE POR DEZESSEIS ANOS, SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE, PARA INFORMAR A POLÍTICA DE SAÚDE SOBRE A ADOÇÃO DE UMA VACINA CONTRA A DENGUE	91
4.4	ARTIGO 4 – ANÁLISE CUSTO EFETIVIDADE PARA A PRIMEIRA VACINA APROVADA PARA A PREVENÇÃO DA DENGUE NO BRASIL: CONSIDERAÇÕES PARA O PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO DO SUS	116
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	146
	REFERÊNCIAS	148
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS DE VOLUNTÁRIOS ENTREVISTADOS PARA A AVALIAÇÃO DA DISPOSIÇÃO A PAGAR PELA VACINA DA DENGUE	155
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	159
	APÊNDICE C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE A SER ASSINADO PELOS PESQUISADORES	161

APÊNDICE D – ARTIGO PUBLICADO 1: CYD-TDV DENGUE VACCINE: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF EFFICACY, IMMUNOGENICITY AND SAFETY	162
APÊNDICE E – ARTIGO PUBLICADO 2: CONSUMER WILLINGNESS TO PAY FOR DENGUE VACCINE (CYD-TDV, DENGVAXIA®) IN BRAZIL; IMPLICATIONS FOR FUTURE PRICING CONSIDERATIONS.	162

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Dengue

A dengue é uma das mais importantes arboviroses de incidência no mundo e tem como agente causador o vírus do dengue (DENV), que afeta populações de mais de 100 países, principalmente, nas regiões tropicais, subtropicais e Américas (DEROUICH; BOUTAYEB; TWIZELL, 2003). O DENV pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* (BRINTON, 2002). Dentre os *Flavivirus* de maior relevância clínica destacam-se os vírus da Febre Amarela (YFV), Dengue (DENV), Zika (ZIKV) e Oeste do Nilo (WNV). Fatores como aquecimento global, as dificuldades de combate ao vetor, bem o aumento do fluxo de indivíduos nas regiões endêmicas contribuíram para a rápida disseminação das arboviroses (ISHIKAWA *et al.*, 2014; NAZMI *et al.*, 2014).

Pelo alto número de casos e óbitos em decorrência da doença, inexistência de tratamento específico voltado para o combate ao DENV e alto consumo de recursos públicos direcionados para a doença – estimado US\$ 5 milhões com internações no mundo –, a dengue é considerada um importante desafio para a saúde pública (SUAYA *et al.*, 2009). A figura 1 apresenta a distribuição mundial do risco da transmissão da dengue destacando as regiões de alta, baixa e não susceptibilidade.

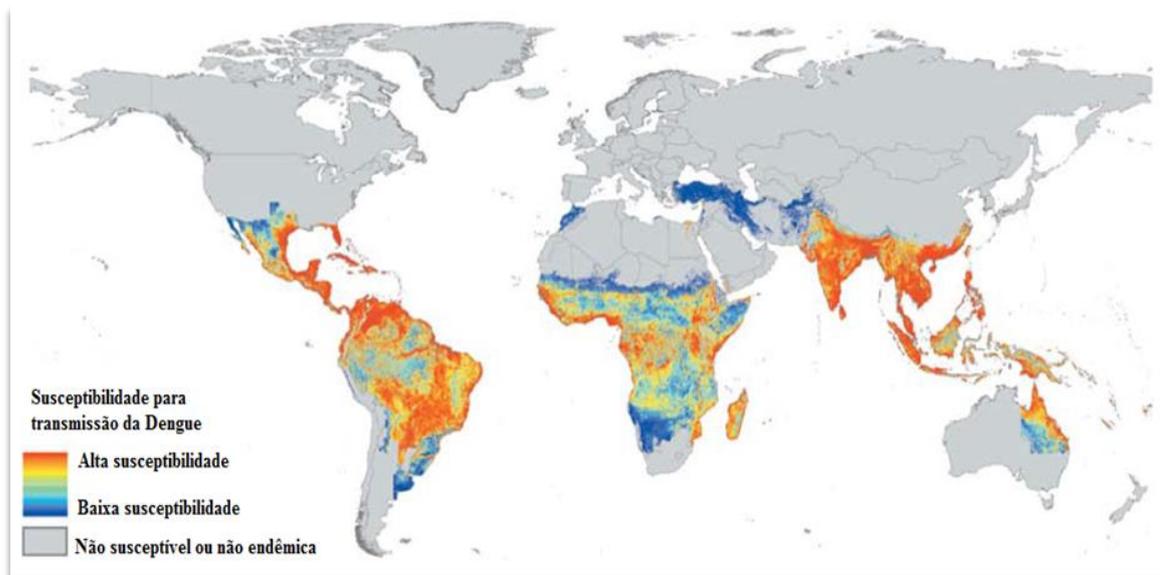


FIGURA 1 - Distribuição mundial do risco da transmissão da dengue a partir dos diferentes perfis de susceptibilidade de cada região.

Fonte: SIMMONS *et al.*, 2012, adaptado.

Dados históricos indicam que os primeiros casos de dengue possam ter ocorrido entre 265 e 420 D.C., no período da Dinastia Jin, segundo a Antiga Enciclopédia Médica Chinesa (GUZMAN *et al.*, 2010). Existem relatos de casos da doença em 1635, nas ilhas do Caribe. Em 1978, um surto de dengue na Filadélfia/EUA foi descrito por Benjamin Rush, que nomeou a doença de febre quebra-ossos. Os primeiros casos prováveis de dengue hemorrágica foram relatados na Índia em 1870 (GUBLER, 1998; LAUGHLIN *et al.*, 2012). O primeiro relato de isolamento do DENV o denominou como Mochinzuki em 1943. Em 1945, Sabin e Schlesinger isolaram a cepa *Hawaii* (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Além disso, Sabin observou que o vírus apresentava sorotipos distintos (COFFEY, 2009).

O DENV está caracterizado em quatro sorotipos distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, os quais podem apresentar variantes genéticas dentro de um mesmo sorotipo, relacionadas com a virulência e a procedência geográfica (KLUNGTHONG *et al.*, 2008). Neste contexto, destaca-se a descoberta do DENV-5 verificado em macacos na região da Malásia, sem relatos de contaminação em humanos até o momento (NORMILE, 2013).

A dengue pode ser causada por qualquer um dos quatro sorotipos (DENV-1-4). Os vetores associados a essa patologia são os mosquitos do gênero *Aedes*, que podem ser das espécies *A. aegypti*, *A. albopictus* e *A. polynesiensis*, sendo o primeiro o mais difundido na área urbana (THOISY *et al.*, 2009). Dentre as etapas do ciclo de transmissão tem-se a ingestão de sangue virêmico (partículas virais circulantes no sangue periférico) pelo mosquito, que passará por um período de incubação com duração de 8 a 12 dias. Durante esse intervalo ocorrerá à replicação e disseminação viral nos tecidos do inseto até infectar as glândulas salivares, de modo a viabilizar a transmissão do vírus ao ser humano no momento da picada do mosquito (RICE, 1996).

Após ser infectado o ser humano torna-se virêmico durante um período de 3 a 14 dias, juntamente com o início do quadro febril. Neste processo, caso algum mosquito não infectado pique o homem, o primeiro contrairá a infecção uma vez que no sangue periférico do indivíduo conterà partículas virais circulantes (RICE, 1996; GLUBER, 1998). A transmissão também pode ocorrer através de objetos perfuro cortantes e transfusão de sangue considerando o período de viremia (WIWANITKIT, 2009).

A dengue apresenta-se, principalmente, sob as manifestações clínicas de dengue clássica e hemorrágica. A dengue clássica é a mais frequente dentre os indivíduos infectados, podendo

desencadear febre, dores de cabeça, vômito, manchas avermelhadas na pele e dores articulares, com duração entre 7 e 10 dias. A dengue grave, até 2013 denominada hemorrágica, é a manifestação mais grave da doença, podendo desencadear sangramentos como epistaxe, gengivorragia, metrorragia, hematêmese e melena, associados a uma queda abrupta dos níveis de plaquetas (plaquetopenia $< 20.000/\text{mm}^3$), levando a internações e até a morte (BRASIL, 2011).

1.2 Epidemiologia da Dengue

A dengue é uma das mais importantes arbovirose do mundo sendo endêmica em 124 países (55% da população mundial), que juntos tem uma população em risco de 3,6 bilhões de pessoas, com destaque para as regiões tropicais e subtropicais (BEATTY *et al.*, 2008; WHO, 2010). Dentre os países endêmicos com maior n° de casos de dengue no mundo, entre o período de 2004 e 2010, destacam-se Brasil, Indonesia, Vietnam, Mexico, Venezuela, Tailândia, Filipinas, Colômbia, Malásia e Honduras (WHO, 2012b). Adicionalmente, 70% dos países endêmicos são da região Asia-Pacífico com cerca de 1,8 bilhões de pessoas. É estimada a ocorrência de, aproximadamente, 390 milhões de infecções anualmente no mundo, dos quais 96 milhões são sintomáticas (BHATT *et al.*, 2013). A Organização Mundial de Saúde (OMS) indicou o aumento do número de infecções por DENV nos últimos 50 anos, com a ocorrência de 500 mil casos de dengue hemorrágica e entre 20 e 25 mil mortes por ano pela doença (COFFEY, 2009; WHO, 2012a).

O Brasil apresentou maior número de casos registrados de dengue (54,5%) em estudo envolvendo países das Américas no período entre 1980-2007 (MARTIN *et al.*, 2010). Dados divulgados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) registraram 2.320.956 e 4.406.767 casos de dengue, respectivamente, na região sudeste e no Brasil no período de 2010 a 2014 (BRASIL, 2014a). Em 2015 foram registrados 70 mil internações e 813 mortes da doença no país (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2016b).

Durante o período de 1950-1960, os casos de dengue nas Américas passaram a ser raros em virtude de iniciativas como o Programa de Erradicação da febre amarela, desenvolvido pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), que contribuiu para a erradicação do *Aedes aegypti*. Contudo, após a interrupção do programa observou-se a reinfestação do vetor no início dos anos 1970 (GUBLER, 1997). O quadro epidemiológico da dengue no mundo agravou-se, principalmente, mediante a rápida expansão do seu vetor decorrente,

principalmente, do processo acelerado de urbanização (LAUGHLIN *et al.*, 2012; WHO, 2012b).

O padrão epidemiológico no país variou ao longo dos anos com destaque, em geral, para os casos mais graves e hospitalizações em crianças e idosos. Fatores de risco individuais como idade, etnia, comorbidades são apontados como os principais associados a gravidade da doença. O período de maior registro dos casos, normalmente, se concentra entre os meses de outubro a maio e a dinâmica de circulação de DENV caracteriza-se pela alternância no predomínio de seus sorotipos virais (BRASIL, 2016c).

O vetor atingiu sua maior distribuição geográfica no Brasil em 1997, sendo as primeiras epidemias documentadas em 1981 e 1982, no estado de Roraima, pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4 (OSANAI, 1984). Outras epidemias por DENV-1 ocorreram na região sudeste e nordeste entre 1986 e 1987 e por DENV-2 no Rio de Janeiro, Tocantins e Alagoas em 1990. Os casos de infecções por DENV-3 apresentam registros no país em 2002 nos estados do Rio de Janeiro e Pernambuco. O DENV-4 foi isolado no país em Boa Vista (Roraima) em 1981, sendo o principal responsável pela epidemia de 2013 em mais de 70% dos municípios brasileiros (BRASIL, 2011). Dentre as epidemias de dengue no país destacam-se as ocorridas por DENV-3 em 2002, DENV-2 em 2008, DENV-1 em 2010, DENV-4 em 2013 e novamente DENV-1 em 2015 (BRASIL, 2016c).

A partir de 1995, a notificação dos casos de dengue passou a ser compulsória no país, ou seja, deverão ser comunicados os casos individuais, surtos, suspeitos ou confirmados às autoridades sanitárias por um profissional de saúde ou por qualquer cidadão (Brasil, 2006; Brasil, 2010). A Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, define a lista de nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional (Brasil, 2016). Dados divulgados pelo SINAN demonstraram que as regiões Nordeste e Sudeste apresentaram o maior número de registros de dengue, com 837.424 e 2.320.956 casos no período de 2010 a 2014, respectivamente (BRASIL, 2014a). O Brasil apresentou, no mesmo período, 4.406.767 casos (Tabela 1).

TABELA 1.
Casos de Dengue no Brasil e grandes regiões no período de 2010 a 2014.

Região	2010	2011	2012	2013	2014	Total (n)
Norte	98.636	119.398	42.158	49.547	48.378	358.113
Nordeste	176.854	195.365	222.913	152.357	89.935	837.424
Sudeste	478.003	361.350	251.738	918.226	311.639	2.320.956
Sul	42.008	35.978	4.772	66.903	22.988	172.649
Centro Oeste	216.051	51.941	68.010	265.456	116.169	762.627
Brasil	1.011.548	764.032	589.591	1.452.489	589.107	4.406.767

Fonte: BRASIL, 2014a

A partir dos registros do SINAN foram notificados 1.442.208 e 219.040 casos de dengue, respectivamente, nos anos de 2016 e 2017 (atualização 04 de setembro). Casos graves desta infecção (febre hemorrágica por dengue + dengue com complicações) totalizaram 99.540 registros entre o período de 2000 a 2014, evidenciando a relevância epidemiológica quanto a severidade da doença no país nos últimos anos (Brasil, 2014a, Brasil, 2017a).

1.3 Prevenção da Dengue: Histórico e Ações para controle do vetor

A transmissão do DENV é feita através da picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes spp*, com destaque para o *Aedes aegypti* considerado um importante problema para a saúde pública, uma vez que associado à transmissão do DENV, CHIKV e ZIKV (DEROUICH et al., 2003; WHO, 2009; BRASIL, 2011; CLETON et al., 2012; BRASIL, 2013). Nos últimos 40 anos a expansão geográfica das epidemias de dengue no mundo foi facilitada pela urbanização não planejada em países tropicais em desenvolvimento e falta de medidas de controle vetorial eficiente (WHO, 2013; BRASIL, 2016c).

A história das doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti* nas Américas é organizada em três fases, sendo a primeira marcada pelas epidemias de febre amarela nos séculos XVII, XVIII e XIX decorrentes da expansão mercantilista, a segunda fase (século XX) caracterizada pela quase eliminação desse vetor pela utilização do Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) que foi inicialmente utilizado na Segunda Guerra Mundial como inseticida. A terceira fase é caracterizada pela expansão dos quatro sorotipos de DENV, bem como o aparecimento de outras arboviroses como chikungunya e zika (BRETAS, 2016).

Segundo Costa (2002) a chegada do *Aedes aegypti* no Brasil, provavelmente, esteve associada com o tráfico negreiro, o que juntamente com condições climáticas satisfatórias e

sanitárias precárias no Rio de Janeiro contribuíram para os primeiros registros de casos de febre amarela em 1902, com 900 óbitos.

Neste contexto, o sanitarista Oswaldo Cruz, em 1903 no comando do Departamento Nacional de Saúde Pública, criou as chamadas brigadas com diversas atividades a fim de eliminar problemas sanitários como a febre amarela, varíola e a peste bubônica. Dentre as atividades promovidas por Oswaldo Cruz destacaram-se a identificação de locais insalubres para avaliação para necessidade de reforma ou demolição, limpeza e eliminação de água parada em calhas e demais locais que poderiam ser potenciais criadouros para o mosquito. Além das equipes “mata-mosquitos”, outros funcionários eram responsáveis pela aplicação obrigatória da vacina contra a varíola. A partir da busca implacável para “varrer” as moléstias do Rio de Janeiro, o sanitarista foi considerado como o general da saúde pela mídia e só a partir da redução das epidemias por febre amarela a resistência com o mesmo foi reduzida. As então consideradas autoritárias práticas sanitárias de Oswaldo Cruz contribuíram para a erradicação do *Aedes aegypti* e, conseqüente, combate da doença por um período no país (GRANDELLE, 2016).

Um processo de industrialização e urbanização acelerado e descontrolado na década de 40 no Brasil e em outros países nas Américas, e a não continuidade das ações promovidas por Oswaldo Cruz, contribuíram para favorecer a formação de novos criadouros e o parecimento de novos casos de febre amarela no país (COSTA, 2002). Com isso, foram executadas diversas campanhas de erradicação do *Aedes aegypti* nas Américas, com incentivo da Fundação Rockefeller, mediante inúmeros casos de infecções pelo vírus da febre amarela. Em 1947, a OPAS coordenou ações direcionadas a eliminação desse vetor por meio do Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* no hemisfério ocidental (SOPER, 1965; FRANCO, 1976).

As larvas dos mosquitos do gênero *Aedes* se proliferam, especialmente, dentro ou nas proximidades de habitações (casas, apartamentos, hotéis) e em recipientes onde se acumula água limpa (vasos de plantas, pneus velhos e cisternas, por exemplo). Com isso, são destacados alguns fatores que contribuíram para a rápida expansão desses mosquitos, dentre estes: a urbanização acelerada, que culminou em deficiências de abastecimento de água e de limpeza urbana em inúmeras cidades; a intensa utilização de materiais não biodegradáveis (recipientes descartáveis de plástico e vidro, principalmente); e mudanças climáticas de forma a contribuir para o desenvolvimento do vetor (WHO, 2009; BRASIL, 2011; BRASIL, 2013).

Desde a reintrodução do *Aedes aegypti*, na década de 70, não se conseguiu a eliminação do mesmo a partir de métodos tradicionalmente empregados no país, como a estratégia do combate químico e a educação sanitária. Nesse cenário, foi criado o Programa Nacional de Combate à Dengue (PNCD), instituído em 24 de dezembro de 2002, que tem como principais objetivos reduzir a infestação do vetor e a incidência da dengue no país (BRASIL, 2002). Este programa foi implantado por intermédio de 10 componentes sendo eles vigilância epidemiológica, combate ao vetor, assistência aos pacientes, integração a atenção básica, ações de saneamento ambiental, ações integradas de educação em saúde, comunicação e mobilização social, capacitação de recursos humanos, legislação, sustentação político-social e acompanhamento e avaliação do PNCD (BRASIL, 2011).

No componente Combate ao Vetor, integrado ao PNCD, têm-se o objetivo de reduzir as infestações pelo vetor a índices inferiores a 1%. Para isso, são estabelecidas atividades como a implantação do sistema de informação de notificações de dengue em todos os municípios; redução das pendências relacionadas às atividades de combate a menos de 10% em todos os municípios; avaliação periódica da efetividade dos larvicidas e adulticidas utilizados no combate ao vetor e implantação de atividades de combate ao vetor em portos, aeroportos e fronteiras. Dentre os recursos apresentados pelo PNCD ao componente Combate ao Vetor, são consumidos, em média anualmente, R\$101.418,57 para gastos associados com a aquisição de microscópios entomológicos e bacteriológicos, motos, veículos, equipamentos e contratação de, aproximadamente, 10.000 agentes de saúde (BRASIL, 2011). De acordo com a Portaria nº 2757, de 11 de dezembro de 2014, serão destinados 12% do Piso Variável de Vigilância em Saúde (PVVS) para ações de vigilância, prevenção e controle da dengue e chikungunya no Brasil, totalizando mais de 150 milhões de reais a ser dividido e repassado aos municípios (BRASIL, 2014b). Em 2017, o governo federal destinou a Estados e Municípios, aproximadamente, R\$ 1,9 bilhões para ações de prevenção e promoção de vigilância em saúde, incluindo o combate ao *Aedes aegypti* (BRASIL, 2018b).

Os agentes comunitários de saúde no controle da dengue são de extrema importância nas ações de combate ao vetor, visto a sua proximidade com a comunidade na divulgação das orientações e na fiscalização quanto às inúmeras medidas preventivas a serem constantemente aplicadas nos domicílios. As principais atividades direcionadas aos agentes comunitários são: encaminhar os casos suspeitos de dengue às unidades básicas de saúde (UBS); informar os moradores sobre a doença (sintomas, riscos, agentes transmissores e medidas de prevenção); orientar o responsável por imóveis não residenciais sobre a importância da

verificação da existência de larvas ou mosquitos transmissores da dengue; vistoriar e identificar a existência de objetos que sejam ou possam se transformar em criadouros de mosquitos nos domicílios; aplicar larvicida, caso seja necessário, e orientar a população sobre a forma de evitar e eliminar locais que possam oferecer risco para a formação de criadouros do vetor (BRASIL, 2011).

Dentre as estratégias já aplicadas para o combate ao vetor destacam-se a utilização de inseticidas, sendo apenas cinco aprovados no pela OMS para controle de mosquitos vetores adultos. Destas substâncias, quatro pertencem à classe dos piretroides e um organofosforado (malathion), este por último conhecido como “fumacê”. Muitas limitações são destacadas envolvendo a utilização de inseticidas referente a uma série de critérios técnicos como o tamanho da gota, tempo de suspensão da aplicação, inversão térmica, bem como a compatibilidade entre o horário de aplicação e a atividade circadiana do mosquito (FIOCRUZ, 2016). Neste cenário, também se destaca os mosquitos transgênicos a partir da estratégia de combate ao vetor, e teve início em 2010, no qual tem como premissa a modificação genética dos mosquitos de forma que os machos do *Aedes Aegypt* se tornem estéreis. Com a liberação no ambiente em quantidades de até duas vezes maior do que os mosquitos não-estéreis, as fêmeas serão atraídas para cópula, mas sua prole não será capaz de atingir a fase adulta, o que contribuiria para a redução da infestação desse vetor. Diversas pesquisas foram desenvolvidas envolvendo laboratórios da Universidade de São Paulo e a produção dos mosquitos transgênicos teve sua primeira fábrica localizada na cidade de Juazeiro (BRASIL, 2018c). Além das estratégias tradicionais para o combate ao vetor transmissor das flavivirose, destaca-se o equipamento de captura comercialmente chamado de Mosquitrap/Atraedes desenvolvido pelo pesquisador e professor Álvaro Eduardo Eiras, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O equipamento foi desenvolvido em parceria com a empresa ECOVEC após oito anos de pesquisa, e tem como principal objetivo identificar a presença e o índice de infestação do mosquito por região por meio de um sistema de georeferenciamento (PEPIN *et al.*, 2015).

O combate aos mosquitos do gênero *Aedes* deve ser uma ação contínua e conjunta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Secretarias Estaduais de Saúde, prefeituras e, principalmente, da população mediante a realização de todas as atividades direcionadas à prevenção das flavivirose (BRASIL, 2011; BRASIL, 2013).

1.4 Desenvolvimento de Vacinas para Prevenção da Dengue

O desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para a prevenção da dengue vêm sendo discutida durante muitos anos, sendo considerada uma importante estratégia para a redução das infecções pelo DENV (WEBSTER *et al.*, 2009; DURBIN & WHITEHEAD, 2011). Vacinas licenciadas para os *Flavivirus* monotípicos, como a febre amarela e encefalite japonesa, apresentam cerca de 95% de eficácia, sendo inspiração para o planejamento de uma vacina contra o DENV. Nesse cenário, destacam-se a capacidade de promover proteção duradoura e equilibrada para os quatro sorotipos de DENV(1-4) como um aspecto dificultador para o desenvolvimento de uma vacina para a dengue (KLUNGTHONG *et al.*, 2008; IEMPRIDEE *et al.*, 2008).

Desde a década de 1970, várias vacinas candidatas foram desenvolvidos utilizando vírus vivos atenuados, vírus inativados e vacinas de DNA (McARTHUR *et al.*, 2013; ZELLWEGER *et al.*, 2013; DEL ANGEL *et al.*, 2013; TORRESI *et al.*, 2013; ZUST *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2013, ZHAO *et al.*, 2014; CAPEDING *et al.*, 2014; VILLAR *et al.*, 2015). O laboratório farmacêutico Takeda iniciou o desenvolvimento da vacina denominada Denvax, que em ensaios clínicos de fase I, realizados nos Estados Unidos e Colômbia, apresentou-se segura e imunogênica e últimos registros estaria sendo avaliada em fase II em quatro países endêmicos. A vacina Den-80E, do laboratório Merck, foi avaliada em estudos de fase I na Austrália, no qual não foram localizados resultados de segurança e imunogenicidade (CONFERENCE REPORT, 2014). Diversas iniciativas foram e estão sendo conduzidas no contexto de desenvolvimento de vacinas para a dengue, sendo os últimos registros localizados na base de dados *Clinical Trials* apresentado na tabela 2, em pesquisa realizada em maio de 2016.

TABELA 2

Características de estudos em andamento aplicados ao desenvolvimento de vacinas para a prevenção da dengue

Vacina	Nº NCT	Fase	Responsável	Idade	Voluntários envolvidos	Estimativa finalização
DENVax	NCT01511250	II	Takeda	1.5 – 45 meses	344	2016
Vacina da da Dengue Liofilizada	NCT01696422	II	Instituto Butantan; Banco Nacional de Desenvolvimento Economico e Social Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo	18-59 anos	300	2015
CYD	NCT01943305	II	Escola Medica de Duke-NUS; Hospital Geral de Singapura	18 – 45 anos	90	2016
TDV	NCT02302066	II	Takeda	2 – 17 anos	1800	2016
TV003	NCT02332733	II	Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) U.S. Army Medical;	12 meses – 50 anos	266	2018
TDENV-PIV	NCT02421367	II	Instituto de Pesquisa da Walter Reed Army; GlaxoSmithKline	20 – 49 anos	140	2017
TDV	NCT02425098	II	Takeda	21 – 45 anos	400	2016
Dengue 1, 2, 3,4 (Atenuada)	NCT02406729	III	Instituto Butantan	24 meses -59 anos	16944	2019
CYD-TDV		III (registro)	Sanofi Pasteur	2-16 anos		2015

Fonte: Brasil, 2016c, Godói *et al.*, 2017a

A OMS elaborou um guia para orientações da avaliação clínica a serem aplicadas ao desenvolvimento de vacinas para dengue em países endêmicos (WHO, 2008). Cuidados e recomendações referente a segurança representam a principal preocupação, visto, por exemplo, a possibilidade de um indivíduo vacinado ter um maior risco de apresentar eventos relacionados a dengue grave a longo prazo. Dentre os critérios de exclusão recomendados pela OMS para um protocolo de vacinação destacam-se indivíduos com qualquer doença aguda no momento da vacinação, grávidas e pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida. Durante os ensaios clínicos é permitido que as autoridades reguladoras determinem o tipo de controle a ser utilizado, sendo placebo ou uma vacina ativa vigente no país. Adicionalmente, sugere-se que as populações aplicadas a campanhas de vacinação sejam, parcialmente, *Flavivirus* imune, e com segurança e imunogenicidade assegurada (WHO, 2008).

A vacina tetravalente da dengue quimérica ao vírus da febre amarela (CYD-TDV), com nome comercial Dengvaxia[®], desenvolvida pelo laboratório farmacêutico Sanofi Pasteur, foi aprovada em 2015 no Brasil e indicada para indivíduos de 9 a 45 anos em outros países endêmicos como México, Filipinas, El Salvador, Costa Rica, Guatemala, Peru, Indonésia, Tailândia e Singapura (BRASIL, 2015). Os ensaios clínicos de fase III desta vacina foram conduzidos em países endêmicos com indivíduos de 2 a 16 anos (CAPEDING *et al.*, 2014; VILLAR *et al.*, 2015). A CYD-TDV consiste em uma vacina envolvendo os vírus da febre amarela e dengue, resultando em uma vacina quimérica FA/DEN. O processo de construção viral, direcionado ao seu desenvolvimento envolveu a troca de genes da proteína de membrana (prM) e do envelope (E) advindos do vírus da febre amarela (cepa FA17D) pelos genes dos respectivos sorotipos de DENV(1-4) (GALLER *et al.*, 2015), não apresentando nenhuma proteína não estrutural de DENV em sua composição, como apresentado na figura 2.

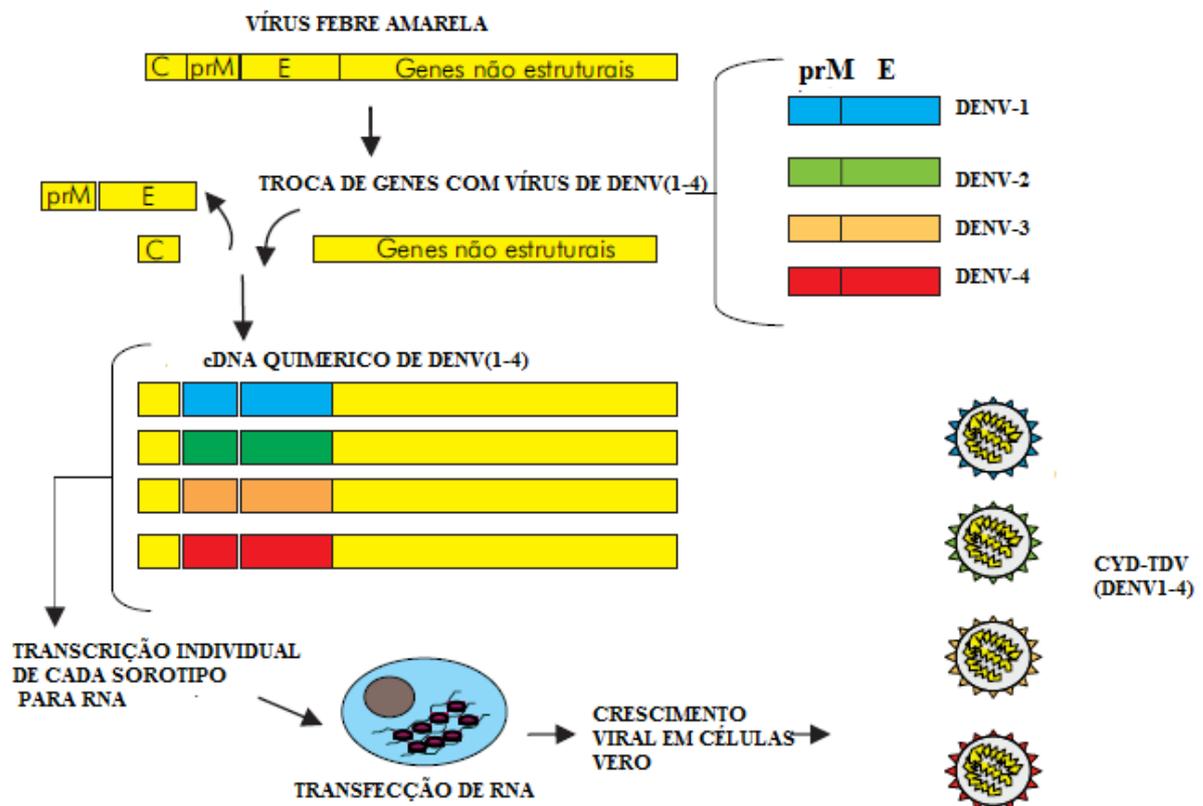


FIGURA 2 - Estratégia para o desenvolvimento da vacina CYD-TDV

Fonte: GUY *et al.*, 2011, adaptado.

A vacina constituída por vírus recombinantes FA 17D-DEN, vivos e atenuados, é a única vacina avaliada em ensaios clínicos controlados de fase III já concluídos, conduzidos em regiões endêmicas da Ásia (CAPEDING *et al.*, 2014) e América Latina (VILLAR *et al.*,

2015), dentre eles o Brasil. O esquema completo de vacinação consiste na administração de três doses, com intervalos de seis meses. A não participação de proteínas não estruturais de DENV é um dos aspectos considerados, visto que a resposta imune mediada por células TCD8⁺ são altamente dirigidas para epítomos de proteínas como NS3, NS4B e NS5, com potencial papel na resposta imune protetora contra o DENV (WEISKOPF *et al.*, 2013; CONFERENCE REPORT, 2014).

De acordo com o grupo consultivo de especialistas na área de imunização da OMS, a vacina CYD-TDV poderá ser utilizada apenas em regiões com alta endemicidade, a fim de contribuir com os objetivos da redução em, pelo menos, 25% da morbidade e menos de 50% a mortalidade por DENV no mundo até 2020. Além disso, são preconizadas avaliações de segurança a longo prazo aos voluntários dos ensaios de fase III, bem como indivíduos a serem vacinados, a fim de monitorar e compreender potenciais riscos de dengue grave e casos de hospitalizações, bem como estabelecer parâmetros de segurança para os diferentes grupos etários expostos a vacina (WHO, 2014).

A Dengvaxia[®] (CYD-TDV), até o momento, consiste na primeira vacina licenciada em alguns países endêmicos, no qual teve seu registro concedido pela Anvisa no Brasil em dezembro de 2015. Em nota de esclarecimentos divulgada em novembro de 2017, a agência de regulação brasileira recomendou que esta vacina seja tomada por pessoas que nunca tiveram o contato com o vírus da dengue (soronegativos). Uma vez que a empresa Sanofi-Pasteur apresentou resultados advindos de estudos de acompanhamento de voluntários após vacinação que demonstraram a ocorrência de cinco casos de hospitalização para cada e dois casos de dengue severa para cada 1000 indivíduos soronegativos vacinados, mesmo que estes dados ainda precisem ser confirmados pela continuidade dos estudos (BRASIL, 2017b).

O Instituto Butantan em parceria com Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) desenvolve uma vacina tetravalente liofilizada para a prevenção da dengue, denominada TetraVax-DV[®] (TV003). Magnani e colaboradores (2017) caracterizaram as respostas imunológicas de um voluntário que havia sido previamente exposto à DENV e que foi imunizado com esta vacina tetravalente, nomeada no estudo Butantan-DV, e observaram uma resposta não homogênea de produção de anticorpo neutralizantes sorotipo-específico (DENV1-4), destacando uma potente neutralização para DENV-3. Para o ensaio clínico de fase III serão envolvidos cerca de 17 mil voluntários entre 2 e 59 anos, com exclusão de gestantes, lactantes e pacientes imunocomprometidos. A alocação dos voluntários para a

avaliação da eficácia será na proporção de 2 (vacina):1(placebo) após 28 dias da vacinação. Todos os participantes serão acompanhados por cinco anos através de visitas domiciliares e em centros de saúde, telefonemas e mensagens via celular, a fim de detectar eventos adversos inesperados e monitorar a resposta imunológica dos participantes. TetraVax-DV representa uma potencial candidata de vacina para a prevenção da dengue (PRECIOSO *et al.*, 2015).

1.5 Programa Nacional de Imunização (PNI)

O Programa Nacional de Imunizações foi criado em 1973 por determinação do Ministério da Saúde e tem com o objetivo coordenar as ações de imunizações e consequente redução das doenças infecciosas no país. Muitos avanços e conquistas foram observados ao longo dos anos como a erradicação da circulação autóctone do vírus da poliomielite, eliminação dos vírus autóctones da rubéola e diminuição da incidência de infecções como sarampo, coqueluche e pneumonias (BRASIL, 2018a).

Neste contexto, destaca-se a incorporação de vacinas no SUS e a criação do calendário nacional de vacinação do Brasil que contempla crianças, adolescentes, adultos, idosos, povos indígenas e gestantes dentre os indivíduos a serem imunizados. Atualmente, são contempladas no PNI as vacinas como febre amarela, vírus do papiloma humano, tetra viral, hepatite A, poliomielite e influenza (BRASIL, 2018a). A tomada de decisão para a introdução de uma nova tecnologia ao programa é organizada a partir de discussões envolvendo o Comitê Técnico Assessor de Imunização (CTAI), instituído desde 1991. Este comitê é integrado por representação de várias instituições no âmbito nacional e internacional como a Sociedade Brasileira de Imunizações, Sociedade Brasileira de Imunologia, Organização Pan-Americana da Saúde, Associação Brasileira de Saúde Coletiva, Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde e Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (BRASIL, 2016c).

Para a incorporação de uma vacina ao PNI são considerados o impacto da morbimortalidade da doença e o seu estudo de custo efetividade, a fim de melhor avaliar os benefícios à saúde e a redução dos custos (tratamento, hospitalizações) relacionados com a infecção frente a um cenário de inclusão da vacina em estudo. Mediante ao elevado valor agregado, em geral, que as vacinas passaram a adquirir, em função dos avanços tecnológicos decorridos dos processos de produção juntamente com o cenário de restrições de recursos e aumento das demandas em saúde, torna-se necessário a realização de tipo de avaliação. É essencial a busca por

informações aplicadas ao planejamento dos recursos financeiros para a fundamentação da decisão político institucional para a inclusão ou não de uma tecnologia em um sistema público de saúde (BRASIL, 2016c).

Para a prevenção de infecções por DENV é considerado como ideal uma vacina que seja capaz de promover a proteção simultânea contra os quatro sorotipos, dose única, com eficácia de longa duração e não produzir efeitos adversos graves (BRASIL, 2016c). Neste cenário, reforça-se a necessidade de continuação das ações direcionadas ao controle e combate do vetor *Aedes Aegypti*, mesmo depois do licenciamento de uma vacina contra a dengue no Brasil, uma vez que este está associado com a transmissão de outras arboviroses como zika e chikungunya (BRASIL, 2002; BRASIL, 2016c).

Desde a aprovação da vacina CYD-TDV (Dengvaxia[®]), desenvolvida pelo laboratório Sanofi Pasteur, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em dezembro de 2015, estudos estão sendo desenvolvidos para melhor demonstrar os benefícios e, principalmente, as características aplicadas a este produto (CAPEDING *et al.*, 2014; VILLAR *et al.*, 2015; WHO, 2014; BRASIL, 2015).

Em relatório publicado em 2016 sobre o processo de decisão para introdução da vacina contra dengue no PNI foram apresentados os critérios e considerações verificadas, até a data, referente a CYD-TDV como necessidade de melhor compreensão quanto ao público alvo a que ser direcionado uma campanha de vacinação, os custos adicionais com capacitação de recursos humanos por se tratar da possível implantação de uma nova vacina exigindo qualificação dos profissionais a serem envolvidos no processo e, principalmente, do desconhecimento do preço real desta vacina a partir de uma avaliação direcionada ao SUS. Neste documento, a equipe de trabalho do Programa Nacional de Imunização não recomendou a introdução de CYD-TDV de forma imediata no Calendário Nacional de Imunização, mesmo esta tendo sido aprovada pela ANVISA. Uma vez que muitos esclarecimentos e comprovações frente ao real benefício deste produto havia ainda de ser demonstrado, principalmente, direcionado a sua influência deste produto no contexto da dengue no país (BRASIL, 2016c).

1.6 Disposição a Pagar

No contexto da inserção de uma tecnologia (medicamento, vacina) em sistemas públicos de saúde, é recomendada a realização de estudos farmacoeconômicos, a fim de melhor avaliar e

compreender a relação entre benefícios, efeitos adversos e custos intrínsecos ao processo da tomada de decisão em saúde (HYNES, 2012; BRASIL, 2013). O conceito disposição a pagar (do inglês, *Willingness-To-Pay*), durante os últimos vinte anos tem sido muito utilizado em avaliações no campo da saúde. A disposição a pagar é uma ferramenta metodológica que busca estimar o valor máximo individual a ser destinado para um programa, intervenção médica ou tratamento específico, a fim de conhecer a sua valoração monetária. O estudo possibilita conhecer o mercado real da intervenção em questão. Esta ferramenta é vastamente aplicada na tomada de decisão em saúde (HAAB & MdCCONELL, 2002).

A técnica para a medição da disposição a pagar consiste na aplicação de um questionário, sendo necessária a apresentação prévia ao entrevistado de todas as características da intervenção a ser abordada, bem como as condições e aspectos relevantes ao contexto clínico envolvido. Para a sua realização é indispensável que todos os participantes tenham recebido as mesmas orientações, mediante a realização de treinamento com todos os entrevistadores (HAAB & MCCONELL, 2002).

Para a estimativa da disposição a pagar são realizadas perguntas diretas, podendo ser aplicadas as abordagens denominadas do inglês, *Open Endend*, que consiste em uma pergunta sobre qual o valor máximo de disposição em pagar do indivíduo para um produto; *Bidding game*, que consiste em uma série de perguntas de modo a detectar valores que o entrevistado estaria disposto a pagar, até encontrar um valor máximo, e *Discrete Choice*, sendo a abordagem mais utilizada na literatura que direciona-se a uma pergunta no formato sim ou não a partir de um valor pontual apresentado ao indivíduo. As técnicas direcionadas à avaliação da disposição a pagar irão mensurar um valor pontual, faixas de valores ou a resposta positiva ou negativa frente a um valor apresentado, contribuindo para uma melhor percepção a cerca das preferências de um indivíduo (HAAB & MCCONELL, 2002).

A avaliação de disposição a pagar por uma vacina para prevenção da dengue vêm sendo desenvolvida em alguns países endêmicos como Tailândia, Colômbia e Vietnã (LEE *et al.*, 2015), Filipinas (PALANCA-TAM *et al.*, 2008) e Indonésia (HADISOEMATO *et al.*, 2013) a partir de cenários hipotéticos de vacinações. Hadisoemarto e Castro (2013) estimaram o valor de disposição a pagar pela vacina da dengue na Indonésia em US\$1.94 para crianças, em um cenário hipotético (100% segura, dose única, proteção total e duradoura). Palanca-Tan e colaboradores (2008) estimaram a disposição a pagar pela vacina da dengue nas Filipinas em US\$60,00, considerando um cenário no qual a vacina é totalmente segura e eficaz, por dez

anos, e tomada em uma dose oral ou injetável. Até o momento, não se têm registros de estudos de disposição a pagar do consumidor brasileiro por uma vacina da dengue no país.

1.7 Análise Econômica e Análise Custo Efetividade

A análise econômica consiste em nome genérico referente a um conjunto de técnicas de avaliação, que avalia e compara duas ou mais tecnologias e/ou serviços a partir de uma mensuração sistemática de custos e resultados em saúde. Em países como Austrália, Canadá, Suécia e Reino Unido a avaliação econômica é aplicada no contexto da tomada de decisão a fim de melhor evidenciar benefícios e fragilidades entre uma nova tecnologia em relação a alternativas disponíveis (CONITEC, 2012).

A maioria das análises econômicas utilizam modelos de decisão a fim de verificar e comparar custos e benefícios clínicos entre duas ou mais intervenções. Esses modelos podem ser considerados como a “simplificação do mundo real”, nos quais procuram demonstrar e capturar eventos e condições essenciais aplicada a uma determinado cenário clínico. As informações são organizadas a partir de fontes primárias e secundárias a fim de melhor reproduzir a situação em estudo. Busca-se representar a complexidade do mundo real de modo mais compreensível para facilitar nas avaliações (ACURCIO *et al.*, 2013). Segundo Bertram e colaboradores (2016) um modelo econômico é propenso a problemas, mas ainda podem ser ferramentas valiosas no contexto da tomada de decisão em saúde quando bem construído e validado.

Dentre os tipos de análises econômicas destacam-se: custo benefício, custo minimização, custo utilidade e custo efetividade. No contexto da avaliação de tecnologia em saúde (ATS), a análise custo efetividade (ACE) é uma das mais realizadas, caracterizando-se como uma avaliação econômica completa que examina custos e desfechos em saúde de tecnologias/programas (DRUMMOND *et al.*, 1997; CONITEC, 2012). A ACE tornou-se uma importante ferramenta desde a década de setenta em muitos países, com vistas as decisões de incorporação, bem como eficiência na alocação dos recursos (ELIXHAUSER *et al.*, 1998; PINTO *et al.*, 2016). No Brasil a ACE é um dos requisitos a serem realizados no contexto da incorporação de tecnologias para o sistema público de saúde (PINTO *et al.*, 2016; Brasil, 2016c).

A ACE é uma avaliação microeconômica capaz de direcionar a melhor tecnologia/serviço em saúde a partir da comparação entre a diferença de custos (custo incremental) de duas ou mais

intervenções com diferença de suas respectivas consequências na forma de razão entre custos e desfechos. Os desfechos/consequências em saúde neste tipo de análise podem ser mensurados em unidades naturais como n° de mortes evitadas, n° de partos prematuros evitados, fraturas evitadas e n° de infecções evitadas, e os custos em unidades monetárias geralmente em dólar americano (KRAUSS SILVA, 2003; CONITEC, 2012). Um programa em saúde é considerado dominante sobre outro quando apresenta-se mais efetivo e com menor custo.

O limite de custo efetividade refere-se ao nível de custos e efeitos que uma determinada intervenção pode ser considerada como aceitável para um determinado sistema de saúde, ou em outras palavras, representa o valor máximo que a sociedade esta disposta a pagar para obter um ano de vida com uma nova intervenção. Diversas discussões e debates apontam para a importância de se definir critérios para se estabelecer o ponto de corte do qual uma tecnologia deva ser ou não considerada custo efetiva (CONITEC, 2012). Segundo Eichler (2004) a adoção de um limiar pode trazer vantagens como a maior transparência do processo de tomada de decisão e confiança pública, bem como fomentar debates sobre a disposição a pagar da sociedade juntamente com a alocação de recursos por cuidados em saúde.

A definição de um limite aceitável de custo efetividade deve variar de acordo com as condições intrínsecas de um determinado país /sistema de saúde como o seu o nível de renda. Neste contexto, o limiar não deve ser idêntico entre os países mediante, principalmente, a distinção de renda por exemplo (CONITEC, 2012). Segundo Prado (2009), demonstrou que o gasto público médio *per capita* do Brasil, em 2006, foi 7,5 vezes menor que o encontrado para Estados Unidos e Reino Unido na comparação por dólar ajustado pela paridade de poder de compra, o que implicaria em um valor de limiar bem inferior ao se considerar o Brasil.

O limite custo efetividade está definido em alguns países como Chile, Colômbia, Canadá e México, mesmo que nem sempre sejam considerados como parte do processo da tomada de decisão (PINTO *et al.*, 2016). Até o momento, este limiar não encontra-se estabelecido no Brasil, ou seja, não se tem o valor no qual a sociedade estaria disposta a pagar para uma tecnologia para se ganhar um ano de vida com qualidade. Na ausência deste limiar tem-se adotado o padrão da OMS de um Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*, no qual em 2011 atingiu R\$ 21.252,00 para tecnologias muito custo efetivas, sendo até três PIB *per capita* considerado como custo efetivo (CONITEC, 2012).

Segundo Glassman (2017) é necessário um esforço organizado de decisores governamentais, juntamente com financiadores da saúde e pesquisadores para que se preocupem com a busca da melhoria da saúde em seus respectivos contextos. Além disso, salienta a importância da OMS em fornecer novas orientações para auxiliar na escolha de uma tecnologia em saúde considerando o orçamento local, bem como os custos de oportunidades envolvidos. A partir de um cenário econômico em que muitos países procuram oferecer muito a sua população com poucos recursos, são verificados a falta de intervenções básicas em decorrência da limitação de recursos. Com isso, reforça-se a importância de se compreender as restrições orçamentárias enfrentadas pelos diferentes países, a fim de que as intervenções de cuidado selecionadas possam de fato contribuir para melhorar a saúde da população (GLASSMAN, 2017).

Recentemente, a Organização Mundial de Saúde publicou um boletim no qual discutiu aspectos aplicados a utilização de um limiar de custo efetividade na tomada de decisão em saúde. Reforçou-se a importância de serem conduzidas as análises econômicas mediante características do contexto político de uma determinada localidade, a fim de se evitar erros na tomada de decisão. Adicionalmente, demonstrou que um limiar fixo de custo efetividade nunca deve ser usado apenas como critério para a tomada de decisão. Uma vez que o mesmo deva ser estimado com precisão, a partir do comportamento econômico com base no PIB, bem como que seja considerado outros aspectos também relevantes de serem considerados como acessibilidade, impacto orçamentário e a viabilidade da implementação de uma tecnologia. Por fim, não recomenda o uso indiscriminado da utilização do máximo limiar de custo efetividade de três vezes o PIB *per capita* por DALY evitado em decisões de financiamento nacional. Alega-se que esta prática representa uma distorção da intenção e significado dos limites propostos pela Comissão de Macroeconomia e Saúde da OMS (BERTRAM *et al.*, 2016).

1.8 Avaliação de Tecnologia em Saúde no Brasil: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia em Saúde

A tecnologia em saúde se refere à aplicação de conhecimentos com o objetivo de promoção da saúde, bem como a prevenção e tratamento de doenças. Dentre os diferentes tipos de tecnologia em saúde destacam-se os medicamentos, produtos para a saúde, procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte direcionados com a atenção e cuidados com a saúde a serem prestados à população. Mediante a disponibilidade de

de muitas intervenções em saúde, que nem sempre apresentam eficácia satisfatória de forma a atender todos os pacientes e, principalmente, pelo cenário econômico de restrições e limitações orçamentárias observada em muitos países, reforça-se a necessidade de alocar os recursos de forma racional e eficiente. A partir desse contexto, destaca-se o processo de avaliação de tecnologia em saúde a fim de melhor possibilitar evidências científicas para a tomada de decisão em saúde (BRASIL, 2016d).

A ATS caracteriza-se como uma forma de pesquisa que avalia as consequências em curto e longo prazo o uso de tecnologias em saúde. Refere-se a um processo multidisciplinar que inclui informações sobre questões clínicas, sociais, econômicas, éticas e organizacionais aplicadas ao uso dessas intervenções. Para a condução desse processo são considerados estudos como ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática de ensaios clínicos e avaliações econômicas a fim de melhor demonstrar e compreender os benefícios aplicados as tecnologias em saúde de forma a justificar ou não sua utilização. Dentre os tipos de estudos avaliados destacam-se as revisões sistemáticas, nas quais reúnem em uma análise conjunta diversos estudos sobre uma determinada intervenção em saúde, de forma a apresentar os resultados associados a um determinado efeito clínico, o que permite uma maior robustez e confiança frente as conclusões encontradas (BRASIL, 2016d, SANTANA *et al.*, 2017).

Países com sistemas públicos de saúde, em geral, utilizam do processo de ATS como ferramenta para auxiliar na tomada de decisão em saúde, de forma a melhor proporcionar os cuidados para a população e a sustentabilidade do sistema. Austrália, Canadá e Reino Unido desde o final da década de 1980, só incorporam novos medicamentos, produtos e procedimentos em seus respectivos sistemas, se tiverem a comprovação a partir de evidências científicas quanto as melhores tecnologias disponíveis frente os benefícios clínicos e custos associados. As avaliações a serem realizadas são, em geral, desenvolvidas, por órgãos públicos criados especificamente para esta finalidade. No Brasil, a partir da Lei nº 1241 de 2011 foi institucionalizada a ATS como critério indispensável para a tomada de decisão sobre as tecnologias no SUS (BRASIL, 2016d).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS é o órgão estratégico do sistema público de saúde brasileiro que se refere a ATS, regulamentada pelo decreto nº 7646 de 2011, sendo responsável por atividades como: (1) emissão de relatórios sobre incorporação, exclusão ou por alteração do SUS de tecnologias, bem como da elaboração ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (2) atualização da

relação nacional de medicamentos essenciais. A sua criação foi estabelecida pela lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011 e, dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. É um órgão de caráter permanente integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde. Para melhor otimizar as atividades a serem desenvolvidas são realizadas plenárias mensalmente para avaliação das demandas referente ao processo de ATS no SUS (BRASIL, 2016d, SANTANA *et al.*, 2017).

Além das ações da CONITEC no cenário das ATS, destaca-se a relevância de dois outros importantes órgãos do Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). A criação da ANVISA em 1999 e o avanço jurídico e normativo que materializa a intervenção do SUS no mercado brasileiro, possibilitou melhorias frente a qualidade do processo para a avaliação dos medicamentos produzidos no país. Dentre os objetivos da ANVISA destacam-se o registro e autorização de medicamentos em todo o mercado nacional. Antes da submissão do processo referente a uma indústria que deseje que seu produto seja incorporado ao SUS, o fabricante deverá apresentar resultados e documentos frente a nova tecnologia desenvolvida para que só após avaliação (evidências de eficácia e segurança) e aprovação da ANVISA, esta possa ser registrada no país (SANTANA *et al.*, 2017). Posterior ao registro no país, a CMED conduz análises para definir os preços máximos de medicamentos para o mercado, a partir de evidências de eficácia, comparação de custos de tratamento e os preços no mercado internacional aplicados a esta nova tecnologia (BRASIL, 2016d).

Ao longo dos anos, o Brasil vem se modernizando quanto aos mecanismos de regulação das tecnologias em saúde, observado a partir das ações da ANVISA preocupada com a liberação/autorização de registro de medicamentos eficazes e seguros, como também no cenário da incorporação de novas intervenções em saúde a partir da recomendação da CONITEC (BRASIL, 2016d, SANTANA *et al.*, 2017).

1.9 Situação Problema

Recentemente, a vacina tetravalente CYD-TDV, registrada com o nome comercial Dengvaxia[®], foi aprovada no Brasil como a primeira vacina tetravalente para a prevenção da dengue. Essa vacina foi licenciada para utilização em indivíduos de nove a 45 anos, com divulgação de eficácia média de 60% após um esquema de três doses da vacina (intervalos de seis meses entre as doses), não tendo sido revelado o tempo de duração da sua proteção

(CAPEDING *et al.*, 2014; VILLAR *et al.*, 2015). Apesar de relevante, a proteção média indicada para CYD-TDV ainda está distante dos patamares de outras vacinas inseridas no Programa Nacional de Imunização (PNI), como a tríplice viral, que apresenta eficácia contra sarampo, rubéola e caxumba, de respectivamente, em 98%, 99,3% e 96,1% dos indivíduos vacinados (BRASIL, 2018a).

No que tange a avaliação econômica, o presente estudo tem como intuito a construção de modelo econômico, que possa subsidiar a tomada de decisão dos gestores, a partir da identificação, mensuração e valoração dos gastos aplicados a dengue no Brasil, na perspectiva do SUS, a fim de verificar a relação de custo efetividade entre uma estratégia de vacinação e não vacinação no país. Para isso, serão utilizados os valores de eficácia associados a primeira vacina aprovada no país, bem como os gastos medianos e frequências desta arbovirose advindo do cenário do SUS.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar avaliações econômicas aplicadas a uma vacina da dengue baseado em seu valor terapêutico na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2.2 Objetivos Específicos

- Demonstrar a eficácia, imunogenicidade e segurança da(s) vacina(s) em maior estágio de desenvolvimento para a prevenção da dengue a partir de uma revisão sistemática;
- Estimar a disposição a pagar do consumidor por uma vacina da dengue no Brasil;
- Avaliar o impacto econômico e epidemiológico da dengue no Brasil no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015;
- Realizar uma análise de custo efetividade envolvendo diferentes estratégias (vacinação e não vacinação) para a prevenção da dengue no país pela perspectiva do SUS.

3 MÉTODOS E QUESTÕES ÉTICAS

A fim de alcançar os objetivos traçados foram propostos os seguintes métodos aplicados, respectivamente, aos três artigos planejados para o presente projeto.

3.1 Revisão Sistemática e Meta-análise

Foi conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, com metanálise. A metodologia adotada para a revisão sistemática foi baseada nas recomendações do *Guidelines de Revisões Sistemáticas e Meta-análise (PRISMA)* (LIBERATI *et al.*, 2009) e do *Cochrane Handbook para Revisões Sistemáticas de Intervenções* (HIGGINS *et al.*, 2011). Foi realizada uma busca nas bases de dados (MEDLINE- Pubmed, LILACS e Cochrane Library) por artigos publicados até março de 2016, bem como na base de dados *Clinical Trials*. Várias combinações de termos foram utilizadas, incluindo termos referentes à doença, intervenções e tipo de estudo. Foi realizada a análise de risco de viés em todos os estudos incluídos a partir das instruções do *Cochrane Handbook* (HIGGINS *et al.*, 2011). O processo de avaliação da qualidade dos estudos foi realizado por dois revisores independentes com a participação de um terceiro revisor, quando não houve consenso. Desfechos clínicos aplicados a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina CYD-TDV foram avaliados e todas as descrições desta etapa estão apresentados nos resultados item 4.1 (artigo 1 – publicado).

3.2 Disposição a Pagar por uma vacina da dengue no Brasil

Realizou-se um estudo transversal com residentes da Grande Belo Horizonte, Minas Gerais, a respeito da disposição a pagar pela vacina CYD-TDV, aprovada recentemente no Brasil. Foram realizadas entrevistas a partir de um questionário elaborado conforme critérios e características preconizadas pela literatura. As entrevistas foram realizadas por acadêmicos do curso de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. O valor máximo de disposição a pagar pelos consumidores para a vacina CYD-TDV foi determinado a partir do valor mediano encontrado e expresso em reais (R\$). Todas as descrições metodológicas e resultados encontrados estão apresentados no item 4.2 (artigo 2 – publicado).

3.3 Análise Custo-efetividade

Desenho do Estudo

Para a realização da análise de custo efetividade da primeira vacina aprovada no Brasil (Brasil, 2015), o presente estudo utilizou resultados da eficácia (60% global) da vacina para a prevenção da dengue a partir de uma revisão sistemática, que envolveu todos os ensaios clínicos de CYD-TDV (Dengvaxia[®]) (Godói *et al.*, 2017). Esta análise envolveu uma população (n) 100 000 indivíduos e incluiu as probabilidades dos estados de transição aplicados ao contexto do tratamento da dengue no Brasil (domiciliar, ambulatorial e hospitalar) considerando um horizonte temporal de 16 anos com ciclos anuais. Adicionalmente, para cada estado de transição foi utilizado o valor mediano (USD) referente, respectivamente, aos gastos com o tratamento de dengue. Foram utilizadas bases de dados administrativas do SUS, envolvendo pacientes que realizaram procedimentos aplicados ao tratamento de dengue ou dengue grave pelo serviço público de saúde, sendo estes selecionados a partir da técnica de pareamento determinístico-probabilístico: Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informação Ambulatório (SIA) e Sistema de Informação sobre Mortalidade, para a obtenção das probabilidades dos estados de transição, bem como dos gastos a estes associados (SIM) (COELI & CAMARGO, 2002; ACURCIO *et al.*, 2009; CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010). Todas as descrições aplicadas ao modelo de custo efetividade realizado, bem como os resultados obtidos encontram-se no item 4.3 (artigo 3 – não submetido).

Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais sob registro CAAE: 57219816.0.0000.5149.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo 1 – Vacina da Dengue CYD-TDV: Revisão Sistemática e Meta-Análise de Eficácia, Imunogenicidade e Segurança¹

GODÓI IP^{1,2}, LEMOS LLP^{1,2,3}, ARAÚJO VE⁴, BONOTO BC¹, GODMAN B^{5,6}, GUERRA JUNIOR^{1,2} AA.

¹Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde (CCATES/UFMG), sala 1042, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

³Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, sala 533, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Campus Saúde, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30130-100, Brazil

⁴Faculdade de Odontologia, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Av. Dom José Gaspar, 500 Coração Eucarístico, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30535-901, Brazil

⁵Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK.

⁶Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86, Stockholm, Sweden.

Autor para Correspondência:

Isabella Piassi Godói. Doutoranda em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Email: isabellapiassi@gmail.com. Tel: +55 31 986981447

Conflitos de interesse

Os autores declaram não existir conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados desta investigação.

¹Este artigo foi aceito para publicação para o periódico *Journal of Comparative Effectiveness Research* conforme versão em inglês no apêndice (D) deste volume.

RESUMO

Introdução: O vírus da dengue é um sério problema de saúde global. CYD-TDC (Dengvaxia®) foi a primeira vacina a obter aprovação regulamentar para tentar resolver este problema. **Objetivo:** Resumir todas as evidências disponíveis sobre a imunogenicidade, eficácia e segurança vacina contra a dengue CYD-TDV. **Método:** Meta-análise e revisão sistemática. **Resultados:** Os melhores e piores resultados de imunogenicidade foram para DENV4 e DENV1, respectivamente. A eficácia da vacina de 60% foi derivada de estudos com participantes de 2 a 16 anos de idade, com DENV4 e DENV2 apresentando os melhores e piores resultados, respectivamente. Eritema e inchaço foram os eventos adversos mais frequentes com CYD-TDV. Não foram detectadas diferenças eventos adversos sistêmicos. **Conclusão:** CYD-TDV mostrou eficácia moderada em crianças e adolescentes. Dos resultados de imunogenicidade em adultos, podemos esperar resultados satisfatórios eficácia da vacinação nesta população.

Palavras-chaves: CYD-TDV; dengue; meta-analysis; revisão sistemática; vacinas

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença viral transmitida por mosquito considerado um grave problema de saúde global com uma estimativa de 390 milhões de dengue infecções por ano [1]. A maioria das infecções são assintomáticas e as manifestações clínicas variam de febre leve a doença grave com risco de vida [2-6]. O vírus do Dengue (DENV) pertence ao gênero *Flavivirus* e a família *Flaviviridae* [3,4], e tem quatro sorotipos DENV (DENV1-4) com distinta filogenética e antigênica características [3,4,7,8,9].

A dengue está se expandindo rapidamente representando uma saúde pública desafio com um considerável ônus econômico. Com a globalização do comércio e urbanização rápida na Ásia e na América Latina, bem como o crescimento e existência de criadouros vetoriais dentro de comunidades urbanas, contribuíram para à endemicidade observada nestes regiões [3,4,10]. Estima-se que em 2013 havia um total de 58,40 milhões sintomáticos Infecções por DENV, incluindo mais de 13.500 casos fatais [11]. Para 2015, foi estimado que mais de 3,9 bilhões de pessoas viviam em risco de infecção em todo o mundo [2]. O custo anual com dengue variaram de US\$ 13,5 milhões na Nicarágua para US\$ 56 milhões em Malásia (em valores de 2010) até 2013 [12]. Considerando 141 países e territórios com transmissão ativa de dengue, o custo global anual da doença da dengue foi estimado em US\$ 8,9 bilhões em 2013 [11].

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra os quatro sorotipos DENV representa uma estratégia importante para o controle do doença [13,14]. As vacinas monotípicas para *Flavivirus* como febre amarela, japonês encefalite, têm uma eficácia de 95% e foram usado como uma inspiração para o desenvolvimento de uma vacina contra a dengue [15,16]. Desde os anos 70, várias técnicas foram aplicadas para fornecer uma vacina capaz de induzir imunidade a os quatro sorotipos do vírus [11]. Várias vacinas candidatos foram desenvolvidos usando o vivo vírus atenuado, vírus inativados e vacinas de DNA [13,14,17-33]. A vacina tetravalente contra a dengue (CYD-TDV), do laboratório Sanofi Pasteur Dengvaxia[®], contém quatro recombinantes vírus desenvolvidos com DENV1-4 e capsídeo proteínas da febre amarela atenuada Vírus da vacina (YF-17D) [29]. CYD-TDV foi a primeira vacina a ser licenciada para prevenção da dengue [34]. Até outubro de 2016, 11 países haviam concedido aprovação regulatória para Dengvaxia[®], por exemplo, México, Filipinas, Brasil, El Salvador, Costa Rica, Paraguai, Guatemala, Peru, Indonésia, Tailândia e Cingapura [34-38]. A vacinação é indicada para indivíduos morando em regiões endêmicas com idade entre 9 e 45

anos de idade, com exceção do Paraguai, que estendeu o limite superior a pessoas de 60 anos [39].

A capacidade de uma vacina desencadear uma resposta imunológica pode ser influenciada por muitos fatores, incluindo idade, presença de doença subjacente, imune status e exposição prévia ao mesmo ou similar substâncias (soropositividade). É provável que em uma endemia, a pré-sensibilização pode causar resposta antes da vacinação [40]. Na Fase III, os ensaios demonstraram menor eficácia em indivíduos soronegativos, sugerindo que a vacina amplia a pré-existência de imunidade observada em indivíduos soropositivos [41,42].

O limite inferior de idade de 9 anos para o CYD-TDV a vacinação é explicada pelos resultados da idade análise estratificada duas avaliações em centros multicêntricos disponíveis em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos realizados com sujeitos entre 2 e 16 anos de idade [30,31]. Adicionalmente, a análise de segurança a longo prazo revelou uma maior risco de hospitalização por dengue em pacientes vacinados entre 2 e 5 anos de idade [43]. Até agora, há não foi publicado ensaio de Fase III com adultos, e a indicação para a vacinação de adultos é provavelmente derivada de resultados de imunogenicidade. Neste contexto, foi demonstrado que com um programa de vacinação de rotina com CYD-TDV em países com 9 anos de idade, uma redução de 10 a 30% na doença sintomática e hospitalizada da dengue é esperado para os próximos 30 anos [41,44]. Além disso, Ferguson et al. desenvolveu um modelo que considera a rotina vacinação com 80% de cobertura de indivíduos entre 2 e 18 anos, houve uma redução esperada de 20-30% tanto na doença sintomática quanto na hospitalização em configurações de alta transmissão [45]. Ambos os modelos previram que à medida que a intensidade da transmissão aumentava, a idade ideal para a vacinação de rotina diminuiu [44,45].

Os propósitos desta revisão sistemática com meta-análise foi ter acesso aos dados de eficácia e segurança de CYD-TDV e, pela primeira vez, explorar sua imunogenicidade resultados, para melhor entender a indicação do vacina para este grupo etário. Com isso, busca-se auxiliar nas discussões envolvendo a utilização desta vacina em cenários da saúde pública.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise seguindo os princípios descritos no *Cochrane Handbook* [46] O manuscrito foi preparado usando *Systematic Reviews and Meta-Analysis* [47].

CrITÉRIOS de Elegibilidade

Foram considerados nos critérios de inclusão ensaios clínicos randomizados de fase II e III envolvendo a vacina tetravalente (CYD-TDV), desenvolvida pela indústria Sanofi Pasteur, e como grupo de controle incluindo placebo ou outras vacinas, por exemplo, pneumococo polissacarídeo ou polissacarídeo meningocócico, ou uma combinação destes. Considerou-se estudos que avaliaram segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina em crianças, adolescentes e adultos. Excluí-se ensaios clínicos de fase I e estudos que não relataram desfechos interesse. A população envolveu indivíduos de regiões endêmicas de dengue independentes da idade (isto é, crianças, adolescentes e adultos). Nós também excluimos Fase IIb nesta análise devido às diferenças entre as populações envolvidas nos ensaios da Fase IIb e IIIo que dificultaria a análise.

Bases de dados

Foram realizados pesquisas de estudos nas bases de dados Cochrane, PubMed e LILACS (março/2016). Várias combinações de termos foram usados para procurar estas bases de dados electrónicas, incluindo os termos relativos à doença, intervenções, e os tipos de estudos. As estratégias de busca completas são fornecidas como material suplementar.

Adicionalmente, foi conduzida uma busca na base de dados ClinicalTrials.gov. Os estudos em andamento foram avaliados dentro dos critérios de elegibilidade e estudos descritos como concluída foram pesquisados manualmente (quando não capturado pela estratégia de busca inicial). Uma busca cinza literatura também foi realizada a ProQuest Dissertação e Teses de banco de dados. Além disso, considerando a importância da dengue no Brasil, foram utilizados os seguintes teses e dissertações bancos de dados no Brasil: Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, a Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (Universidade de São Paulo) e da UFMG.

Seleção dos estudos e coleta de dados

Dois revisores independentes (Isabella Piassi Godói, Braúlio César Bonoto) realizou a seleção de potenciais estudos que foram avaliados em três fases, isto é, as análises de títulos, resumos e textos integrais. Um terceiro revisor (Livia Lovato Pires Lemos) analisou os resultados divergentes entre os primeiros revisores. Três pesquisadores independentes coletaram os dados (Isabella Piassi Godói, Braúlio César Bonoto, Livia Lovato Pires Lemos). Documentos são disponibilizados no material suplementar.

Desfechos mensurados

Para imunogenicidade, consideramos os títulos médios de anticorpos neutralizantes contra cada dengue sorotipo 28 dias após a última dose de vacinação. Neste teste, os soros foram avaliados por teste de neutralização por redução de placas (PRNT), uma interpretação dos títulos de soros humanos selecionados contra DENV (1–4) [48]. Como resultado, os participantes com PRNT50 > 10 contra um ou mais sorotipos foram considerados soropositivos.

Como medida de eficácia, considerou-se o número de casos de dengue virologicamente confirmados e o número de pessoas-anos de acompanhamento em cada grupo. Para esta avaliação, foram utilizadas amostras de sangue dos participantes no mês 13 (28 dias após a terceira dose), na análise de protocolo. A avaliação da eficácia pela intenção de tratar incluiu voluntários que receberam ≥ 1 dose, e a eficácia contra cada sorotipo foi determinada por episódios que ocorrem do mês 13-25 na população advinda da análise de protocolo, em outras palavras, envolveu participantes que receberam as três doses [30,31]. Para eventos adversos e desfechos de segurança, considerou-se as seguintes reações no local da injeção (0 a 7 dias após a primeira dose) (dor, eritema e inchaço); segurança sistêmica com sintomas em qualquer grau (febre, dor de cabeça, mal-estar, mialgia, artralgia); eventos adversos graves foram coletados até 21 ou 28 dias após cada vacinação esquema. Uma razão de risco inferior a 1,0 demonstrou melhores resultados para CYD-TDV.

Análise Estatística

Utilizou-se o 5.3 software *Review Manager*[®] ao conjunto de dados contemplados na meta-análise. As análises com um $I^2 > 40\%$ e valor de p para o teste de $X^2 < 0,10$ [49] foram considerados como heterogeneidade substancial. Apresentamos a razão de risco (dicotômica) e a diferença média (contínua) com um IC de 95% medidas de associação e os resultados de I^2

e p-valor do teste de heterogeneidade. Análise de subgrupo foi realizada para avaliar a imunogenicidade e segurança dos resultados encontrados de acordo com a região geográfica (Material Suplementar).

Qualidade da evidencia e risco de viés

Foi avaliado o risco de viés dos ensaios clínicos incluídos utilizando a metodologia *Cochrane Collaboration*. Julgamos o possível viés em três níveis - alto risco, baixo risco e indefinido (quando a informação fornecida não era suficiente para fazer o julgamento). Foram considerados os possíveis vieses: geração de seqüência aleatória e ocultação de alocação (viés de seleção); cegamento de participantes e de pessoal (viés de desempenho); cegamento de avaliação de resultados (viés de detecção); e relatório seletivo (viés de informação) [50]. Para os estudos com medidas de laboratório ou eficácia como resultado, cegamento de participantes e pessoal foi considerada de menor importância. Nestes casos, os ensaios foram julgados como apresentando um risco baixo de viés para desempenho. Avaliações de segurança normalmente incluem resultados subjetivos, tais como dor e mialgia, sendo cegamento de participantes e pessoal considerado de grande importância. Se o mesmo estudo relatou laboratório/eficácia e segurança os resultados e os participantes não estavam cegos, o julgamento era um alto risco de viés de desempenho.

RESULTADOS

Estudos incluídos

Dos 895 títulos selecionados, os resumos de 321 registros foram avaliados, e entre estes, 89 estudos de texto completo foram avaliados para elegibilidade. Seis ensaios clínicos randomizados de fase II [23-28] e três de fase III [29-31] foram incluídos. A Figura 1 fornece detalhes frente aos estudos selecionados. A partir da pesquisa no Clinical Trials.gov, incluímos um estudo em andamento de fase II para CYD-TDV (Figura 1).

Características dos estudos

Três ensaios de fase III avaliaram o CYD-TDV [29-31]. Todos estudos incluídos foram realizados em áreas endêmicas América Latina [21,23,25,28] ou sudeste da Ásia [24,26,27,29,30] (Tabela 1). Um total de 34.631 voluntários participaram em ensaios de Fase II-III com CYD-TDV (CYD-TDV, n = 23.193; controle, n = 11.438). Os ensaios aplicaram a aleatorização de 2:1 [23-25,27,28,30,31], 3:1 [26] e 4:1 [29]. O cronograma de vacinação foi

de três doses com 6 intervalo de meses. Os grupos controle envolvendo os ensaios clínicos de fase II foram compostos por uma combinação de placebo ou duas doses) e outra vacina (por exemplo, polissacarídeo pneumocócico, polissacarídeo meningocócico)ou duas doses).

Todos os estudos de Fase III foram controlados por placebo. Como um grupo, os ensaios da Fase II avaliaram crianças adolescentes adultos (2 a 45 anos), enquanto a Fase III ensaios clínicos foram conduzidos apenas com crianças e adolescentes (2 a 17 anos de idade) (Tabela 1). 6% dos participantes não completaram a vacinação CYD-TDV programação nos ensaios da Fase II [23-28]. Dois estudos de fase III o estudo relataram perdas no seguimento (0,8% no grupo envolvendo CYD-TDV) [29,30]. A principal razão para as perdas a serem seguidas foi a retirada voluntária não devido a um evento adverso (Tabela Suplementar 1). Esta vacina foi aprovada para indivíduos entre 9 e 45 e 9 a 60 anos [39]. Há um ensaio clínico controlado randomizado de fase II (NCT01943305) que avalia o CYD-TDV e está sendo realizado em Cingapura com 90 voluntários (18-45 anos), prevista para ser concluída até o final de 2016. Este estudo está sendo financiado pela Sanofi Pasteur e a Faculdade de Medicina de Cingapura, com colaboração do Hospital Geral em Cingapura.

Qualidade Metodologica e risco de viés

Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés para aspectos, como geração de sequências aleatórias, ocultação de alocação e seleção de informação. As perdas por seguimento dos estudos incluídos foram poucos e equilibrados entre os grupos envolvendo a vacina e o controle, resultando em baixo risco de viés de atrito na maioria dos estudos. Na análise, os motivos associados quanto a não cumprimento da programação do protocolo de vacinação não foram completamente relatada, resultadando em um risco de viés não definido (*unclear*) [26] (Figura 2).

Imunogenicidade

Todos os resultados de meta-analise foram favoraveis para CYD-TDV nos grupos de criança e adolescentes (2-16 anos) [21,23,25,26,28,29] e adultos [26,27]. O melhor resultado frente a resposta imune sorotipo específico após 28 dias da última dose de CYD-TDV ou do controle foi para DENV4 (crianças e adolescentes, MD = 0.84; 95% CI: 0.73, 0.95; $I^2 = 0\%$; $p = 0.71$; adultos, MD = 0.77; 95% CI: 0.60, 0.93; $I^2 = 0\%$; $p = 0.97$) and DENV3 (crianças e adolescentes, MD = 0.67; 95% CI: 0.55, 0.79; $I^2 = 9\%$; $p = 0.36$; e adultos, MD = 0.72; 95% CI: 0.56, 0.89; $I^2 = 0\%$; $p = 0.96$). DENV1 apresentou o pior resultado para crianças e

adolescentes (MD = 0.41; 95% CI: 0.23, 0.58; $I^2 = 58\%$; $p = 0.03$) e adultos (MD = 0.46; 95% CI: 0.30, 0.63; $I^2 = 0\%$; $p = 0.79$). A imunogenicidade foi apresentada na Figura 3A (crianças e adolescente) & Figura 3B (adultos).

Eficácia

O pool de análises de 27,355 pessoas-anos [30,31] apresentou uma proporção de risco global de 0.41(95% CI: 0.35, 0.48; $I^2 = 0\%$; $p = 0.52$). A eficácia global de 59% foi encontrada após 28 dias depois da terceira dose (13 meses) (análise por protocolo) (Figura 4). A análise de intenção de tratar demonstrou eficácia global de 60% (RR = 0.40; 95% CI: 0.31, 0.51; $I^2 = 79\%$; $p = 0.003$) e na análise sorotipo específico demonstrou que DENV4 e DENV2 foi o melhor e o pior, respectivamente, com 77% (RR = 0.23; 95% CI: 0.16, 0.34; $I^2 = 39\%$; $p = 0.20$) e 43% (RR = 0.57; 95% CI: 0.44, 0.74; $I^2 = 36\%$; $p = 0.21$) (Figure 5). A eficácia da vacina apresentada para pelos indivíduos soropositivos na entrada do estudo foi de 78% (RR = 0.22; 95% CI: 0.14, 0.35; $I^2 = 0\%$; $p = 0.36$). O resultado de meta-análise para os indivíduos soronegativos não foi estatisticamente significativo (RR = 0.62; 95% CI: 0.37, 1.03; $I^2 = 0\%$; $p = 0.82$) (Figure 6).

Segurança

Reações no local da Injeção com CYDTDV foram eritema (RR = 0.55; 95% CI: 0.34, 0.89; $I^2 = 70\%$; $p = 0.005$) e inchaço (RR = 0.33; 95% CI: 0.17, 0.64; $I^2 = 67\%$; $p = 0.009$). Não foram detectadas diferenças entre CYDTDV e controle envolvendo os desfechos: dor (RR = 0.71; 95% CI: 0.45, 1.12; $I^2 = 91\%$; $p < 0.0001$); febre (RR = 1.20; 95% CI: 0.78, 1.83; $I^2 = 65\%$; $p = 0.02$); mal estar (RR = 1.19; 95% CI: 0.98, 1.45; $I^2 = 44\%$; $p = 0.11$); dor de cabeça (RR = 1.12; 95% CI: 0.88, 1.42; $I^2 = 72\%$; $p = 0.003$); mialgia (RR = 0.85; 95% CI: 0.63, 1.16; $I^2 = 73\%$; $p = 0.05$) e astenia (RR = 1.03; 95% CI: 0.72, 1.47; $I^2 = 57\%$; $p = 0.07$). Eventos adversos graves ocorreram com maior frequência no grupo controle quando comparado com CYDTDV (RR = 0.76; 95% CI: 0.59, 0.98; $I^2 = 28\%$; $p = 0.20$). Com exceção dos eventos adversos graves, todas as outras meta-análises apresentaram alta heterogeneidade (Tabela 2).

Análise de subgrupo e heterogeneidade

Para eficácia global (intenção de tratar), a estratificação com base na idade nos estudos de Fase III [30,31] levou a diminuição de I^2 . O envolvimento de crianças menores de 9 anos, por exemplo, no estudo desenvolvido por Capeding e colaboradores (2014) demonstrou

menor eficácia do CYD-TDV neste grupo. Isso pode ser explicado pela heterogeneidade entre os estudos [30,31]. Quando realizada a estratificação da eficácia global por idade, como 2-5 anos de idade: 34% (RR = 0.66; IC95%: 0.51, 0.87), 6-11 anos de idade: 61% (RR = 0.39; IC 95%: 0.34, 0.46; $I^2 = 0\%$; $p = 0.72$) e ≥ 12 anos: 69% (RR = 0.31; IC95%: 0.25, 0.38; $I^2 = 0\%$; $p = 0.34$), a heterogeneidade foi mais baixa e os resultados continuaram a favorecer o CYD-TDV cada idade avaliada (Tabela Suplementar 2).

A idade não é o único fator que pode influenciar a heterogeneidade dos resultados de eficácia nos vários ensaios, a soropositividade é outro aspecto importante que precisa ser considerado [40,42]. Como visto na Figura 6, foi possível avaliar que o maior número de soropositividade os participantes contribuíram para melhores resultados de eficácia.

Discussão

De acordo com a análise conjunta apresentada por Hadinegoro et al. [43], resultados de meta-análise com 27.355 voluntários entre 2 e 16 anos de idade de dois ensaios de Fase III [28,29] mostraram uma eficácia vacinal global moderada 60% (intenção de tratar a análise). A vacina CYD-TDV é capaz de estimular uma resposta imune tendo sido avaliado e comparado os títulos médios de anticorpos neutralizantes contra cada serotipo de DENV entre os indivíduos vacinados e controle.

Em 1600 crianças e adolescentes, a resposta frente a imunogenicidade revelou perfis distintos de acordo com cada sorotipo de DENV, com DENV3 e DENV4 apresentando melhores resultados [23-28]. A menor imunogenicidade foi observada para DENV1 com eficácia esperada de 55% de CYD-TDV para este sorotipo. A eficácia contra DENV2 foi ainda menor (43%) [30,31]. Estes os resultados coincidiram com a observação do longo prazo análise de segurança em que a maioria das internações casos foram devidos a infecções por DENV1 ou DENV2 [43].

Dados de dois estudos realizados na Tailândia sugeriram que níveis mais altos de anticorpos neutralizantes são necessários para proteção contra DENV2 em comparação aos outros serótipos [51]. A explicação pode colocar no fato de que a cepa DENV2 pode mudar de estrutura temperatura corporal (37 °C), sugerindo que o anticorpo vinculação pode ser afetado, o que pode estar associado menor eficácia de CYD-TDV contra o DENV2 [52,53]. Adicionalmente, sabe-se que infecções heterólogas secundárias podem aumentar o risco de doença grave [54]. Desde CYD-TDV não forneceu uma resposta adequada, especialmente

contra o DENV2, é possível que, após a vacinação em massa, uma futura epidemia de DENV-2 pode resultar em aumento de casos graves. Esta é a razão pela qual a OMS recomenda avaliações da segurança a longo prazo com as candidatas a vacinas para prevenção da dengue [55].

Meta-análise de imunogenicidade em adultos foi derivado de dois ensaios de Fase II com um total de 757 voluntários. Os valores da diferença média mostraram que a vacina apresentou melhor resposta contra o DENV4 e DENV 3, seguido por DENV2 e DENV1, mas ao contrário da situação em crianças e adolescentes, a IC95% da melhor resposta (contra DENV4) e a pior resposta (DENV1) se sobrepôs. Adicionalmente, Costa et al. [6] também demonstraram a melhor imunogenicidade com os resultados para DENV3 e DENV4, porém em análise nos quais crianças, adolescentes e adultos foram agrupados. Assim, a eficácia moderada prevista foi obtida a partir dos ensaios envolvendo crianças e adolescentes e previamente predita a partir dos resultados de imunogenicidade obtidos em adultos.

De acordo com o *Office of Vaccines Research and Review* associado ao FDA dos EUA, avaliação de imunogenicidade é considerada como um parâmetro auxiliar para prever a eficácia, pode ser usado para fins de licenciamento quando uma eficácia clínica estudo não é possível, como quando o ônus da doença é baixa, ou quando se dirige a uma nova população grupo) para o qual não há comparador [56]. Para o EMA, os ensaios de eficácia da pré-autorização podem ser dispensados quando é justificável "avaliar a eficácia provável de uma vacina por comparação de respostas imunológicas com aqueles vistos em estudos anteriores de eficácia protetora vacinas similares, mesmo quando não há correlação de proteção [57]. A Sanofi entrou com pedido de aprovação do vacina em 20 outros países onde o DENV é mais amplamente difundido e será submetido à aprovação na Europa em 2016, e nos EUA em 2017 [58].

Nos dois ensaios de Fase III, a soropositividade foi avaliada quando os participantes foram recrutados para o estudo, e os participantes com PRNT50 > 10 contra um ou mais sorotipos foram considerados linha de base como soropositivos [30,31], que foi interpretada como evidência de exposição prévia a pelo menos um dos quatro DENVs [42]. Quando estratificamos a eficácia resultados de acordo com a soropositividade da dengue no início do estudo, verificamos que o CYD-TDV foi eficaz na prevenção casos de dengue para voluntários soropositivos (RR = 0.22 IC95%: 0.14; 0.35), mas não para aqueles seronegativos

em linha de base, pelo menos não em uma análise conservadora (RR = 0.62; IC 95%: 0.37; 1.03) [54].

Este fato pode ser visto em duas perspectivas opostas. Do lado positivo, a vacinação contra a ser adotado em áreas endêmicas de dengue com presumível alto status de soropositividade [55]. Do lado negativo, o fato de que a vacinação não foi eficaz para proteção contra a dengue em voluntários soronegativos indica que a eficácia do CYD-TDV pode ser muito diferente de país para país [30,31]. Isso destaca a necessidade de estudos de soroprevalência capazes de indicar a eficácia esperada da vacina em cada endemia país antes de qualquer preço e financiamento CYD-TDV considerações entre as autoridades de saúde nos países. A necessidade de realização de estudos de soroprevalência é recomendada pela OMS, a fim de selecionar populações adequadas para vacinação [41,42].

A baixa eficácia em voluntários soronegativos, ao longo com o esquema de vacinação longo (0, 6 e 12 meses), pode diminuir a utilidade desta vacina para os viajantes. De acordo com a rede de vigilância GeoSentinel, a dengue é considerada a principal causa 2-5 anos no terceiro ano de seguimento pós-dose 1. Este fato, juntamente com a menor eficácia observada em menores de 9 anos levou a uma decisão de excluir indivíduos idade entre 2-5 (e também aqueles com idade entre 6-8 anos como uma precaução medida) da vacinação [42]. Além do que, além do mais, Hadinegoro et al. (2015) demonstraram que a hospitalização foi mais frequente em participantes com idade inferior a 9 anos (RR = 1.58; IC95%: 0.83, 3.02) do que para os participantes 9 ou mais anos de idade (RR = 0.50; IC95%: 0.29, 0.86). Hospitalização por dengue grave ocorreu em 18 de 22.177 no grupo da vacina e 6 dos 11.089 no grupo controle [43].

O mercado global de vacinas foi estimado em torno de US\$ 32.05 bilhões em 2012. Foram observados no mercado taxas de crescimento superiores a 8% e deverá atingir US\$ 84.44 bilhões até 2022 [62,63]. Especificamente para dengue vacina, estimava-se que haveria 250 milhões de doses de vacinas contra dengue para o Brasil e Colômbia para o período 2015–2019, 38 milhões para doses de rotina, 148 milhões para vacinação de recuperação de menos de 15 anos idosos e 62 milhões de doses para vacinação de adultos.

Além disso, o custo do setor público seria de US\$ 2,4 milhões em 5 anos [64]. No Brasil, um estado, o Paraná, decidiu incluir CTD-TDV na imunização estadual programa. Da população alvo de 400.000 habitantes (80% de cobertura), apenas 190.000 primeira dose [65,66]. O consórcio criado pela OMS em 2015 estimou que o CYD-TDV pode ser econômico em

configurações com intensidade de transmissão entre 30 e 90%, se a vacina puder ser comprada e entregue a um valor acessível. A vacinação só será rentável usando a perspectiva do pagador público se o custo total de vacinar totalmente uma pessoa está abaixo de US \$ 40 [41].

Dengvaxia[®] recebeu aprovação regulamentar em primeiro lugar México (dezembro de 2015), seguido das Filipinas e no Brasil [34-36]. Até outubro de 2016, mais oito países endêmicos (El Salvador, Costa Rica, Paraguai, Guatemala, Peru, Indonésia, Tailândia e Cingapura) deu aprovação regulamentar Dengvaxia[®] [38]. Atualmente, o preço de aquisição real nesses países é desconhecido. No Brasil, o CYD-TDV não foi avaliado para incorporação na imunização nacional programa, no entanto a Vigilância Sanitária Nacional Agência (ANVISA-CMED) estabeleceu um preço máximo para compra do governo, gerando um total de US\$ 96.79 [67] para o esquema de três doses Banco para Paridade de Energia de Compra, 2015: 1 US\$ = 3.330 BRL).

Além de CYD-TDV, outra vacina candidata, desenvolvido pelo Instituto Butantan (Brasil) em parceria com os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, vai ser avaliado em um ensaio clínico de Fase III que foi recentemente registrado no ClinicalTrials.gov [68]. Uma potencial limitação do presente estudo está associada com o fato de que os estudos incluídos foram financiados através de empresas farmacêuticas. Sabe-se que estudos deste tipo de financiamento mostraram resultados favoráveis em resposta às tecnologias [69,70]. No entanto, o qualidade das evidências e risco de viés demonstraram que os ensaios clínicos incluídos foram estudos de alta qualidade para abordar essas preocupações.

Conclusão

Esta revisão sistemática resumiu os resultados de alta qualidade estudos e mostrou a segurança do CYD-TDV. Dengvaxia[®] apresentou eficácia global de 60% em voluntários menores de 16 anos e a partir dos resultados de imunogenicidade em adultos, podemos esperar uma eficácia satisfatória nesta população após a comercialização. Contudo, existe a necessidade de continuar a avaliar a eficácia e segurança desta vacina. As numerosas infecções e ocorrência de manifestações graves do DENV em regiões endêmicas reforça a necessidade de uma vacina custo efetiva para evitar essa doença.

Nossa revisão sistemática também enfatiza a necessidade de empresas farmacêuticas e pesquisadores para cumprir com o rigor técnico dos protocolos para cada fase ensaios

clínicos, o que auxilia as autoridades de saúde para a tomada de decisão relativa à incorporação de tais tecnologias nos seus sistemas de saúde e, acima de tudo, permitir a prestação de um seguro, eficaz e acessível vacina para todos para prevenir a dengue no futuro.

Agradecimentos

IPG recebeu apoio financeiro da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Este estudo foi apoiada pela Fundação Newton Fund concedida ao Professor Augusto Afonso Guerra Júnior pela Academia de Ciências Médicas, por meio do programa Newton Fund do Governo britânico

Conflito de Interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

TABELA 1
 Descrição das características dos estudos incluídos.

Estudo	Design	Faixa Etária (anos)	País	Duração (meses)	Grupos	N	Idade (anos (SD))	Masculino (N (%))
Daylan et al. (2013) [21] ^A	II	9-16	Brazil	13	CYD-TDV	100	12.7 (2.1)	40 (40)
					Placebo	50	12.7 (2.1)	28 (55)
Sabchareon et al. (2012) [22] ^C	II B	4-11	Thailand	12	CYD-TDV	2,452	8.26 (2.0)	1,187 (48)
					Placebo + vacina anti-rábica	1,221	8.23 (2.1)	583 (48)
Villar et al. (2013) [23] ^A	II	9-16	Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico	13	CYD-TDV	401	12.6 (NR)	197 (49)
					Placebo + (tetano + difteria + coqueluche)	199	12.5 (NR)	91 (46)
Leo et al. (2012) [24] ^B	II	2-45	Singapore	18	CYD-TDV	438	17.8 (10.9)	193 (44)
					Placebo + Hepatite A	147	18.2 (11.2)	80 (54)
Tran et al. (2012) [25] ^A	II	2-45	Vietnam	18	CYD-TDV	120	-	58 (48)
					Vacina meningocócica A + placebo + vacina gripe A e B	60	-	35 (58)
Lanata et al. (2012) [26] ^A	II	2-11	Peru	12	CYD-TDV (2-5 anos)	100	3.9 (1.1)	55 (55)
					Placebo + vacina pneumocócica (2-5 anos)	50	3.9 (1.2)	25 (50)

					CYD-TDV (6-11 anos)	99	8.8 (1.9)	46 (46)
					Placebo + vacina pneumocócica (6-11 anos)	49	8.8 (1.8)	21 (43)
Amar-Singh et al. (2013) [27] ^D	III	2-11	Malaysia	18	CYD-TDV	199	6.4 (2.8)	96 (48)
					Placebo	51	6.5 (3.0)	32 (63)
Capeding et al. (2014) [28] ^C	III	2-14	Indonesia, Malaysia, Philippines, Thailand, Vietnam	25	CYD-TDV	6,710	8.8 (3.4)	3,253 (48)
					Placebo	3,350	8.8 (3.4)	1,623 (48)
Villar et al. (2015) [29] ^C	III	9-16	Brazil, Colombia, Mexico, Honduras, Puerto Rico	25	CYD-TDV	12,574	12.4 (2.1)	6,254 (50)
					Placebo	6,261	12.4 (2.1)	3,105 (50)

^A população descrita : Os participantes vacinadas com , pelo menos, a primeira dose

^B População descrito : Análise imunogenicidade

^C População descrito : Análise da eficácia (por protocolo)

^D População descrito : Análise de segurança

SD: Desvio Padrão

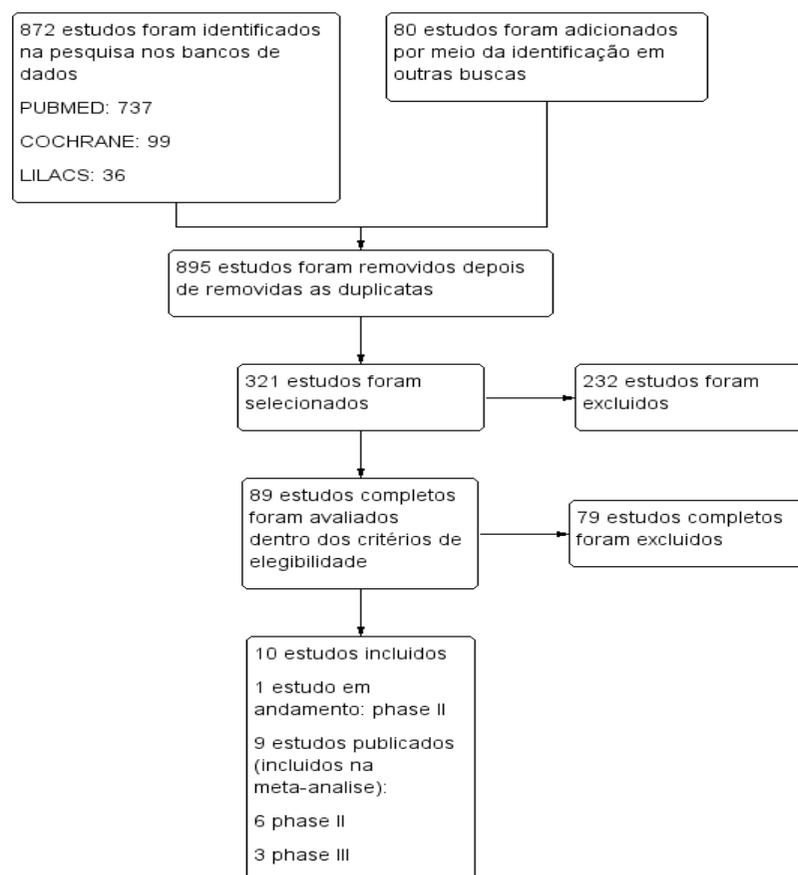


FIGURA 1 – Fluxograma do Estudo

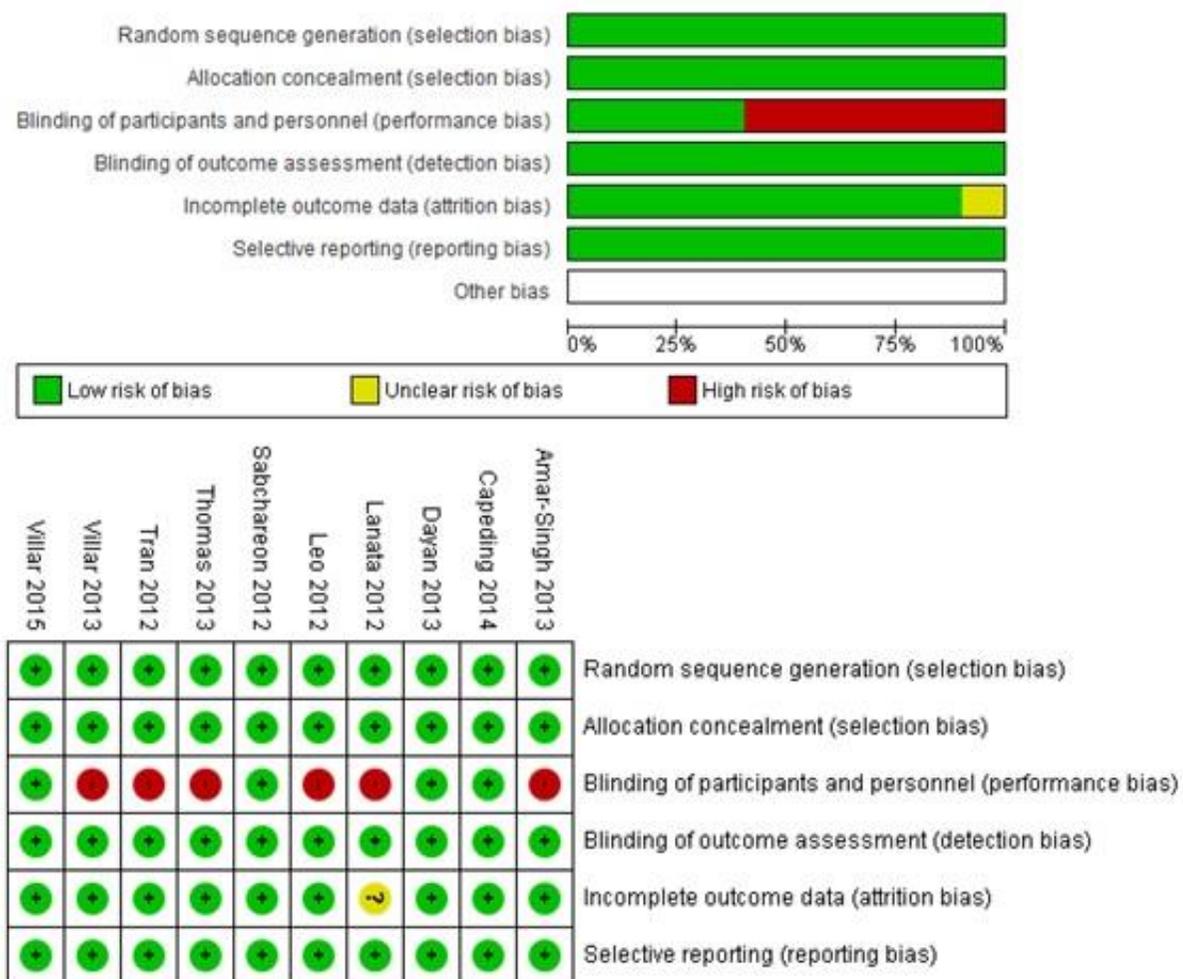


FIGURA 2 - Analise risco de viés - julgamentos de revisão dos autores sobre cada item dos riscos de viés dos estudos incluídos

9.1.1 DENV1

Dayan 2013	267	637	99	79	240	49	14.1%	0.35 [0.00, 0.69]	
Leo 2012 (12-17 years)	28.5	56	141	6.4	5	46	14.4%	0.45 [0.12, 0.79]	2012
Lanata 2012	179	311	186	38	2,783	90	18.6%	0.09 [-0.16, 0.34]	2012
Leo 2012 (2-11 years)	56.6	76	149	6	5	50	14.8%	0.76 [0.44, 1.09]	2012
Villar 2013	320	737	364	106	292	180	22.7%	0.34 [0.16, 0.52]	2013
Amar-Singh 2013	151	262	196	18.9	59	50	15.4%	0.56 [0.24, 0.87]	2013
Subtotal (95% CI)			1135			465	100.0%	0.41 [0.23, 0.59]	

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.03$; $\text{Chi}^2 = 12.06$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.03$); $I^2 = 59\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.45$ ($P < 0.00001$)

9.1.2 DENV2

Dayan 2013	544	1,193	99	132	442	49	13.5%	0.41 [0.06, 0.75]	
Leo 2012 (12-17 years)	48.7	89	141	6.17	5	46	13.9%	0.55 [0.21, 0.88]	2012
Lanata 2012	178	201	186	21.6	47	90	18.3%	0.93 [0.67, 1.20]	2012
Leo 2012 (2-11 years)	101	148	149	5.88	3	50	14.3%	0.74 [0.41, 1.07]	2012
Amar-Singh 2013	180	291	196	16.3	40	50	15.1%	0.63 [0.31, 0.94]	2013
Villar 2013	486	834	364	133	354	180	24.9%	0.49 [0.31, 0.68]	2013
Subtotal (95% CI)			1135			465	100.0%	0.62 [0.47, 0.78]	

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.02$; $\text{Chi}^2 = 9.36$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.10$); $I^2 = 47\%$
 Test for overall effect: $Z = 7.69$ ($P < 0.00001$)

9.1.3 DENV3

Dayan 2013	741	1,609	99	140	550	49	11.0%	0.44 [0.10, 0.79]	
Lanata 2012	190	235	186	36.2	75	90	18.6%	0.78 [0.52, 1.04]	2012
Leo 2012 (12-17 years)	71	116	141	8	12	46	11.4%	0.62 [0.28, 0.96]	2012
Leo 2012 (2-11 years)	136	161	149	6.54	6	50	11.8%	0.92 [0.59, 1.26]	2012
Amar-Singh 2013	193	270	196	16.3	38	50	12.9%	0.73 [0.41, 1.05]	2013
Villar 2013	594	951	364	121	320	180	34.3%	0.59 [0.41, 0.77]	2013
Subtotal (95% CI)			1135			465	100.0%	0.67 [0.55, 0.79]	

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 5.48$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.36$); $I^2 = 9\%$
 Test for overall effect: $Z = 11.09$ ($P < 0.00001$)

9.1.4 DENV4

Dayan 2013	432	622	99	33	64	49	10.1%	0.78 [0.42, 1.13]	
Lanata 2012	184	193	186	16.7	29	90	17.8%	1.05 [0.78, 1.31]	2012
Leo 2012 (12-17 years)	79	112	141	6.45	7	46	10.9%	0.74 [0.40, 1.08]	2012
Leo 2012 (2-11 years)	104	130	149	7	7	50	11.5%	0.86 [0.53, 1.19]	2012
Amar-Singh 2013	114	142	196	10.9	19	50	12.5%	0.81 [0.49, 1.13]	2013
Villar 2013	273	350	364	42.8	86	180	37.2%	0.79 [0.61, 0.98]	2013
Subtotal (95% CI)			1135			465	100.0%	0.84 [0.73, 0.95]	

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 3.07$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.69$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 14.61$ ($P < 0.00001$)

Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 17.13$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.0007$), $I^2 = 82.5\%$

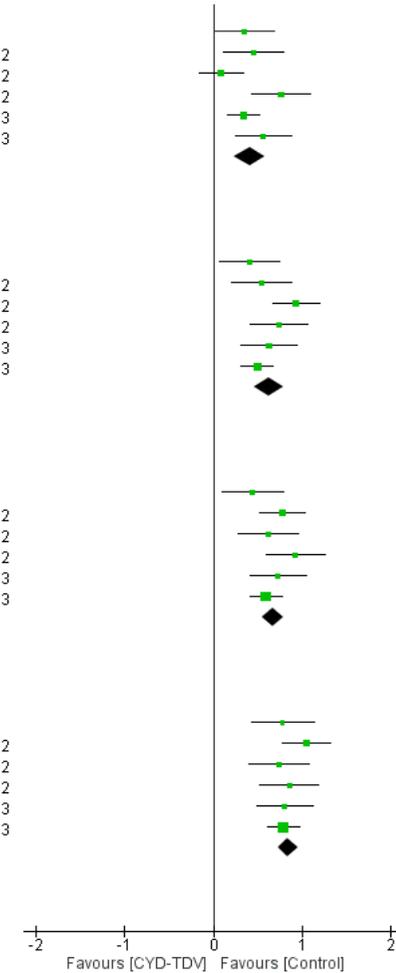


FIGURA 3A - Imunogenicidade de CYD-TDV para crianças e adolescentes

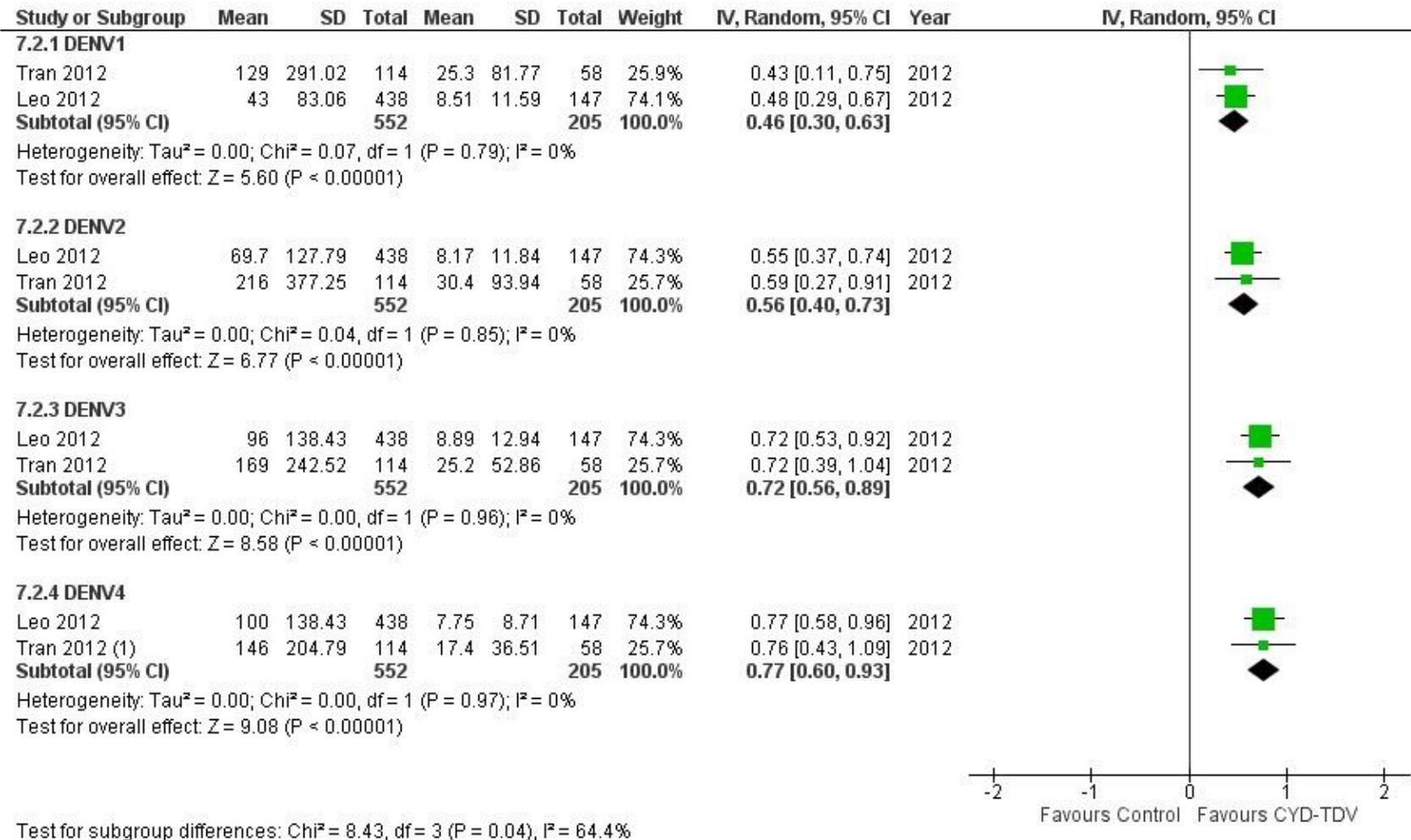


FIGURA 3B - Imunogenicidade de CYD-TDV para adultos

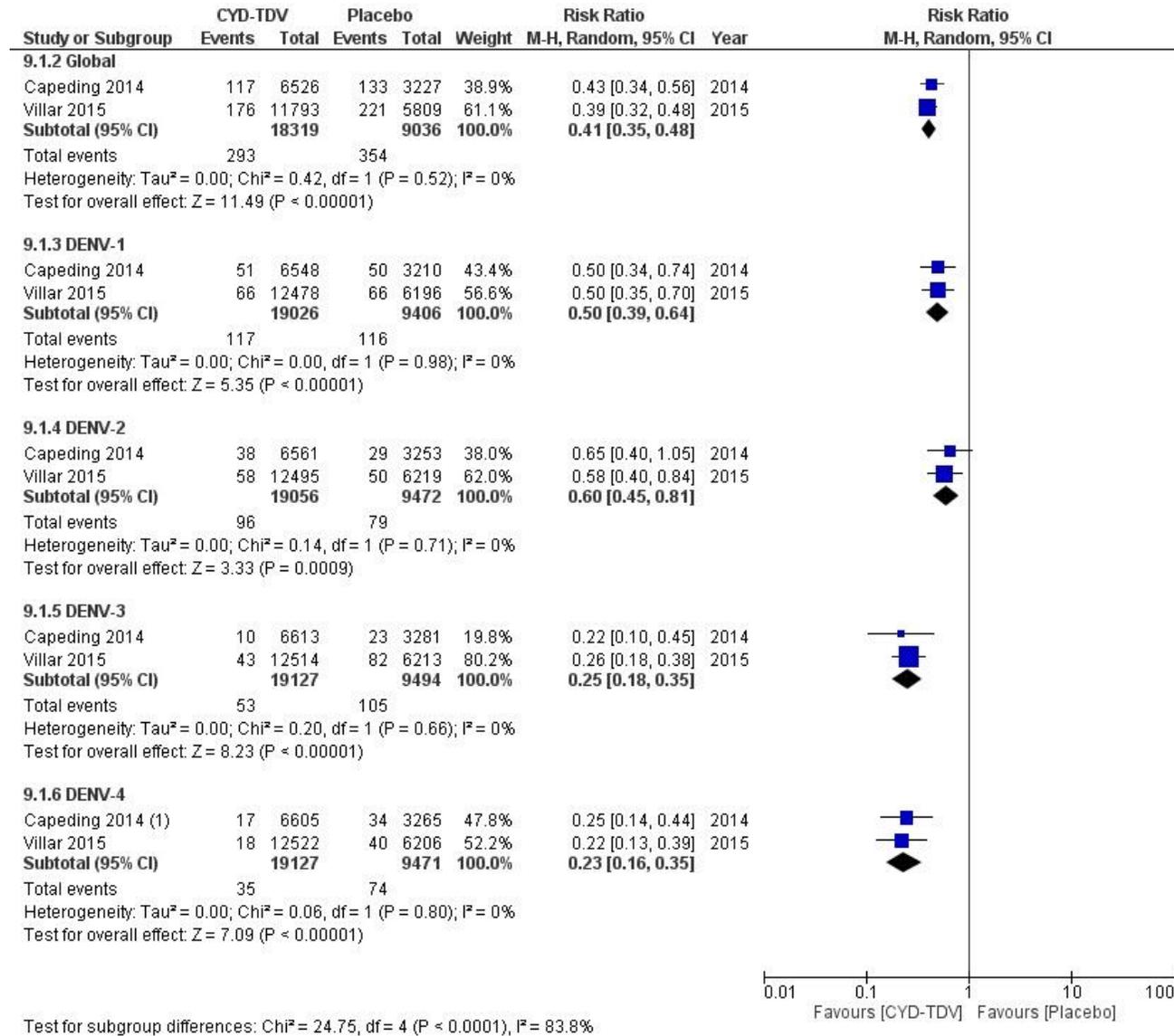


FIGURA 4 - Eficácia CYD-TDV: protocolo

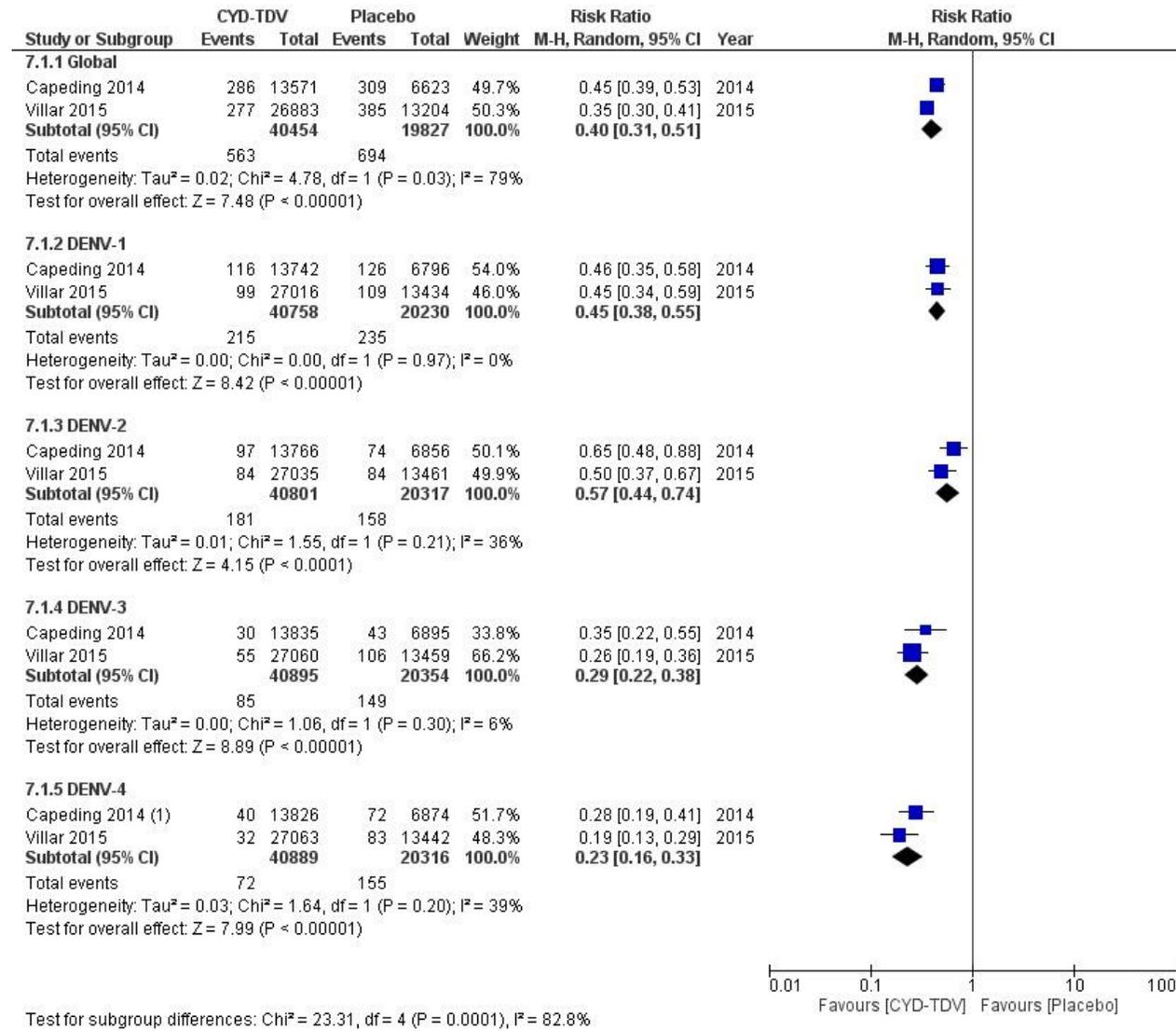


FIGURA 5 - Eficácia CYD-TDV: intenção de tratar

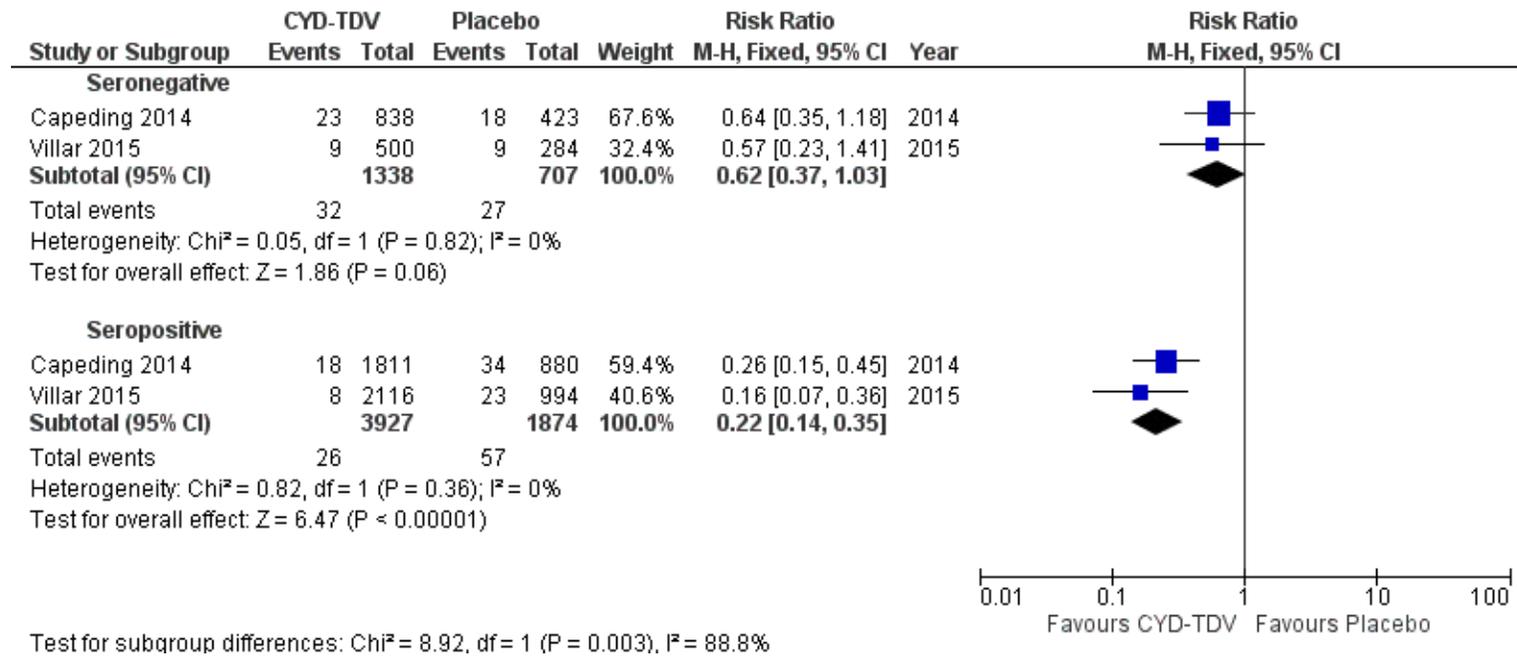
FIGURA 6 - Eficácia/*Flavivirus* Soropositividade

TABELA 2
Meta-análise dos resultados de segurança de CYD-TDV

Desfecho/Grupo	Número do estudo (Tabela 1)	N Vacina (casos/total participantes)	N Control (casos/total participantes)	Risco Relativo (CI 95%)	Heterogeneidade (I²; p-valor)
Dor					
CYD-TDV	23, 25-29	390/1,880	248/739	0.71 (0.45-1.12)	91%; <0.00001
Eritema					
CYD-TDV	23, 25-29	189/1880	107/739	0.55 (0.34-0.89)	70%; 0.005
Inchaço					
CYD-TDV	23, 25-29	67/1,880	73/739	0.33 (0.17-0.64)	67%; 0.009
Febre					
CYD-TDV	23, 25-28	225/1,679	78/688	1.20 (0.78-1.83)	65%; 0.02
Mal estar					
CYD-TDV	23, 25-29	700/1,906	216/739	1.19 (0.98-1.45)	44%; 0.11
Dor de Cabeça					
CYD-TDV	23, 25-29	764/1,880	261/739	1.12 (0.88-1.42)	72%; 0.003
Mialgia					
CYD-TDV	23, 25-28	561/1,681	238/688	0.85 (0.63-1.16)	73%; 0.005
Astenia					
CYD-TDV	23, 25-28	300/1,561	103/628	1.03 (0.72-1.47)	57%; 0.07
Eventos Adversos graves					
CYD-TDV	23-31	595/25,309	325/11,114	0.76 (0.59-0.98)	28%; 0.20

Material Suplementar

Estratégia de Busca

PUBMED

((((((("Dengue"[Mesh]) OR "Dengue Virus"[Mesh]) OR Dengue Virus[Text Word]) OR Classical Dengue Fever*[Text Word]) OR Dengue Fever*, Classical[Text Word]) OR Dengue Fever[Text Word]) OR Classical Dengue[Text Word])) OR DENGUE[Text Word])) AND (((("Dengue Vaccines"[Mesh]) OR dengue vaccines[Text Word]) OR "Vaccines"[Mesh]) AND controlled clinical trial [Publication Type]) Filters: Humans

COCHRANE

- 1 MeSH descriptor: [Dengue] explode all trees
 - 2 MeSH descriptor: [Dengue Virus] explode all trees
 - 3 "dengue":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - 4 "dengue virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - 5 Dengue Fever:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - 6 Dengue viruses:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - 7 MeSH descriptor: [Dengue Vaccines] explode all trees
 - 8 MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees
 - 9 Vaccines, Dengue:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - 10 dengue vaccine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - 11 MeSH descriptor: [Controlled Clinical Trial] explode all trees
- #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND #7 OR #8 OR #9 OR #10 AND #11

LILACS

(mh:(dengue)) OR (mh:(dengue virus)) OR (tw:(dengue)) OR (tw:(dengue virus)) OR (tw:(dengue viruses)) OR (tw:(dengue fever)) AND (mh:(dengue vaccines)) OR (mh:(vaccines)) OR (tw:(vaccines, dengue)) OR (tw:(dengue vaccine)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) FILTER: controlled clinic trial

TABELA S1
Perdas de participantes randomizados nos ensaios clínicos

Estudo/Grupo	Randomizados N	Completaram o protocolo de vacinação N	Não completaram o protocolo de vacinação N	Razões			
				Perda de acompanhamento N	Retirada		
					Não relacionado a evento adverso N	Evento adverso grave N	Não cumprimento do protocolo N
Daylan et al. (2013) [21]							
Vacina	100	89	11	0	5	0	6
Controle	50	46	4	0	2	0	2
Sabchareon et al. (2012) [22]							
Vacina	2,666	2552	117	6	73	0	32
Controle	1,333	1276	57	8	28	6	14
Villar et al. (2013) [23]							
Vacina	401	364	37	1	23	0	12
Controle	199	180	19	3	8	0	8
Leo et al. (2012) [24]							
Vacina	898	835	63	14	31	3	12
Controle	300	276	24	6	10	1	6
Tran et al. (2012) [25]							
Vacina	120	114	6	NR	NR	NR	NR
Controle	60	58	2	0	2	0	0
Lanata et al. (2012) [26]							
Vacina	200	186	14	0	14	0	0
Controle	100	90	10	0	7	0	1
Amar-Singh et al. (2013) [27]							
Vacina	199	196	3	1	0	0	1
Controle	51	50	1	0	0	1	0
Capeding et al. (2014) [28]							
Vacina	6,851	6797	54	5	40	4	5

Controle	3,424	3397	27	1	23	1	2
Villar et al. (2015) [29]							
Vacina	12,574	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Controle	6,261	NR	NR	NR	NR	NR	NR

* Este estudo não indica detalhes sobre os participantes de descontinuação. No entanto , demonstrou que mais de 95 % (CYD - TDV : 12574 ; controle: 6261) dos participantes em cada grupo recebeu três injeções , e de 90 % em cada grupo foram incluídos na análise de eficácia por protocolo .

AE: Evento adverso ; NR : Não reportado ; SAE : Eventos Adversos Graves

TABELA S2
Estratificação dos resultados a partir da região geográfica da realização do estudo

Desfechos	Estudos	LATIN AMERICA		Estudos	ASIA-PACIFIC	
		Risco Relativo (95%CI)	Heterogeneidade (I ² ; p-value)		Risco Relativo (IC 95%)	Heterogeneidade (I ² ; p-value)
Imunogenicidade Criança/Adolescente (GMT)						
DENV-1	21, 23, 26	0.26 (0.09, 0.43)	29%; 0.25	24, 27	0.59 (0.40; 0.78)	0%; 0.41
DENV-2	21, 23, 26	0.62 (0.31, 0.93)	77%; 0.01	24, 27	0.64 (0.45; 0.83)	0%; 0.73
DENV-3	21, 23, 26	0.62 (0.46, 0.78)	20%; 0.25	24, 27	0.76 (0.57; 0.95)	0%; 0.45
DENV-4	21, 23, 26	0.86 (0.70, 1.03)	21%; 0.28	24, 27	0.80 (0.61; 1.0)	0%; 0.90
Global	21, 23, 26	0.59 [0.43, 0.74]	79%; 0.00001	24, 27	0.70 [0.60, 0.79]	0%; 0.76
Eficácia – Intenção de tratar						
DENV-1	28	0.45 (0.34, 0.59)	-	22, 27	0.44 (0.35, 0.56)	0%; 0.69
DENV-2	28	0.50 (0.37, 0.67)	-	22, 27	0.76 (0.52, 1.11)	48%; 0.17
DENV-3	28	0.26 (0.19, 0.36)	-	22, 27	0.31 (0.19, 0.50)	6%; 0.30
DENV-4	28	0.19 (0.13, 0.29)	-	22, 27	0.27 (0.18, 0.39)	0%; 0.36
Global	28	0.35 (0.30, 0.41)	80%; 0.0004	22, 27	0.52 (0.36, 0.75)	74%; 0.05
Eficácia – Protocolo						
DENV-1	29	0.50 (0.35, 0.70)		22, 28	0.49 [0.34, 0.70]	0%; 0.81
DENV-2	29	0.58 (0.40, 0.84)		22, 28	0.74 [0.51, 1.08]	0%; 0.39
DENV-3	29	0.26 (0.18, 0.38)		22, 28	0.22 [0.11, 0.44]	0%; 0.91
DENV-4	29	0.22 (0.13, 0.39)		22, 28	0.23 [0.13, 0.41]	0%; 0.32
Global	29	0.39 (0.32, 0.48)	73%; 0.006	22, 28	0.53 [0.34, 0.84]	70%; 0.07
Segurança						
Dor	21,23,26	0.57 (0.32, 1.02)	89%; 0.0001	24,25,27	0.91 (0.62, 1.33)	70%; 0.03
Eritema	21,23,26	0.39 (0.18, 0.86)	38%; 0.20	24,25,27	0.66 (0.39, 1.14)	77%; 0.01
Inchaço	21,23,26	0.36 (0.15, 0.86)	42%; 0.18	24, 25,27	0.31 (0.10, 0.92)	83%; 0.003
Febre	21, 23, 26	0.91 (0.54, 1.55)	57%; 0.10	24, 25	1.67 (1.22, 2.29)	0%; 0.79
Mal-Estar	21, 23, 26	1.03 (0.76, 1.39)	39%; 0.20	24, 25, 27	1.35 (1.02, 1.80)	51%; 0.13
Dor de Cabeça	21, 23, 26, 27	0.89 (0.65, 1.22)	64%; 0.06	24, 25, 27	1.40 (1.02, 1.92)	62%; 0.07
Mialgia	21, 23, 26	0.69 (0.49, 0.98)	57%; 0.10	24, 25	1.13 (0.76, 1.67)	42%; 0.19
Astenia	21, 26, 23	0.96 (0.55, 1.69)	67%; 0.05	24, 25	1.97 (0.51, 7.66)	73%; 0.05
Eventos Adversos Graves	21, 23, 26, 28, 29	0.59 (0.27, 1.33)	63%; 0.05	22, 24, 25, 27, 28	0.81 (0.70, 0.94)	0%; 0.55

Referências

- [1] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 25, 504–507 (2013).
- [2] Brady OJ, Gething PW, Bhatt S et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1760 (2012).
- [3] Thoisy B, Lacoste V, Germain A et al. Dengue infection in neotropical forest mammals. *Vector-Borne Zoonotic. Dis.* 9, 157–169 (2009).
- [4] Simmons CP, Farrar JJ, Chau NV, Wills B. Current concepts dengue. *N. Engl. J. Med.* 366, 1423–1432 (2012).
- [5] Godoi IP, Taranto MFR, Lima WG et al. NS2B-NS3pro as a molecular target drugs development against dengue. *Biochem. Biotech. Rep.* 2, 16–30 (2004).
- [6] Costa VG, Marques-Silva AG, Floriano VG, Moreli ML. Safety, immunogenicity and efficacy of a recombinant tetravalent dengue vaccine: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 32, 4885–4892 (2014).
- [7] Tomlinson SM, Malmstrom RD, Watowich SJ. New approaches to structure-based discovery of dengue protease inhibitors. *Infect. Disord. Drug Targets* 9, 1–17 (2009).
- [8] Forshey BM, Stoddard ST, Halsey ES. Direct feeding on dengue patients yields new insights into human to mosquito dengue virus transmission. *Future Virol.* 8, 1145–1149 (2013).
- [9] Yacoub S, Mongkolsapaya J, Sreaton G. Recent advances in understanding dengue. *F1000Research* 78, 1–10 (2016).
- [10] Reiter P. *Aedes albopictus* and the world trade in used tires, 1988–1995: the shape of things to come? *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 14, 83–94 (1998).
- [11] Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect. Dis.* 16, 935–941 (2016).
- [12] Constenia D, Garcia C, Lefcourt N. Assessing the economics of dengue: results from a systematic review of the literature and expert survey. *Pharmacoeconomics* 33, 1107–1135 (2015).
- [13] Webster DP, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards a dengue vaccine. *Lancet Infect. Dis.* 9, 678–687 (2009).
- [14] Durbin AP, Whitehead SS. Next-generation dengue vaccines: novel strategies currently under development. *Viruses* 3, 800–814 (2011).
- [15] Coulange BH, Benabdelmoumen G, Gergely A et al. Long term persistence of yellow fever neutralising antibodies in elderly persons. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 104, 260–265 (2011).
- [16] Kumar R, Tripathi P, Rizvi A. Effectiveness of one dose of SA 14–14–2 vaccine against Japanese encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 360, 1465–1466 (2009).

- [17] Del Angel RM, Reyes-del VJ. Dengue vaccines: strongly sought but not a reality just yet. *PLoS Pathog.* 9, e1003551 (2013).
- [18] Torresi J, Tapia-Conyer R, Margolis H. Preparing for dengue vaccine introduction: recommendations from the 1st dengue v2V international meeting. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2261 (2013).
- [19] Züst R, Dong H, Li XF et al. Rational design of a live attenuated dengue vaccine: 2-O-methyltransferase mutants are highly attenuated and immunogenic in mice and macaques. *PLoS Pathog.* 9, e1003521 (2013).
- [20] Huang CY, Kinney RM, Livengood JA et al. Genetic and phenotypic characterization of manufacturing seeds for a tetravalent dengue vaccine (DENVax). *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2243 (2013).
- [21] Zhao H, Jiang T, Zhou XZ et al. Induction of neutralizing antibodies against four serotypes of dengue viruses by MixBiEDIII, a tetravalent dengue vaccine. *PLoS ONE* 9, e86573 (2014).
- [22] Dayan GH, Thakur M, Boaz M, Johnson C. Safety and immunogenicity of three tetravalent dengue vaccine formulations in healthy adults in the USA. *Vaccine* 31, 5047–5054 (2013).
- [23] Dayan GH, Garbes P, Noriega F et al. Immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine in children and adolescents ages 9–16 years in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 89, 1058–1065 (2013).
- [24] Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomized, controlled Phase IIb trial. *Lancet* 380, 1559–1567 (2012).
- [25] Villar LA, Rivera-Medina DM, Arredondo-García JL et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tetravalent dengue vaccine in 9–16 year olds. A randomized, controlled, Phase II trial in Latin America. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32, 1102–1109 (2013).
- [26] Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 years-Phase II randomized controlled trial in Singapore. *Hum. Vaccines Immunother.* 8, 1259–1271 (2012).
- [27] Tran NH, Luong CQ, Vu TQH et al. Safety and immunogenicity of recombinant, live attenuated tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in healthy Vietnamese adults and children. *J. Vaccines Vaccin.* 3, 1–7 (2012).
- [28] Lanata CF, Andrade T, Gil AI et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2–11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: randomized, controlled, Phase II study in Piura, Peru. *Vaccine* 30, 5935–5941 (2012).
- [29] Amar-Singh HSS, Koh MT, Tan KK et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2–11 years in Malaysia: a randomized, placebo-controlled Phase III study. *Vaccine* 31, 5814–5821 (2013).

- [30] Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue in healthy children in Asia: a Phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 384, 1358–1365 (2014).
- [31] Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N. Engl. J. Med.* 372, 113–123 (2015).
- [32] Guy B, Saville M, Lang J et al. Development of Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Rev. Pan-Amaz. Saude.* 2, 51–64 (2011).
- [33] Collier GBA, Clements DE. Dengue vaccines: progress and challenges. *Curr. Opin. Immunol.* 23, 391–398 (2011).
- [34] Sanofi Pasteur. Dengvaxia®, world's first dengue vaccine, approved in Mexico. (2015). www.sanofipasteur.com/en/articles/dengvaxia-world-s-first-dengue-vaccine-approved-in-mexico.aspx.
- [35] Sanofi Pasteur. Sanofi Pasteur's dengue vaccine approved in the Philippines. (2015). www.sanofipasteur.com/en/articles/sanofi-pasteur-dengue-vaccine-approved-in-the-philippines.aspx.
- [36] Sanofi Pasteur. Dengvaxia® first dengue vaccine approved in Brazil. (2015). www.sanofipasteur.com/en/articles/Dengvaxia-First-Dengue-Vaccine-Approved-in-Brazil.aspx.
- [37] Sanofi Pasteur. Sanofi Pasteur dengue vaccine approved in Costa Rica. (2016). www.sanofipasteur.ca/node/49001.
- [38] Sanofi Pasteur. First dengue vaccine approved in more than 10 countries. (2016). www.sanofipasteur.com/en/Documents/PDF/PR/20161004_First_Dengue_Vaccine_Approved_in_More_than_10_Countries_EN.pdf.
- [39] Dengue Vaccine Initiative. Dengue vaccine initiative statement on SAGE dengue vaccine recommendations. (2016). www.denguevaccines.org/sites/default/files/DVI%20Statement%20-%20SAGE%20Recommendations%20Dengue%20Vaccines%20April%202016_0.pdf.
- [40] European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products – Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived Therapeutic proteins. 2007. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
- [41] WHO. Background paper on dengue vaccines. (2016). www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf.
- [42] WHO. Dengue Vaccine: WHO position paper – July 2016. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 30, 91, 349–364 (2016). www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1.
- [43] Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR et al. Efficacy and long-term safety of dengue vaccine in regions of endemic disease. *N. Engl. J. Med.* 13, 1195–1206 (2015).

- [44] Flashe S, Jit M, Rodrigues-Barraquer et al. Comparative modelling of dengue vaccine public health impact (CMDVI). (2016). www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/2_CMDVI_Report_FINAL.pdf.
- [45] Ferguson NM, Rodríguez-Barraquer I, Dorigatti I. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: modeling optimal deployment. *Science* 353(6303), 1033–1036 (2016).
- [46] Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, (2011). www.cochrane-handbook.org.
- [47] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 7, 1–97 (2009).
- [48] Mansfield KL, Horton DL, Johnson N et al. Flavivirus-induced antibody cross-reactivity. *J. Gen. Virol.* 92, 2821–2829 (2011).
- [49] Deeks JJ, Higgins J, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, (2011). www.cochrane-handbook.org.
- [50] Higgins JPT, Altman AD, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, (2011). www.cochrane-handbook.org.
- [51] Buddhari D, Aldstadt J, Endy TP et al. Dengue virus neutralizing antibody levels associated with protection from infection in Thai cluster studies Darunee Buddhari. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, e3230 (2014).
- [52] Guntur F, Thiam-Seng Ng, Victor AK et al. Structural changes in dengue virus when exposed to a temperature of 37°C. *J. Virol.* 13, 7585–7592 (2013).
- [53] Guntur F, Kristie DI, Thiam-Seng Ng et al. Cryo-EM structure of an antibody that neutralizes dengue virus type 2 by locking E protein dimers. *Science* 6243, 88–90 (2015).
- [54] Guy B, Jackson N. Dengue vaccine: hypotheses to understand CYD-TDV induced protection. *J. Vector Borne Dis.* 14, 45–54 (2016).
- [55] WHO. Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas – immunization, vaccines and biologicals. (2008). http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.12_eng.pdf.
- [56] US FDA. Office of Vaccines Research and Review Center for Biologics Evaluation and Research. Use of Immunogenicity Data to Assess Vaccine Effectiveness. (2013). www.google.com.br?url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=w.
- [57] European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products - Note for Guidance on the Clinical Evaluation of Vaccines. (2005). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/.

- [58] Roland D, Bisserbe N. Mexico approves Sanofi's dengue vaccine but pricing questions remain. *The Wall Street Journal*. (2015). www.wsj.com/articles/mexico-approves-sanofis-dengue-
- [59] Leder K, Torresi J, Libman MD. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *Ann. Intern. Med.* 19, 456–468 (2013).
- [60] Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y et al. Dengue Sentinel traveler surveillance: monthly and yearly notification trends among Japanese travelers, 2006–2014. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, 1–14 (2016).
- [61] Gailhardou S, Skipetrova A, Dayan GH. Safety overview of a recombinant live-attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of data from 18 clinical trials. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, 1–25 (2015).
- [62] Vaccine market by technology & types, various classes & indications – global forecasts to 2022. Research and Markets. (2013). www.researchandmarkets.com/research/x5nr7d/vaccine_market_by.
- [63] Jadhav S, Gautam M, Gairola S. Role of vaccine manufacturers in developing countries towards global healthcare by providing quality vaccines at affordable prices. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, 37–44 (2014).
- [64] Dengue Vaccine Initiative. Planning for the introduction of dengue vaccines. (2011). www.denguevaccines.org/sites/default/files/ADPB-Brazil_11-Short.pdf.
- [65] Secretaria de Saúde do Paraná. Manual de Normas e Procedimentos para vacinação – Dengue. (2016). www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/VacinaDENGUE_protocolo.pdf.
- [66] O DIÁRIO. Maringa vacinou 190 mil contra Dengue. <http://maringa.odiario.com/parana/2016/09/parana-vacinou-190-mil-contr-a-dengue/2247982/>.
- [67] Brasil. Câmara de Regulação de Preços (CMED). (2016). http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2016-10-20.pdf/20b61fe1-f8a9-41ae-a55d-cb8613953dd8.
- [68] BRASIL. Anvisa autoriza Instituto Butantan a iniciar Ensaio Clínico fase 3 da vacina contra dengue. (2015). <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2015/anvisa+autoriza+instituto+butantan+a+iniciar+ensaio+clinico+fase+3+da+vacina+contra+dengue>.
- [69] Bero L, Oostvogel F, Bachetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drugs comparisons: why some stations appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 4(6), e184 (2007).
- [70] Lexchini J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 1167(326), 1167–1170 (2003)./

Artigo 2 – Disposição a pagar do consumidor por vacina contra Dengue (CYD-TDV, Dengvaxia[®]) no Brasil; Implicações para futuras considerações sobre preços²

GODÓI IP^{1,2}, SANTOS AS¹, BRANDÃO CMR¹, REIS EA³, LEMOS LLP^{1,2}, ALVARES J^{1,2}, ACURCIO FA^{1,2}, GODMAN B^{4,5}, GUERRA JUNIOR AA^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde (CCATES/UFMG), sala 1042, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

³ Department of Statistics – Exact Sciences Institute – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha – CEP 31.270-901 – Belo Horizonte, Brazil.

⁴Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK.

⁵Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, KarolinskaInstitutet, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86, Stockholm, Sweden.

Autor para Correspondência:

Isabella Piassi Godói. Doutoranda em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Email: isabellapiassi@gmail.com. Tel: +55 31 986981447

Conflitos de interesse

Os autores declaram não existir conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados desta investigação.

²Este artigo foi aceito para publicação no periódico *Frontiers in Pharmacology* conforme versão em inglês no apêndice (E) deste volume.

RESUMO

Introdução e Objetivo: O vírus da dengue é um grave problema de saúde com estimativa de 3,97 bilhões de pessoas em risco de infecção em todo o mundo. Em dezembro de 2015, a primeira vacina (CYD-TDV) para prevenção da dengue foi aprovada no Brasil, desenvolvida pela Sanofi Pasteur. No entanto, dado que a vacina será potencialmente paga pelo sistema público de saúde, torna-se importante a informação sobre a disposição dos consumidores em pagar pela dengue vacina no país, bem como discussões relacionadas à possível inclusão desta vacina no sistema público de saúde. Esse foi o objetivo desta pesquisa. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com residentes da região da Grande Belo Horizonte, Minas Gerais, sobre sua disposição de pagar pela vacina CYD-TDV. **Resultados:** 507 indivíduos foram entrevistados. Estas eram em sua maioria do sexo feminino (62,4%) ensino médio completo (62,17%), estavam trabalhando (74,4%), possuíam plano de saúde privado (64,5%) e não tiveram dengue (67,4%). O valor mediano máximo dos consumidores referente a disposição a pagar pela vacina CYD-TDV foi de US\$ 33.61 (120.00BRL) para o esquema completo de vacinação, e US\$ 11,20 (40,00BRL) por dose. Considerando o preço determinado pela Câmara Reguladora do mercado de produtos farmacêuticos para a comercialização de Dengvaxia® para três doses, apenas 17% da população expressou disposição para pagar para esta vacina. **Conclusão:** O Brasil é atualmente um dos maiores mercados para vacina contra dengue e preço estabelecido é uma questão fundamental. Acreditamos que o fabricante deve avaliar a possibilidade de preços mais baixos para atingir um público maior entre a população brasileira.

Palavras-chave: Dengue, disposição a pagar, vacina, consumidor, Brasil.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose transmitida aos seres humanos pela picada do mosquito do gênero *Aedes*, especialmente, *Aedes aegypti*. Estima-se que 390 milhões de infecções ocorram anualmente em todo o mundo (Gubler, 2011; Bhattetal., 2013), com o número de casos de dengue aumentando em frequência e região geográfica (Guzman *et al.*, 2010; Brady *et al.*, 2012; Simmons *et al.*, 2012; Bhatt *et al.*, 2013). Baseado em modelagem matemática, o modelo anual a incidência tem sido estimada em, aproximadamente, 50 a 100 milhões casos sintomáticos a cada ano (Beatty *et al.*, 2011; Bhatt *et al.*, 2013). Este flavivirus representa um importante impacto social e econômico em países tropicais e tropicais e, atualmente, estima-se que, aproximadamente, US\$ 5 milhões são gastos anualmente em hospitalizações relacionadas a todo o mundo (Suaya *et al.*, 2009).

A dengue é endêmica no Brasil, com um aumento da incidência nos últimos anos (Brasil, 2011, 2013, 2016). Em 2015, foram registrados 1.587.080 casos prováveis de dengue, 839 mortes e uma incidência de 782,6cases/100.000 habitantes. No Estado de Minas Gerais, há uma grande incidência de 879,8 casos/100.000 habitantes e 67 mortes (Brasil, 2016). A partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) demonstrou-se a ocorrência de 2.320.956 e 4.406.767 casos associados ao Estado de Minas Gerais e Brasil, respectivamente, entre 2010-2014 (Brasil, 2014a). Em 2014, mais de 150 milhões de casos (US\$ 42,016 milhões) foram gastos em vigilância, prevenção e controle do dengue e chikungunya vírus no Brasil (Brasil, 2014b).

Até o momento, não há licenciado um tratamento específico para dengue e o desenvolvimento de vacinas eficaz contra os quatro sorotipos de DENV considerada uma importante estratégia para o controle deste flavivirus e que pode contribuir significativamente para a redução da carga da doença (Websteretal., 2009; Durbinand & Whitehead, 2011; McArthur *et al.*, 2013). Estratégias comumente aplicadas para ajudar no controle da dengue incluem o combate ao vetor com a utilização de larvicidas no criadouros dos mosquitos, intervenções de manejo ambiental como esvaziamento e limpeza de reservatórios de águas residuais em potenciais criadouros para o vetor, bem como proteção pessoal e residencial, incluindo inseticidas (Brasil, 2002; World Health Organization [WHO], 2016).

Recentemente, a vacina tetravalente quimérica CYD-TDV Sanofi Pasteur foi aprovada para a prevenção de dengue em países endêmicos, incluindo o México, as Filipinas, o El Salvador,

Costa Rica, Paraguai e Brasil (Brasil, 2015a, b; Dengue Vaccine Initiative [DVI], 2015; Roland & Bisserbe, 2015). Os piores resultados em indivíduos com menos de 9 anos de idade (Hadinegoro *et al.*, 2015) fez com que a vacina fosse indicada para a população com idade igual ou superior a 9 anos. A partir dos resultados indicam a vacina para indivíduos indivíduos de 9 a 45 anos (por exemplo, Brasil) ou 9 a 60 anos de idade (por exemplo, Paraguai), dependendo do licença (World Health Organization [WHO], 2016).

CYD-TDV foi avaliada durante a fase vigilância (25 meses de inscrição) para CYD14 (Capeding *et al.*, 2014) e CYD15 (Villar *et al.*, 2015). A partir da análise de protocolo, a eficácia da vacinação em relação ao vírus foi de 56,5% (IC95%; 43,8% -66,4%) para CYD14, avaliadas na Ásia e CYD15 com 60,8% (IC 95%; 52% -68%) avaliados em ensaios clínicos realizados na América Latina, incluindo Brasil. Sanofi Pasteur recomenda a administração de três doses em intervalo para cada de seis meses (World Health Organization [WHO], 2016). No entanto, a duração referente à proteção da vacina ainda é desconhecido (Hadinegoro *et al.*, 2015; World Health Organização [WHO], 2016).

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é responsável por avaliar e estabelecer os preços dos medicamentos para a comercialização no Brasil a partir da Resolução n° 2 de 5 de Março de 2004, no qual utiliza os preços para dos medicamentos em outros países, incluindo a Austrália, Canadá e Estados Unidos (Brasil, 2004). A partir do preço estabelecido pela CMED, as empresas farmacêuticas podem tentar a incorporação de seus produtos pelo Sistema Público de Saúde (SUS) a partir de um processo de submissão para a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC) (Brasil, 2008). Nesse contexto, os países endêmicos incluindo o Brasil, necessitam tomar importantes decisões quanto possível a incorporação desta vacina no seu sistema público dentro de um contexto de orçamentos limitados. Neste cenário, avaliações farmacoeconômicas dentre elas disposição a pagar e análise de custo efetividade são importantes para a tomada de decisão (Palanca-Tan, 2008; Lee *et al.*, 2015).

A disposição a pagar (*Willingness to pay* - WTP) é uma estratégia metodológica relevante para estimar o valor máximo que um indivíduo está disposto para alocar a programas, serviços e tecnologias de saúde. É usualmente aplicada uma análise de benefícios e avaliação tecnológica (Haaband McConnell, 2002). A falta de estudos disponíveis de disposição a pagar do consumidor brasileiro para a dengue vacina, e a possível vacinação com CYD-TDV no país, o impacto potencial do orçamento e a situação atual da economia tonam-se uma

preocupação. Este estudo procurou estimar a disposição a pagar dos consumidores brasileiros por essa vacina, a fim de contribuir para o debate e análises farmacoeconômicas focando na demanda e nos preços potenciais para o tratamento de dengue no Brasil.

MÉTODOS

Este estudo estimou a disposição a pagar do consumidor brasileiro pela vacina CYD-TDV para prevenção da dengue através de análise de valoração contingente, que possibilita avaliação do valor monetário que um indivíduo está disposto a pagar para adquirir um determinado produto ou serviço usando questionários com perguntas. Os respondentes não tinham a doença no momento da entrevista, mas eles poderiam ter tido ou não dengue no passado (Haab & Mcconnell, 2002).

Desenho e local do estudo

A pesquisa foi realizada na região metropolitana de Belo Horizonte, capital do Estado de Minas Gerais, o segundo estado mais populoso no Brasil. O estado de Minas Gerais tem 21.013.869 habitantes com 2.375.151 habitantes atualmente registrados na região metropolitana de Belo Horizonte. Adicionalmente, Belo Horizonte e o Brasil apresenta, respectivamente, uma média de Índice de Desenvolvimento Humano de 0,810 e 0,737 em 2010 (Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, 2016).

O estado de Minas Gerais é semelhante ao do Brasil considerando alguns aspectos, incluindo a média em *per capita* e sócio demográfica. A média *per capita* foi de US\$ 315.97 (1128.00BRL) para o Brasil e US\$ 311.76 (1113.00BRL) por mês para Minas Gerais em 2015 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE], 2014; Agência Brasil, 2016). Adicionalmente, dos 26 estados do país, Minas Gerais tem um sexto das cidades brasileiras e representa um relevante contexto epidemiológico dos flavivírus (Brasil, 2014a, 2016). Além disso, em 2011, Minas Gerais foi o Estado com o maior n° de casos de dengue no país (Brasil, 2014a).

Os participantes foram entrevistados utilizando um questionário desenvolvido pela equipe de pesquisadores a partir da revisão da literatura (Haab & Mcconnell, 2002; Palanca-Tan, 2008; Lee *et al.*, 2015). A pesquisa foi realizada em maio de 2016 e os entrevistadores foram realizado por alunos de graduação e de graduação em Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, previamente treinados para realizar as entrevistas.

Instrumento de coleta de dados

A técnica para mensurar a disposição a pagar consiste na aplicação de questionário, com apresentação prévia ao respondente das características da doença e da intervenção necessárias à tomada de decisões, bem como as condições e importantes aspectos do contexto clínico da doença. Para a implementação desta técnica, é essencial que todos os participantes recebam a mesma informação. Com isso, foi realizado um intensivo treinamento dos entrevistadores (Haab & McConnell, 2002).

O questionário foi dividido em cinco seções: (1) Perguntas entender o que os participantes sabiam sobre o dengue; (2) Informações sobre doença, intervenção e alternativas para prevenção de doenças; (3) Questões para avaliar o entendimento da informação fornecida e (4) Escolha discreta (*Discrete Choice*), Jogo de perguntas (*Bidding game*) e Questões Abertas (*Open-Ended*) (Haab & McConnell, 2002). Seção 5 consistiu em um questionário socioeconômico. As perguntas da seção (4) incluiu se os indivíduos pagariam US\$ 54.05 (180,00BRL) para as três doses de CYD-TDV, bem como questões a fim de estimar o intervalo de valores que os entrevistados responderiam pela tecnologia.

US\$ 54.05 para três doses de CYD-TDV para a técnica de escolha discreta foi estabelecida com base no preço máximo para consumidor da vacina da febre amarela US\$ 19.50 (64,92BRL) (Laboratório Fiocruz), estabelecido pela CMED em 20 Julho de 2016 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA], 2016).

Todas as questões relacionadas ao contexto da pesquisa e/ ou dificuldades de na conclusão da questão socioeconômica pelos entrevistadores. A informação sobre a eficácia proteção da vacina (60%), bem como os possíveis eventos adversos locais (por exemplo, inchaço no local da aplicação e dor) e sistêmica (por exemplo, febre, mialgia, astenia e cefaléia) foram incluídos no estágio inicial da entrevista. Além disso, utilizou-se a apresentação de uma ilustração para exemplificar e facilitar a compreensão do percentual de proteção da vacina.

Critérios de seleção e coleta de dados

Seleção dos entrevistados foi aleatória. Indivíduos advindos de áreas de grande circulação como parques, mercados e feiras na região metropolitana Belo Horizonte foram convidados a participar e, se concordassem, responderiam o questionário no mesmo local. Considerando o

cenário de maior incerteza que é de 50% dos entrevistados concordando em pagar o valor de US\$ 54,05 (180,00BRL), com 0,05 significância, calculou-se um mínimo de 400 entrevistados a serem necessários nesta pesquisa.

Indivíduos poderiam ou não ter histórico de dengue, mas no momento da entrevista não poderiam ter sintomas ou um diagnóstico da doença. Para serem selecionados, os indivíduos devem ter declarado renda. Indivíduos menores de 18 anos e os que não apresentavam renda foram excluídos. Além disso, os participantes que mostraram-se disposto a pagar mais que o dobro do valor de suas declarada por mês e indivíduo não utilizaria a vacina nem de graça foram excluídas da análise em consonância com publicações anteriores (Lee *et al.*, 2015).

Análise dos dados

A disposição de pagar para a vacina contra a dengue foi estimada a partir do valor máximo mediano declarado pelos indivíduos que estavam dispostos a pagar qualquer quantia maior ou igual a zero. A mediana entre os grupos definidos pelas covariáveis foi comparada usando o teste de Mann-Whitney (dois grupos) ou Kruskal-Wallis teste (três ou mais grupos). O nível de significância foi de 5%. Todos variáveis socioeconômicas foram avaliadas e a relação com o valor máximo da disposição a pagar pela CYD-TDV, tal como educação e renda foram incluídos. Para avaliar a variação salarial foi estratificado em “<3”, “3–10” e “> 10” vezes o salário mínimo, a fim de medir a percentagem de indivíduos para cada intervalo.

Além disso, avaliou-se a frequência dos participantes que têm ou não seguro de saúde privado. De acordo com a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no Brasil, que regulamenta os seguros de saúde privado, em Minas Gerais a cobertura de seguro saúde privado acometeu entre 20 e 30%, com 5.467.559 beneficiados no Estado em 2014. A tendência no Brasil foi de 25,2% da população (48.824.150 pessoas) em março de 2016 (Agência Nacional de Saúde Suplementar [ANS], 2016a, b).

Adicionalmente, avaliou-se a relação de disposição a pagar de indivíduos que tiveram ou não a doença. A análise estatística foi realizada usando Microsoft Excel 2007, R (R CoreTeam, 2014) e Minitab17. Para fins de comparação, adotamos o valor de conversão estabelecido pelo Banco Mundial Paridades de Poder de Compra (PPPs) (2015: 1US \$ 1D3.330BRL).

Considerações éticas

Os autores declaram não ter conflitos de interesse que poderiam influenciar os resultados. Todas as entrevistas foram realizadas após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos entrevistados e pesquisadores. Todos os entrevistadores assinaram o Termo de Confidencialidade previamente à realização das entrevistas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o registro CAAE 57219816.0.0000.5149.

RESULTADOS

Características da população

Foram conduzidas 507 entrevistas com indivíduos entre 18 e 84 anos que concordaram em participar e responder questionário. A média de idade dos entrevistados foi $34,6 \pm 12,8$ anos, 37,6% eram do sexo masculino, 74,4% trabalhavam no momento da entrevista, e 37,8% tinham concluído o ensino superior (Tabela 1).

Os participantes que relataram história de dengue foram 32,6%, a utilização de serviço público de saúde foi relatada por 49,3%, e os entrevistados que relataram ter tido pelo menos um caso de dengue em seu domicílio foram de 43,8%. Em, aproximadamente, 70% dos entrevistados, a renda familiar foi abaixo de cinco salários mínimos (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos entrevistados

Variável	n	(%)**
Idade em anos [média (SD)]	34.6	12,5%
Homem	188	37,6%
Tem filho	197	38,9%
Nível Educacional		
Sem escolaridade	2	0,4%
Educação primária completa	46	9,3%
Ensino médio completo	261	52,5%
Ensino Superior completo ou mais	188	37,8%
Atualmente trabalhando	372	74,4%
Tem plano de saúde	318	64,5%
Histórico de Dengue	162	32,6%
Teve dengue e reportou utilizar somente o sistema público de saúde	68	49,3%
Teve dengue e reportou ter utilizado someplano de saúde	54	39,1%
Teve dengue e reportou ter utilizado os dois tipos de serviços de saúde	16	11,6%
Reportou que outro indivíduos do domicílio teve dengue	212	43,8%
Renda familiar (numero de salário mínimo)*		
<1		8,5%
1-2		15,4%
2-3		15,2%
3-5		20,7%
5-10		22,5%
10-20		7,9%
>20		1,2%

Notas: * 8,6% dos entrevistados se recusaram a responder sobre a renda familiar. ** O valor da diferença para atingir 100% em todas as questões, deve-se a respostas como “não sei” e “não quero responder”.

Disposição de pagar pela vacina da dengue CYD-TDV

Dos 507 indivíduos, 7,3% disseram que não seriam vacinados mesmo que CYD-TDV não tivesse nenhum custo. As principais razões foram eficácia (37,8%) e segurança (40,5%). Adicionalmente, apenas três (8,1%) entrevistados afirmaram não utilizam nenhuma vacina e 59 (11,6%) disseram que usariam essa vacina apenas se fosse fornecida gratuitamente. Considerando esses critérios de exclusão, 464 os entrevistados foram elegíveis para a análise de disposição a pagar.

Entre esses 464 indivíduos, 37,9% eram homens, 88,8% tinham ensino médio completo ou mais, 39,2% tinham filhos, 73,7% estavam trabalhando no momento da entrevista, 62,1%

tinham plano de saúde e 31,7% já tinham tido dengue. Os participantes que relataram ter renda de até 10 salários mínimos foram de 83,4% (Figura 1).

Com a aplicação da técnica da escolha discreta, foi constatado que 44% dos participantes estavam dispostos a pagar US\$ 54.05 (180.00BRL) para o regime de três doses da vacina. Dos 190 entrevistados que tiveram filhos, 131 (68,9%) estavam dispostos a pagar US\$ 54.05 para a vacinação com CYD-TDV. Resultados da técnica do jogo de perguntas revelaram que, em geral, que a quantidade de entrevistados que estavam dispostos a pagar entre US\$ 27.03 (90,00BRL) a US\$ 108.11 (360,00BRL), representam 54,1% dos indivíduos envolvidos na entrevista. O mínimo e o máximo valor de disposição de pagar por três doses da vacina de CYD-TDV foi de 0,00 e 1.800,00BRL.

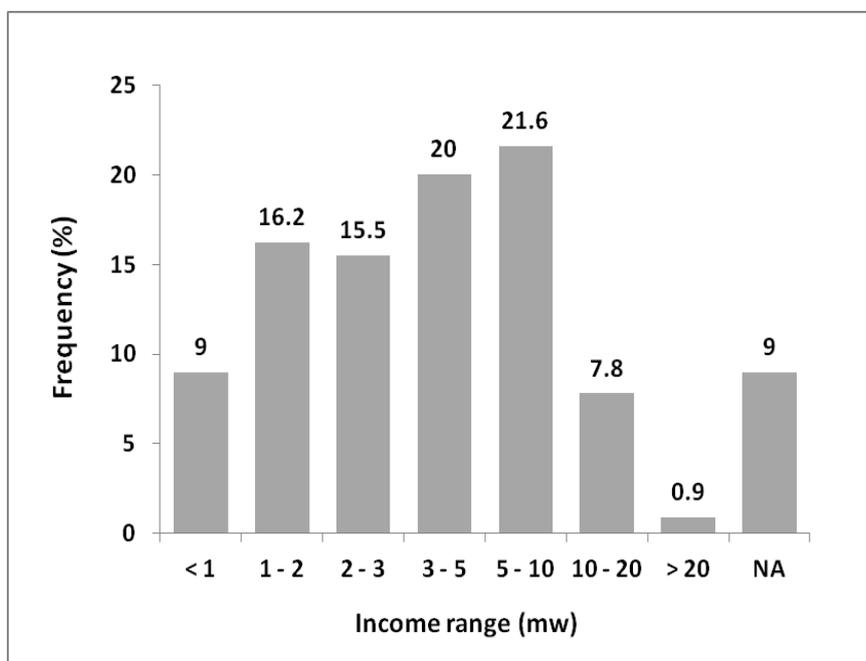


Figura 1: Renda familiar dos entrevistados incluídos na análise de disposição de pagar pela vacina contra a dengue (CYD-TDV)

Nota: *NA: não disponível - os requerentes que responderam, “não sabem e não quero salário ”; mw, salário mínimo.

A disposição de pagar pela vacina contra a dengue pelos consumidores brasileiros foi estimado pelo valor mediano de US\$ 36.04 (120,00BRL) para o regime de três doses ou US\$ 12.01 (40,00BRL) por dose. Isso significa que 50% dos indivíduos entrevistados relataram valores máximos de disposição para pagar igual ou menor de US\$ 36.04 (Figura 2).

A única variável correlacionada com a disposição de pagar com significância estatística ($p < 0,05$) foi a renda mensal ($p = 0.003$) quando estratificado como “<3”, “3–10” e “> 10”

vezes o mínimo salário mínimo, representando valores de renda familiar abaixo de US\$ 739.50 (2.640,00BRL) (30,8%), entre US\$ 792.79 (2.640BRL) e US\$ 2.642,64 (8.800,00BRL) (34,1%) e acima de US\$ 2.642.64 (6,9%), respectivamente, por mês. Os valores medianos de disposição para pagar por esses três grupos foram respectivamente de US\$ 30.03 (100.00BRL) e US \$ 54.05 (180.00BRL) pelo maior rendimento grupos (Figura 3). Como esperado, o aumento da renda familiar contribuiu para uma maior disposição para pagar, o que é lógico e previsto pela teoria publicada (Haab & Mcconnell, 2002).

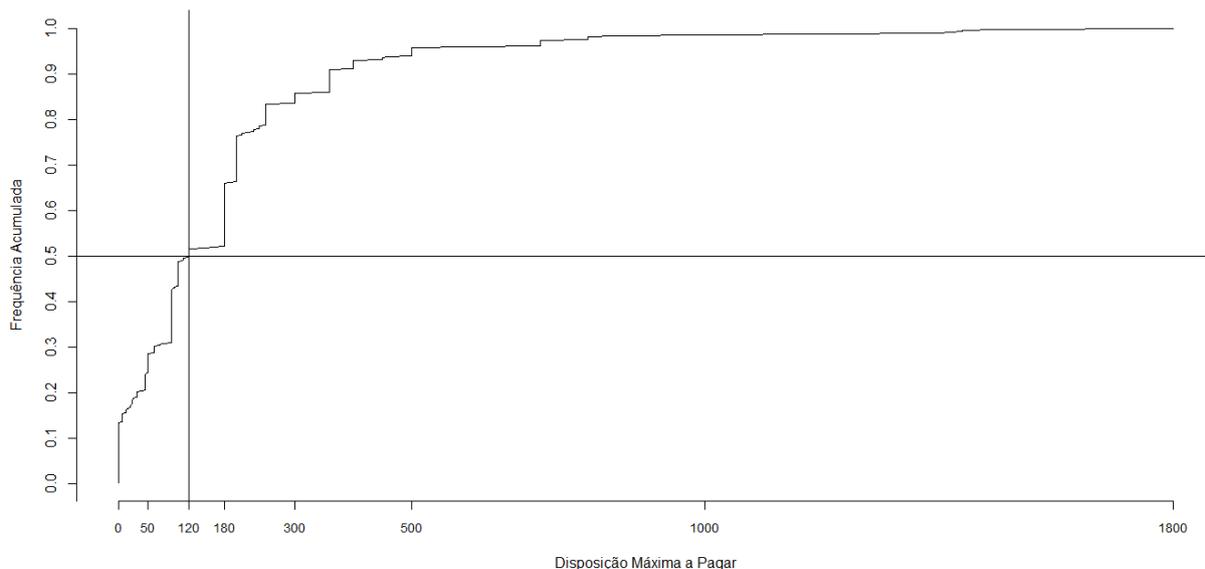


Figura 2 – Percentual acumulativo individual de disposição a pagar para a vacina CYD-TDV de acordo com os valores máximos reportados

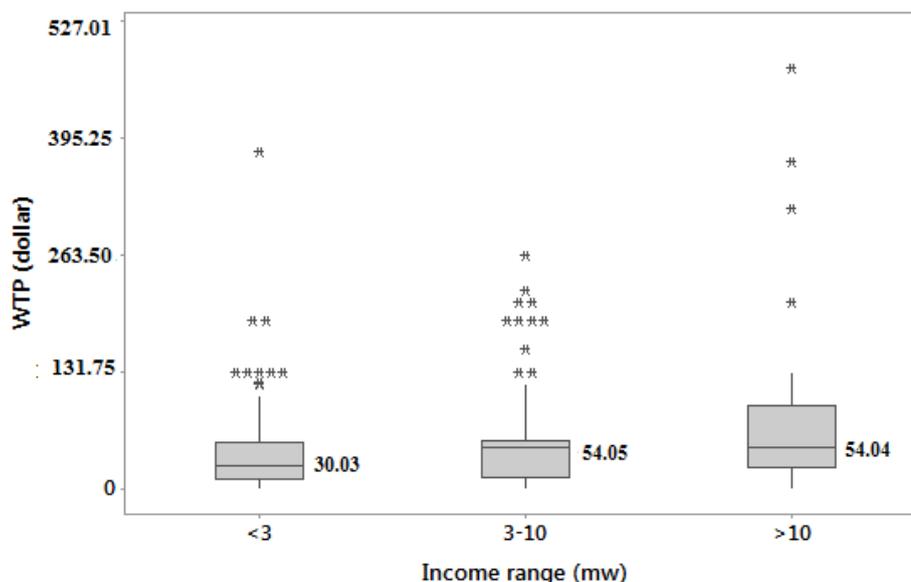


Figura 3 – Disposição a pagar do consumidor brasileiro pela renda domiciliar

DISCUSSÃO

Este estudo procurou estimar a disposição de pagar de consumidores brasileiros pela vacina contra a dengue recentemente licenciada no país, tendo a população do estudo semelhanças com o perfil da população brasileira. Dentre essas características incluem o maior percentagem de mulheres (51,4%), percentagem baixa de indivíduos que nunca estudamos (8,5%) e a percentagem de indivíduos com pelo menos 11 anos de escolaridade (41,8%) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE], 2014). A percentagem de famílias em nosso estudo com renda inferior a 5 vezes o mínimo salário foi de pouco menos de 70% (Tabela 1). Este valor estava abaixo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o perfil de família no contexto nacional, onde a percentagem foi de 87,9%. Isso pode ter contribuído para um maior valor mediano disposição de pagar pela vacina em comparação com a população (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE], 2014).

Neste estudo, a percentagem de entrevistados que relataram ter plano de saúde foi de 64,5% (Agência Nacional de Saúde Suplementar [ANS], 2016b). O mercado privado brasileiro para seguro de saúde é estritamente regulado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar. Plano de saúde privado pode ser adquirido individualmente ou obtido a partir de um emprego, dependendo do empregador. Os brasileiros que decidem adquirir um plano de saúde ainda pode acessar a saúde pública serviços se desejarem ou necessitarem. O sistema público de saúde brasileiro, denominado SUS, foi criado em 1988 por constituição para garantir o acesso aos cuidados de saúde a toda a população. O sistema público mantém centros primários e ambulatoriais, hospitais, laboratórios de diagnóstico e deve fornecer acesso produtos farmacêuticos, incluindo vacinas (Rizzotto & Campos, 2016).

O valor mediano de disposição a pagar pela vacina CYD-TDV foi de R\$120,00 (R\$40,00/dose) para o esquema de três doses para obtenção de eficácia média de 60%. No Brasil, as discussões sobre a precificação da vacina estão ainda em curso pela Agência Nacional de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e até agora esta vacina não está disponível para os consumidores. O valor da mediana é usualmente utilizado na avaliação de disposição a pagar (PALANCA-TAM, 2008; HADISOEMATO *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2015), visto que a média é sensível a valores *outliers*, o que pode contribuir para uma percepção distoante do que a maior parcela dos indivíduos revelam realmente pagar. O valor mediano de R\$120,00 demonstra a quantidade que 50% dos entrevistados estariam

dispostos a pagar, não sendo a estimativa da quantidade média de pessoas dispostas a pagar pela vacina (BUCKLAND *et al.*, 1999). O valor de R\$180,00 aplicado a vacina CYD-TDV para o esquema de três doses pela avaliação advinda da técnica *Discrete Choice*, foi estabelecido com base no valor máximo aplicado ao consumidor da vacina da febre amarela, sendo uma dose o valor de R\$64,92 (Laboratório Fiocruz), estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de 20 de julho de 2016 (ANVISA, 2016).

Embora a disposição a pagar dos consumidores brasileiros demonstre ser baixa, R\$120,00 (US\$33.61/ 1USD = 3,57BRL - maio 2015), ao comparar este resultado com os encontrados em países endêmicos como Vietnã, Tailândia, Colômbia e Filipinas, verifica-se que a disposição a pagar do brasileiro é próxima ao observado nestes países. A utilização do valor estabelecida pelo Banco Mundial referente a conversão real/dólar americano para o período de maio de 2015 (15/05/2015), foi considerada mediante a proximidade do período da publicação do estudo que contemplou o maior n° de países (Tailândia, Vietnã e Colômbia) (LEE *et al.*, 2015), não tendo sido realizado ajuste temporal para outros estudos. A partir dos dados encontrados na literatura, verifica-se que o Brasil (R\$120,00/US\$33.61) apresentou disposição a pagar entre os valores encontrados para Vietnã (US\$26,13) e Filipinas (US\$60,00). Ressalta-se, que cada um dos estudos de disposição a pagar realizados consideraram diferentes cenários hipotéticos de vacinação e, em sua maioria, foram conduzidos em uma determinada região do país avaliado (PALANCA-TAM, 2008; HADISOEMATO *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2015).

O nosso estudo foi o único a considerar o cenário real de uma possível vacinação, mediante a utilização de informações clínicas de CYD-TDV advindas de ensaios clínicos de fase III (CAPEDING *et al.*, 2014; VILLAR *et al.*, 2015) e do acompanhamento por 25 meses de voluntários envolvidos nestes estudos (HADINEGORO *et al.*, 2015). Os demais estudos consideraram um cenário de vacinação hipotética com vacina 100% eficaz e segura, com proteção para 10 anos e para toda a vida, como verificado, respectivamente, nos realizados nas Filipinas (PALANCA-TAM, 2008) e Indonésia (HADISOEMATO *et al.*, 2013). O n° de doses verificado entre os estudos também foi variável, sendo dose única para o estudo conduzido nas Filipinas (PALANCA-TAM, 2008) e Indonésia (HADISOEMATO *et al.*, 2013) e três doses, também utilizado em nosso estudo, para Vietnã, Tailândia e Colômbia (LEE *et al.*, 2015). 7,3% dos entrevistados revelaram não utilizar a vacina mesmo se esta

fosse gratuita, sendo os motivos de eficácia e segurança os mais mencionados, também observados em estudo realizado no Vietnã, Tailândia e Colômbia (LEE *et al.*, 2015).

Mahoney et al. (2012) em estudo sobre os custos de produção de outra vacina contra a dengue, que está sendo desenvolvida pelo Instituto Butantan, descobriu que a uma escala de produção 15 bilhões de doses por ano, os intervalos devem custar em torno de US\$ 0.51 a US\$ 0.65 por frasco. Quando a quantidade produzida aumenta para 60 milhões de doses por ano, o custo de produção poderia cair para US\$ 0.20 por dose. Os autores demonstraram que as vacinas para encefalite e meningite tipo A estão disponíveis no desenvolvimento países a preços abaixo de US\$ 1.00 por dose. Isso representa valores mais baixos do que o oferecido pelo fabricante e estabelecido pela CMED.

O Brasil tem um programa abrangente de imunização com cobertura para um número apreciável de infecções. Acreditamos que os sistemas públicos de saúde devem avaliar cuidadosamente as vacinas para prevenção da dengue a partir de avaliações como a relação custo-eficácia em combinação com uma análise de impacto orçamental, bem como a eficácia desta nova vacina contra a dengue pode ser considerada insuficiente em comparação com outras vacinas para condições ou doenças semelhantes carga com preços sensivelmente mais baixos. Comparações com outros preços de vacinas e efetividade para doenças com ônus similar pode contribuir para decisões políticas sobre a possibilidade de incorporar essa tecnologia nos sistemas públicos de saúde preços aceitáveis e razoáveis, tendo em conta a atual situação econômica no Brasil e o desejo de continuar a oferecer de forma universal os cuidados de saúde. Essas discussões têm crescido nos últimos anos impulsionado pelo aumento dos preços de novos medicamentos, especialmente novos medicamentos para o cancro e para as doenças órfãs, apesar dos custos de pesquisa e produção estimada em US\$ 50 a 100 milhões por composto de alguns autores (Experts in Chronic Myeloid Leucemia, 2013; PhelanandCook, 2014; Godman et al., 2015; Howard et al., 2015; Tefferietal, 2015; Bruijn et al., 2016).

Em um estudo realizado no Brasil, Araújo et al. (2016) estimou o potencial impacto da vacinação contra a dengue. Em um cenário mais conservador, os autores estimaram uma redução de 22% em casos de dengue (vacinar rotineiramente até os 9 anos de idade e campanha de vacinação até aos 10 anos) e 81% no programa liberal cenário (rotina até 9 anos e campanha de vacinação até 40 anos) acima de 5 anos. Além disso, eles demonstraram que a vacinação reduziu 233.000 hospitalizações relacionados com a doença, durante o período

considerado. CYD-TDV foi recomendada para indivíduos entre 9 e 45 anos (Brasil, 2015a). No entanto, é importante avaliar o seu potencial impacto orçamentário. É relevante reforçar que todos os esforços e estratégias para controle e combate do vetor pelo governo e sociedade deverão continuar mesmo com a adoção de uma vacina com uma eficácia de 60% e, especialmente, devido a existência de outros arbovírus, como chikungunya e zika (Tilak *et al.*, 2016), com Zika foram verificadas epidemias de microcefalia no Brasil (Brasil, 2015b).

A avaliação contingente é a abordagem mais comumente utilizada para estimar o valor monetário para bens e serviços a partir de questões hipotéticas (Haab & McConnell, 2002; Palanca-Tan, 2008; Hadisoemarto *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2015). No entanto, algumas limitações dentre elas a dos entrevistados não terem um completo entendimento da situação ao qual são questionados (por exemplo, doença, gravidade e frequência dos sintomas) ou a possibilidade de simular um cenário muito diferente comparado com a situação real (por exemplo, eficácia da intervenção). A fim contornar essas limitações, o questionário utilizado deve incluir todas as informações relevantes e condições alternativas relacionadas ao serviço intervencionista (Boyle, 2003). Este estudo foi realizado com resultados de eficácia extraídos da análise de 27.355 indivíduos de 2 a 16 anos de idade (Hadinegoro *et al.*, 2015). Os resultados concederam a licença comercial para Dengvaxia[®] para crianças, bem como adultos no Brasil e em outros países (Godói *et al.*, 2016). Os resultados de eficácia de mundo real desta vacina no momento são inexistentes, o que pode superestimar o valor da WTP (se a eficácia for menor), ou subestimar o valor (se a eficácia for maior – em geral mais improvável). Além disso, a disposição dos respondentes de pagar foram restringidos com os atributos e níveis apresentado neste estudo. Por fim, a amostra aleatória pode não ser totalmente generalizável para a população do Brasil um todo. No entanto, apesar dessas limitações, acreditamos que descobertas fornecem orientação às autoridades brasileiras e os fabricantes da vacina sobre preços potenciais e estratégias de reembolso.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações quanto às diferenças de renda entre cidadãos em Minas Gerais e no Brasil como um todo, bem limitações com o método de amostragem, acreditamos que este estudo fornece informações importantes sobre a quantidade de consumidores disposto a pagar pela vacina CYD-TDV aprovada no Brasil para evitar o risco de ser infectado. A partir do preço determinado pela CMED para comercialização de Dengvaxia[®] (MinasGerais), ou seja,

US \$ 113,13 para três doses, apenas 17% dos participantes envolvidos neste estudo estavam dispostos a pagar por esta vacina, e isso de uma base mais alta do que o Brasil como um todo.

A partir do cenário de restrição de recursos no Brasil, acreditamos que com base nos resultados de nosso estudo, os fabricantes possam querer reconsiderar sua estratégia de preços. Isso porque o Brasil constitui um dos maiores mercados para vacina contra a dengue e há exigências competitivas dos recursos disponíveis, especialmente tendo em conta a atual situação do país.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. **IBGE: renda per capita média do brasileiro atinge R\$ 1.113 em 2015**. 2016. Disponível:< <http://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2016-02/ibge-renda-capita-media-do-brasileiro-atinge-r-1113-em-2015>>. Acesso: julho/2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Cadernos de Informações da Saúde Suplementar – Beneficiários, Operadoras e Planos**. 2016a. Disponível:< http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Caderno_informacao_saude_suplementar/2014_mes06_caderno_informacao.pdf>. Acesso: jul/2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Dados Gerais - Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil-2006-2016)**. 2016b. Disponível:< <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>>. Acesso: julho/2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Preços Máximos De medicamentos por Princípio Ativo**. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2016-06-20.pdf/af0a54e7-249d-4855-ba9a-419f73249967>. Acesso: Julho/2016.

ARAÚJO, D *et al.* Estimation of the potential impact of dengue vaccination on clinical outcomes in Brazil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 1, 2016.

Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil (2016). Indicadores no Brasil. Available at: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>

BEATTY, M. E *et al.* Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 84, 473–488. doi: 10.4269/ajtmh

BHATT, S *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 25, p. 7-504, 2013.

BOYLE, K.J. "Introduction to revealed preference methods" in *A Primer on Non Market Valuation*, eds P.A. Champ, K.J. Boyle, and T.C. Brown (Orono, ME: University of Maine), 259–267.

BRADY, OJ; GETHING, PW; BHATT, S; MESSINA, JP; BROWNSTEIN, JS *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, e1760, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Controle da Dengue**. 2002. Disponível:<http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/pncd_2002.pdf>. Acesso:julho/2016

BRASIL. *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED n_ 2, de 05 de Março de 2004*. Available at [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2932039/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+2+de+5de+mar%C3%A7o+de+2004+\(PDF\).pdf/b6d68347-a134-4465-a2f1-e5ed0cab747](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2932039/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+2+de+5de+mar%C3%A7o+de+2004+(PDF).pdf/b6d68347-a134-4465-a2f1-e5ed0cab747)

BRASIL. *Portaria n_ 2.587, de 30 de Outubro de 2008*. Available online at: http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Portaria2587_30.10.2008.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde.Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Dengue: diagnóstico e Manejo clínico: criança**. Brasília: Ministério da Saúde. Available at: http://www.sbp.com.br/pdfs/DENGUE_DIAGN%C3%93STICO_E_MANEJO_CL%C3%8DNICO_CRIAN%C3%87AS_2011_MINIST%C3%89RIO_DA_SA%C3%9ADE.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico Adultos e Crianças**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 80 p.

BRASIL. **Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas de 1990 a 2014**. 2014a. Disponível:<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/29/Dengue-at---2014.pdf>>. Acesso:julho/2016

BRASIL. **Portaria nº2757de 11 de dezembro de 2014**. Dispõe sobre o repasse do Piso Variável de Vigilância em Saúde de recursos para qualificação das ações de vigilância, prevenção e controle da dengue e chikungunya. 2014b. Disponível:<http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2014/prt2757_11_12_2014.html>. Acesso:julho/2016.

BRASIL. **Anvisa registra primeira vacina contra dengue no Brasil**. 2015. Disponível:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2015/anvisa+registra+primeira+vacina+contra+dengue+no+brasil>>.Acesso: maio/2016

BRASIL. **Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia**. p.123. 2015. Available online at: http://www.crianca.mppr.mp.br/arquivos/File/publi/saude/microcefalia_ministerio_da_ssaude_2015.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. **Taxa de Incidência de Dengue no Brasil**. 2016. Disponível:<<http://dados.gov.br/dataset/taxa-de-incidencia-da-dengue>>.Acesso:maio/2016

BRUIJN et al. Introduction and utilization of high priced HCV medicines across Europe; implications for the future. **Front. Pharmacol**. 2016:197. doi: 10.3389/ fphar.2016.00197

BUCKLAND, ST; MACMILLAN, DC. Estimating mean willingness to pay from dichotomous choice contingent valuation studies. **The Statistician**, v. 48, p.109-124, 1999.

CAPEDING, MR; TRAN, NH; HADINEGORO, SRS *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. **The lancet**, v. 384, p. 1358-1365, 2014.

DENGUE VACCINE INITIATIVE (DVI). **Statement by the dengue vaccine initiative on the Philippines Regulatory Approval of Sanofi Pasteur's Dengue Vaccine, Dengvaxia®**. 2015; 1-2. Disponível:<
<http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/Statement%20by%20the%20Dengue%20Vaccine%20Initiative%20on%20Philippines'%20FDA%20Regulatory%20Approval%20of%20Dengvaxia.pdf>>. Acesso: maio/2016.

DURBIN, AP; WHITEHEAD, SS. Next-generation dengue vaccines: novel strategies currently under development. **Viruses**, v. 3, p. 800–14, 2011.

Experts in Chronic Myeloid Leukemia (2013). The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. **Blood** 121, 4439–4442. doi: 10.1182/blood-2013-03-490003

GODMAN *et al.* Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain health care systems? **Expert Rev. Clin. Pharmacol.** 8, 77–94. 2015. doi: 10.1586/17512433.2015.990380

GODÓI *et al.* CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. **J. Comp.Eff.Res.** 1–20. 2017.

GUBLER, DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. **Trop Med Health**, v.39, p.3–11, 2011.

GUZMAN, MG; HALSTEAD, SB; ARTSOB, H; BUCHY, P; FARRAR, J *et al.* Dengue: a continuing global threat. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, S7–S16, 2010.

HAAB, T; MCCONNELL, K. **Valuing Environmental and Natural Resources**. Cheltenham: Edward Elgar Publishing Limited, 2002.

HADINEGORO, S. R *et al.* Efficacy and Long-term safety of Dengue Vaccine in regions of endemic Disease. **N Engl J Med**, v. 13, p.1195-1206, 2015.

HADISOEMARTO, P; CASTRO, MC. Public Acceptance and Willingness-to-Pay for a Future Dengue Vaccine: A Community-Based Survey in Bandung, Indonesia. **PLoS Negl. Trop. Dis**, v. 7, n. 9, 2013.

HOWARD *et al.* Pricing in the market for anti cancer drugs. **J. Econ.Perspect.** 29, 139–162. 2015. doi: 10.1257/jep.29.1.139

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise das condições de vida da População Brasileira.** p.214.2014. Disponível: < <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91983.pdf>>. Acesso: julho/2016.

LEE, J. S *et al.* A Multi-country Study of the Household Willingness-to-Pay for Dengue Vaccines: Household Surveys in Vietnam, Thailand, and Colombia. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 9, p.1-15, 2015.

MAHONEY, R. T *et al.* Cost of production of live attenuated dengue vaccines: A case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. **Vaccine**, v. 30, p. 4892-4896, 2012.

MCARTHUR, M. A *et al.* Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. **Expert Rev Vaccines**, v.12, p.53-933, 2013.

PALANCA-TAN, R *et al.* The demand for a dengue vaccine: A contingent valuation survey in Metro Manila. **Vaccine**, v. 26, p.914-923, 2008.

PHELAN, M., COOK, C. A treatment revolution for those who can afford it? Hepatitis C treatment: new medications, profits and patients. **BMC Infect. Dis.** 14(Suppl. 6):S5. 2014. doi: 10.1186/1471-2334-14-S6-S5

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing.** Viena: R Foundation for Statistical Computing, 2014. Disponível em: <http://www.R-project.org/>.

ROLAND, D; BISSERBE, N. **Mexico Approves Sanofi's Dengue Vaccine But Pricing Questions Remain.** The Wall Street Journal. 2015. Disponível: <<http://www.wsj.com/articles/mexico-approves-sanofis-dengue-vaccine-but-pricing-questions-remain-1449676613>>. Acesso: maio/2016.

SIMMONS, C. P *et al.* Current concepts: dengue. **N Engl J Med**, v.366, p.1423–1432, 2012.

SUAYA, J. A *et al.* Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **Am J Trop Med Hyg.** v. 80, n. 5, p. 846-55, 2009.

Tefferi *et al.* In support of a patient-driven initiative and petition to lower the high price of cancer drugs. **Mayo Clin.Proc.** 90, 996–1000. 2015. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.001

TILAK, R *et al.* Dengue, chikungunya ... and the missing entity - Zika fever: A new emerging threat. **Med J Armed Forces India**, v.72, p. 157-63, 2016.

VILLAR, L *et al.* Efficacy of a tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. **N Engl J Med**, v. 372, p. 113-123, 2015.

WEBSTER, DP; FARRAR, J; ROWLAND-JONES, S. Progress towards a dengue vaccine. **Lancet Infect Dis**, v. 9, p. 87-678, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016.** Wkly. Epidemiol. Rec. 30, 349–364.

4.3 Artigo 3 – Brasil: Impacto Econômico e Epidemiológico da dengue por dezesseis anos, sob a perspectiva do sistema público de saúde, para informar a política de saúde sobre a adoção de uma vacina contra a dengue ³

Isabella Piassi Godói^{a,b}; Leonardo Vinicius Dias da Silva^{b,c}; Abdur Razzaque Sarker^{d,e}; Itamar Megiddo^{f,g}; Alec Mortonⁱ; Samantha Alvarez-Madrazoⁱ, Brian Godman^{h,i,j}; Marion Bennieⁱ; Augusto Afonso Guerra Junior^{a,b}

^a Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, sala 1023, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

^b SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health, sala 1042, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil.

^c Programa Interunidades de Pós Graduação em Bioinformática. Instituto de Ciências Biológicas, Bloco K, Sala 163, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil.

^d Health Economics and Financing Research, Health Systems & Population Studies Division, icddr,b, Dhaka, Bangladesh

^e Department of Management Science, University of Strathclyde, Glasgow, UK

^f Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, Washington, DC, USA

^g Farr Institute of Health Informatics Research, University of Strathclyde, Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences. 161 Cathedral Street, Glasgow G4 0RE, United Kingdom

^h Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, SE-141 86, Stockholm, Sweden. Email: Brian.Godman@ki.se

ⁱ Department of Pharmacoepidemiology, Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences. 161 Cathedral Street, Glasgow G4 0RE, United Kingdom. Email: Brian.Godman@strath.ac.uk

^j Health Economics Centre, Liverpool University Management School, Liverpool, UK. Email: Brian.Godman@liverpool.ac.uk

Autor Correspondente: isabellapiassi@gmail.com

³Este artigo ainda não foi submetido para publicação.

Resumo: Introdução: A dengue é um sério e global problema de saúde pública. As estimativas do custo e da carga de doenças associadas à dengue em países endêmicos auxiliam os tomadores de decisão a definir prioridades. Objetivo: Medir os custos e o ônus desta infecção no Brasil. Métodos: Avaliar p perfil de serviços e procedimentos associados a dengue na perspectiva da saúde pública nacional entre 2000 e 2015, utilizando os bancos de dados do SUS. Custos, incidências e óbitos foram avaliados para dengue e dengue grave. Estimativas específicas de incidência de grupo etário foram usadas para calcular DALYs. Resultados: O sistema público de saúde brasileiro gastou aproximadamente US\$ 159 milhões e US\$ 10 milhões para o tratamento da dengue e da dengue grave, respectivamente, e incidência de 273 e 3 casos/100 000 habitantes durante esse período. Estimativas anuais de DALYs variaram entre 42.64 a 6,824.45. Conclusão: A carga econômica e epidemiológica associada à dengue foi substancial para o SUS. Considerando a necessidade de investimento para prevenir este arbovírus no Brasil, sendo a vacinação com Dengvaxia® com eficácia global de, aproximadamente, 60%, poderá representar uma importante medida de controle. O governo brasileiro precisa urgentemente avaliar os custos reais e os benefícios clínicos de um possível programa de vacinação contra a dengue pelo Programa Nacional de Imunização para orientar futuras tomadas de decisão.

Palavras-Chaves: Carga da doença, Epidemiologia, Economico, Dengue, Saúde Pública, Brasil

1. Introdução

O vírus do dengue (DENV) é uma séria ameaça à saúde pública, com estimativa de que 3,97 bilhões de pessoas em risco em todo o mundo [1,2]. As estimativas globais da prevalência da dengue variam com, aproximadamente, 50 a 200 milhões de infecções anualmente, com 500.000 casos de dengue grave e mais de 20.000 mortes por ano [3,4]. Como resultado, o DENV é atualmente considerado a mais importante infecção transmitida por vetores em vários países endêmicos. A maioria da população que sob risco dessa infecção vive em regiões tropicais e subtropicais, onde as condições são favoráveis para os mosquitos, acarretando na doença ser endêmica em mais de 128 países da África, Mediterrâneo Oriental, Américas, Sudeste Asiático e regiões do Pacífico Ocidental; os três últimos são os mais seriamente afetados [5-9].

A dengue esta associada a quatro sorotipos distintas de *Flavivirus* (DENV1-4) e é transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*. A alta distribuição dos mosquitos *Aedes* nos centros urbanos, a urbanização descontrolada, as altas temperaturas e as variações sazonais da precipitação em países endêmicos, como o Brasil, proporcionam condições adequadas para reprodução, sobrevivência e expansão desse vetor no país [10,11]. A infecção por dengue associada a qualquer um dos quatro sorotipos de DENV geralmente pode causar sintomas como febre, dor de cabeça, dor muscular, fadiga e náusea. Além disso, os casos graves de dengue geralmente estão associados a sintomas como dor abdominal, vômitos persistentes, sangramento nas gengivas e inquietação, podendo levar à morte [12].

A dengue é um grande problema de saúde pública no Brasil e é endêmica em todas as regiões do país. Esta doença, assim como a zika e a chikungunya, que são transmitidas pelo mesmo vetor, são doenças de notificação obrigatória ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O SINAN foi iniciado em 1990, e o sistema foi introduzido em todo o país em 1994 para coletar e processar formulários individuais de notificação e acompanhamento de casos (três níveis: municipal, estadual e federal) [13-16]. Esse Sistema Nacional de Epidemiologia registrou um alto número de epidemias no Brasil [17-19]. Segundo o SINAN, cerca de 9,5 milhões de casos de dengue foram notificados entre 2000 e 2015 no Brasil, com o número de casos notificados aumentando de, aproximadamente, 696.000 em 2002 para 1,68 milhão de casos em 2015. Reconhecendo o desafio de combate da dengue, o Ministério da Saúde desenvolveu o Programa Nacional de Controle da Dengue no

início de 2002, tendo como principais objetivos a redução da infestação por *Aedes aegypti*, a incidência de dengue e as mortes por casos graves [20,21].

A maioria dos indivíduos com dengue conduz o tratamento em casa, pois os sintomas costumam durar de dois a sete dias [22] e não requerem o uso de recursos hospitalares. Atualmente, não há tratamento antiviral específico para o manejo do vírus da dengue [23-26]; no entanto, no final de 2015, o governo brasileiro aprovou a primeira vacina contra a dengue (CYD-TDV; Dengvaxia[®]) para prevenir a infecção por DENV com uma eficácia global de 60%, recomendada para indivíduos entre 9 e 45 anos de idade [27,28]. .

Conforme indicado pela OMS, o Brasil, como outros países endêmicos, enfrenta considerável carga epidemiológica e econômica devido à dengue [9]. Vários estudos estimaram a carga econômica [4,29-34] e a carga epidemiológica das doenças em países endêmicos [35,36], inclusive no Brasil [37,38]. No entanto, análises econômicas do impacto da dengue no Brasil incluíram apenas algumas cidades, por ex. Goiânia, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Teresina, Recife e Belém [34], ou um baixo número de indivíduos (n = 550) [29]. Além disso, essas publicações não incluíram todos os registros de dengue disponíveis atualmente nos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS), como o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e o Sistema de Informações sobre Hospitalização (SIH/SUS). Acreditamos que é essencial incluí-los para entender completamente a carga econômica e epidemiológica da doença no Brasil como um primeiro passo antes de avaliar o potencial papel e valor das novas tecnologias de saúde para prevenir e tratar a doença. Já nos propusemos a pagar pelo estudo da vacina contra a dengue, e acreditamos que essa análise contribuirá com o aumento das informações para as autoridades do Brasil.

Consequentemente, neste estudo, avaliaram-se custos e a carga epidemiológica das infecções por DENV sintomático no Brasil, sob a perspectiva do SUS, ou seja, excluindo pacientes que realizaram tratamento domiciliar. Este é o primeiro estudo direcionado para avaliar a hospitalização e outros serviços do SUS envolvidos no Brasil, considerando a real frequência e os custos com essa arbovirose com base em todos os registros de dengue nos últimos 16 anos. Com os resultados obtidos, acreditamos contribuir para futuras discussões sobre o desenvolvimento de políticas públicas para o controle da infecção por dengue no Brasil e, em outros países endêmicos, incluindo o financiamento de novas abordagens de tratamento.

2. Materiais e Métodos

2.1 Desenho do estudo e população

Este estudo avaliou o perfil dos serviços e procedimentos realizados para o tratamento da dengue e da dengue grave no Brasil entre janeiro/2000 e dezembro/2015 nas bases de dados do SUS. Todos os 26 estados e as cinco regiões (Centro-Oeste, Sudeste, Nordeste, Norte e Sul) do Brasil estão incluídos. O número de casos registrados no país por ano e os custos envolvidos no tratamento dessa infecção foram avaliados durante 16 anos, sob a perspectiva do SUS. Como mencionado, a dengue é uma doença de notificação obrigatória no Brasil. Entretanto, apenas os casos com maior gravidade, em geral, consomem serviços hospitalares sendo que a maioria dos pacientes conduz o tratamento domiciliar [22]. Os dados utilizados foram obtidos a partir da técnica de pareamento probabilístico envolvendo as bases de dados administrativas do SUS: Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) [39-42]. Os dados derivados desses sistemas foram utilizados para obter parâmetros epidemiológicos e gastos com a doença no país. O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/SUS) foi utilizado para registrar os óbitos ocorridos também entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015.

Até 2014, a manifestação comum de dengue grave, que tem presença de sangramento e outros sintomas graves, foi denominada febre hemorrágica da dengue e, posteriormente, foi alterada para dengue grave. Ambas as denominações foram codificadas com o mesmo CDI: A91. Em nosso estudo, coletamos todos os registros com CID-10 A90 e A91 utilizando as bases de dados do SUS (SIH/SUS) e os registros envolvendo dengue hemorrágica (até 2014) e dengue grave (após 2014) para estimar a incidência de dengue grave.

É importante ressaltar que o SINAN (notificação), o SIH (internação) e o SIM (mortalidade) são bases de dados independentes do SUS. As análises foram realizadas utilizando o Software R [43] e o Microsoft Excel 2010.

2.2 Perfil dos casos de dengue no Brasil

Estimou-se a mediana da incidência de dengue para cada ano com base em todos os registros de notificações e internações por dengue e dengue grave entre 2000 e 2015. Nesse cenário, incluímos todos os indivíduos que tiveram dengue (código SUS: 74500457, 74300440, 0303010010) e dengue grave (código SUS: 74300628, 74500627, 0303010029) registrada

nas bases de dados do SUS. Considerou-se o número de procedimentos clínicos realizados anualmente para pacientes com dengue em vez do número de indivíduos infectados para estimar a verdadeira incidência, uma vez que um indivíduo pode ser infectado mais de uma vez em um ano. Avaliou-se a distribuição dos casos de dengue e dengue grave no Brasil, considerando o total de pacientes nos registros de internação em relação a gênero, região e faixa etária (em anos), envolvendo crianças, adolescentes e adultos, semelhante a outros estudos [44,45].

A mortalidade foi avaliada a partir do número do registro de óbitos associadas à CID-A90 (dengue) e A91 (dengue grave). Em seguida, foram avaliados a mortalidade por idade, ano e região do país.

2.3 Custos de tratamento

Para melhor compreender os custos incorridos por essa infecção no país, foram analisados todos os registros de procedimentos realizados no país associados ao tratamento da dengue (Procedimentos: 74300440, 74500457, 0303010010; CID-10: A90) e dengue grave. Adicionalmente, foram incluídos todos os procedimentos associados (Material Suplementar) conforme previstos pelas Diretrizes de Dengue do Ministério da Saúde [12] como serviços aplicados para o tratamento dessa infecção no Brasil. Todos os registros de óbitos também foram considerados para melhor demonstrar o real impacto da dengue no Brasil, na perspectiva do SUS. Todos os procedimentos foram obtidos pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH) durante o período de 2000 até 2015.

Os procedimentos associados realizados até 90 dias do registro de dengue ou dengue grave foram incluídos como gastos associados à doença, sendo estes obtidos a partir dos registros na base SIH/SUS. A lista dos procedimentos selecionados e associados à dengue ou dengue grave está incluída no Material Complementar. Esses procedimentos estão associados a atividades clínicas, exames ou complicações aplicadas a casos de dengue e dengue grave, de acordo com a Diretriz de Dengue [12]. Todos os gastos aplicados às despesas com dengue e dengue grave foram obtidas em dólar americano (Purchasing Power Parities (PPPs)).

2.4 Carga da doença (DALY)

Estimaram-se os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) para avaliar a carga da dengue. O DALY é um instrumento de avaliação que inclui anos de vida perdidos (YLL) e os

anos vividos com incapacidade (YLD) [46]. O DALY é normalmente usado para medir a carga da doença e foi verificado para avaliar a carga de dengue em países endêmicos [46, 47]. Com isso, avaliou-se a carga da doença no país a partir dos registros de hospitalizações e óbitos no Brasil. Calculamos os DALYs para 17 grupos etários em incrementos de 5 anos (<5 anos até > 80 anos), semelhante a um estudo publicado anteriormente para fins comparativos [30]. Obteve-se o número de dengue e casos graves de dengue e óbitos para cada faixa etária a partir do perfil dessa infecção no Brasil através das Bases de Dados de Hospitalização (SIH/SUS) e Mortalidade, respectivamente, por ano (2000-2015). Usamos pesos de incapacidade de 0,051 e 0,133 para dengue e dengue grave, respectivamente, de acordo com o estudo Global Burden of Disease Study 2015 [48]. A expectativa de vida foram retiradas das tabelas de vida da Organização Mundial da Saúde [49]. Além disso, de acordo com o Ministério da Saúde no Brasil, o tempo médio de permanência hospitalar para dengue e dengue grave no Brasil, atualmente, é de três e cinco dias, respectivamente [50]. Uma taxa de desconto de 5% foi usada para estimar a carga da doença, conforme indicado pelo Ministério da Saúde do Brasil [51, 52]. Os parâmetros envolvidos nesta avaliação foram apresentados em Material Suplementar (Tabela S3)

2.8 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) sob o registro CAAE 57219816.0.0000.5149.

3. Results

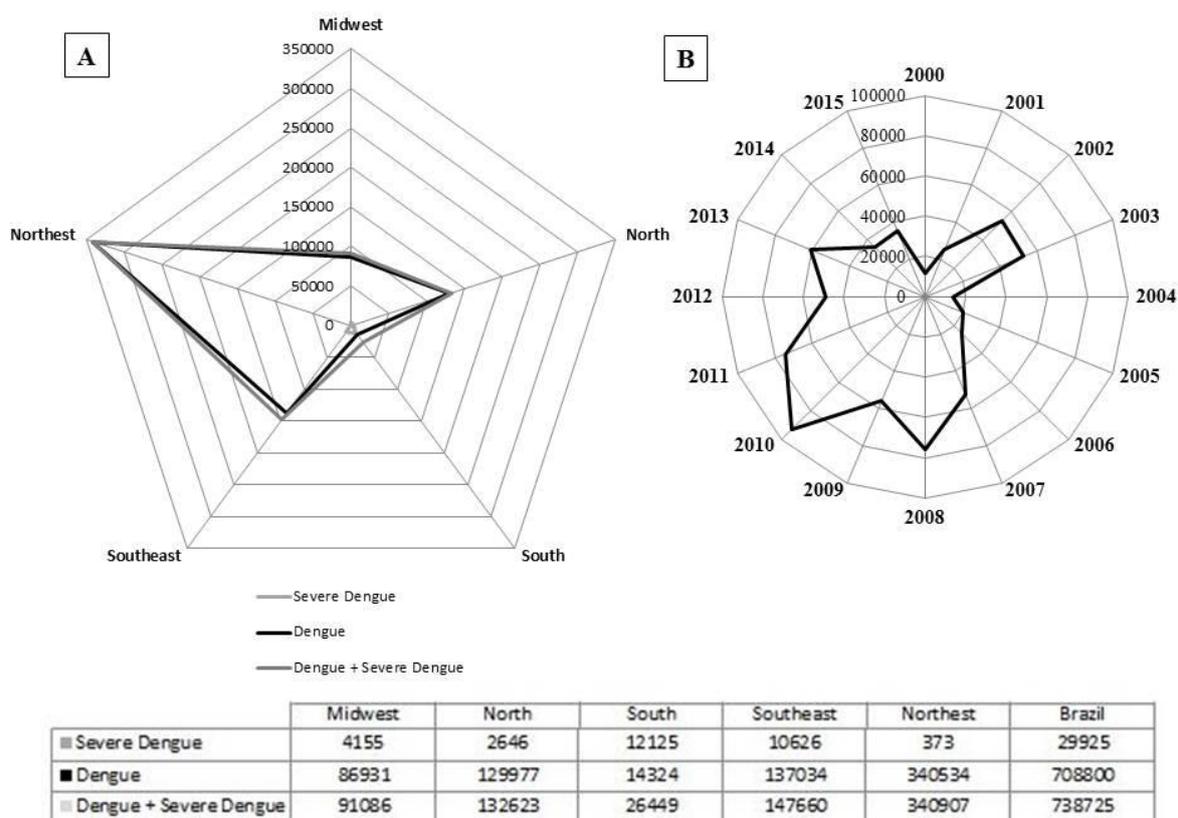
3.1 Perfil da Dengue no Brasil (2000-2015)

Um total de 702.270 indivíduos com dengue e 29.925 com dengue grave realizaram serviços no SUS entre 2000 e 2015, representando 739.177 procedimentos de hospitalização foram verificados para dengue e dengue grave. A Tabela 1 apresenta as características da população associada à dengue e à dengue grave no Brasil entre 2000 e 2015. A maioria dos casos verificados foi em mulheres: 53,69% de dengue e 52,15% de dengue grave. Indivíduos entre 5 e 44 anos representaram 68,04% e 72,14% de dengue e dengue grave, respectivamente. 2,3% dos indivíduos tiveram mais de um episódio de dengue no mesmo ano; especialmente na região Nordeste.

Registros de dengue e dengue grave variaram por região, como mostrado na Figura 1A. O Nordeste e o Sudeste tiveram o maior número de casos; sendo juntos responsáveis por mais de 66% dos casos em todo o país. O Sul teve o menor número de casos em quase 2% dos casos. O maior número de casos ocorreu em 2002, 2008, 2010 e 2013, quando ocorreram epidemias (Figura 1B).

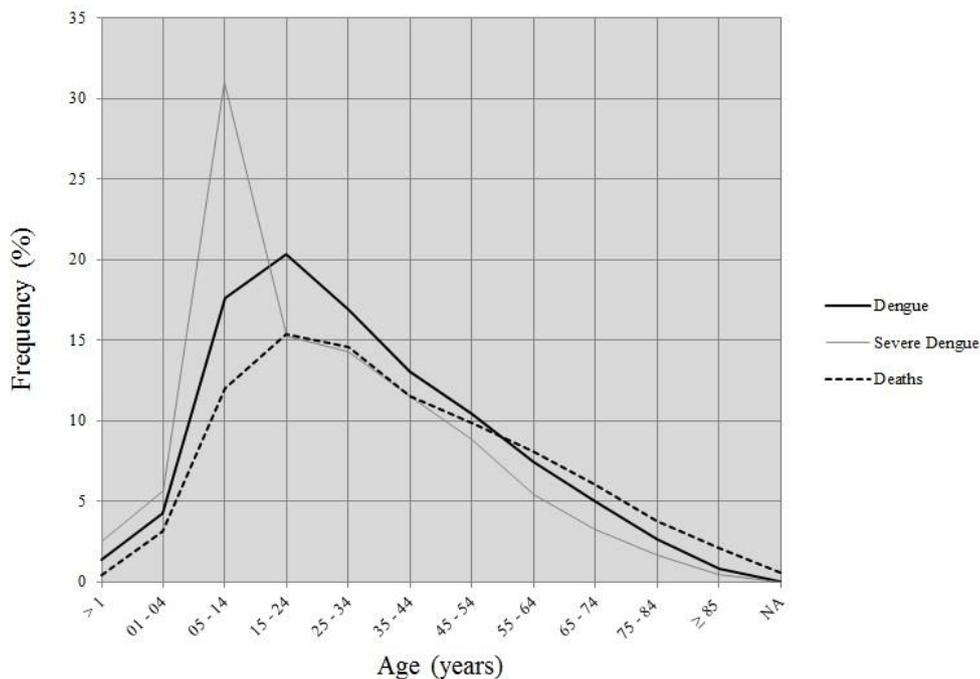
Tabela 1: Características da População: Perfil de Dengue e Dengue Grave no Brasil 2000-2015

Variavel	Dengue	Severe Dengue
Nº individuals (n)	702.270	29.925
<i>Sexo (%)</i>		
Masculino	45,77	47,31
Feminino	53,69	52,15
NA	0,54	0,54
<i>Frequencia por grupo etário (anos) (%)</i>		
< 1	1,37	2,53
1-4	4,24	5,66
5-14	17,64	31,02
15-24	20,38	15,30
25-34	16,91	14,30
35-44	13,11	11,52
45-54	10,40	8,87
55-64	7,49	5,42
65-74	4,96	3,25
75-84	2,68	1,69
≥ 85	0,82	0,44
Teve dengue mais de uma vez em um mesmo ano(%)	0,93	1,38



(1A) Distribuição dos casos de dengue e dengue grave por região (1B) Casos hospitalizados no Brasil por ano
 Figura 1: Distribuição dos casos de dengue por região e ano no Brasil (2000-2015)

A figura 2 mostra a carga epidemiológica da dengue por faixa etária. O maior percentual de casos ocorreu nas faixas etárias de 5 a 14 anos (dengue: 17,6% e dengue grave: 31,0%) e 15 a 24 anos (dengue: 20,4% e dengue grave: 15,3%). Em outras palavras, o número de casos de dengue foi maior entre crianças, adolescentes e jovens adultos, mas o número de mortes foi maior entre adultos e idosos. Adultos e idosos entre 45 e 84 anos representaram 27,8% Dos óbitos.



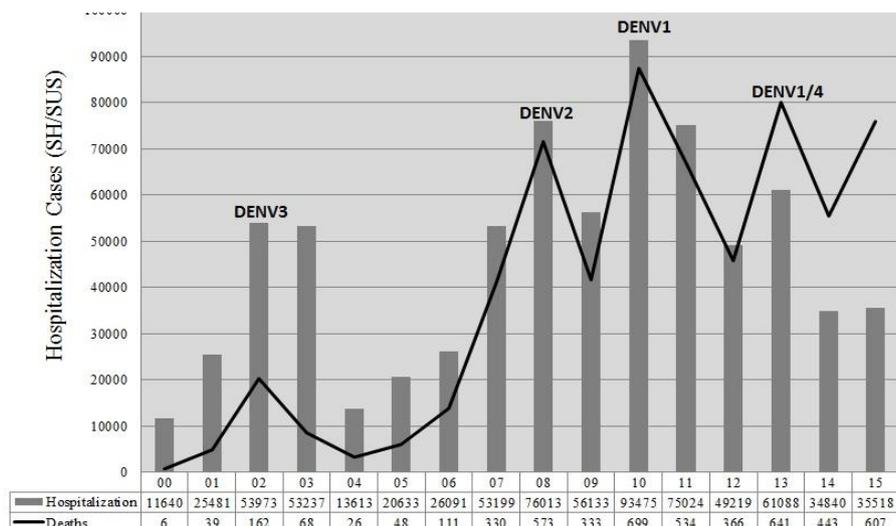
*Nota: NA= não disponível

Figura 2: Distribuição de dengue, dengue grave e óbitos por idade no Brasil

3.2 Perfil e Incidência de Dengue and Dengue Grave no Brasil

O número de casos registrados de dengue e dengue grave durante os 16 anos avaliados é apresentado na Tabela 2. O número de casos de hospitalização entre 2000 e 2015 foi apresentado na Figura 3. A incidência média de notificação e hospitalização foi de 273 casos/100.000 e 3 casos/100.000 habitantes, respectivamente. As respectivas incidências de dengue grave foram de 25 casos/100.000 habitantes e 1 caso/100.000 habitantes, verificados no Banco de Dados do Sistema de Informações para Internação Hospitalar do SUS. .

A incidência de doenças, hospitalizações e óbitos foi maior nos anos em que houve epidemia, como 2002, 2008, 2010, 2013, conforme demonstrado na Tabela 2.



*Note: Epidemia de dengue em 2002 (DENV3), 2008 (DENV2), 2010 (DENV1) e 2013 (DENV1/4) [17,18]

Figura 3: Casos de Hospitalização and Óbitos por dengue por ano no Brasil (2000-2015)

3.3 Gastos da dengue e dengue grave no Brasil

As tabelas 3 e 4 apresentam os gastos com dengue e dengue grave no cenário de hospitalização na perspectiva do SUS. A estimativa dos custos globais médicos diretos de dengue e dengue grave foi de USD 159.5 milhões e USD 11.3 milhões, respectivamente, aplicados para o período entre 2000 e 2015. Os gastos de tratamento com dengue e dengue grave associados às regiões Sudeste e Nordeste representaram quase 21,0 % (USD76 milhões) e 48% (USD 32 milhões) do total de custos em todo o país durante este período, demonstrando diferenças por região. Os gastos totais estimados no país foram de aproximadamente USD 81 milhões, incluindo exames laboratoriais, serviços profissionais de saúde e gastos associados a complicações clínicas, considerando os 16 anos. As repartições dos gastos são apresentados em detalhes na Tabela 4.

3.4 Carga de Doença (DALY)

A Tabela 5 fornece estimativas da carga da doença por ano com base nos serviços do SUS envolvendo dengue e dengue grave. Os DALYs estimados foram mais elevados em períodos epidêmicos como 2002, 2008, 2010, 2013 e 2015, bem como foi observado a maior carga da doença em adultos comparado a crianças.

Tabela 2: Impacto Epidemiológico da dengue e dengue grave no Brasil (2000-2015) na perspectiva do SUS

Ano	Habitantes	Dengue				Severe Dengue			
		*Notificação (SINAN)	Incidência (/100,000 hab)	Hospitalization (SIH/SUS)	Incidência (/100,000 hab)	* Notificação (SINAN)	Incidência (/100,000 hab)	Hospitalização (SIH/SUS)	Incidência (/100,000 hab)
2000	173.448.346	134.527	78	11.637	6,71	701	0	3	0,00
2001	175.885.229	384.330	219	25.322	14,40	1.453	1	159	0,09
2002	178.276.128	689.119	387	52.655	29,54	7.353	4	1.318	0,74
2003	180.619.108	271.521	150	52.472	29,05	3.454	2	765	0,42
2004	182.911.487	69.394	38	13.447	7,35	780	0	166	0,09
2005	185.150.806	145.194	78	20.363	11,00	1.845	1	270	0,15
2006	187.335.137	255.767	137	25.371	13,54	2.913	2	720	0,38
2007	189.462.755	490.940	259	50.512	26,66	5.983	3	2.687	1,42
2008	191.532.439	608.109	317	69.200	36,13	24.571	13	6.813	3,56
2009	193.543.969	395.851	205	53.219	27,50	10.418	5	2.914	1,51
2010	195.497.797	994.074	508	87.652	44,84	17.474	9	5.823	2,98
2011	197.397.018	753.486	382	71.176	36,06	10.546	5	3.848	1,95
2012	199.242.464	585.166	294	47.782	23,98	4.425	2	1.437	0,72
2013	201.032.714	1.445.634	719	59.577	29,64	6.855	3	1.511	0,75
2014	202.768.562	579.921	286	33.809	16,67	9.186	5	1.031	0,51
2015	204.450.649	1.665.819	815	34.606	16,93	22.869	11	912	0,45
Median			273		25		3		1

*SINAN Databases [17, 18]

Tabela 3: Sumarização dos gastos hospitalares (USD) e óbitos associados com dengue e dengue grave no Brasil e regiões

Região	Indivíduos	Dengue		Indivíduos	Dengue grave		Óbitos
		Hospitalização (n)	Gastos (USD)		Hospitalização (n)	Gastos (USD)	
Brasil	702270	708800	159508032,00	29925	29759	11022610,00	4986
Centro Oeste	86232	86931	18747434,00	4146	4155	1830598,00	671
Norte	128471	129917	28969052,00	2620	2646	936572,80	878
Nordeste	336222	340534	76587483,00	12102	12125	4261169,00	2135
Sudeste	137035	137034	32193144,00	10684	10626	3802647,75	1182
Sul	14310	14324		373	373		120
			3010919,00			191622,45	

Tabela 4: Impacto Econômico (USD) associado com dengue e dengue grave no Brasil pela perspectiva do SUS (2000-2015)

Ano	Dengue		Dengue Grave		Gatos Totais
	Hospitalização (USD)	per capita	Hospitalização (USD)	per capita	
2000	2729654.25	243.57	861.96	287.32	2730516,21
2001	5688683	232.49	39088.32	252.18	5727771,32
2002	14419091	283.32	446867	345.07	14865958
2003	13066798	257.28	250124.09	333.05	13316922,09
2004	3211473.5	246.18	50957.67	326.65	3262431,17
2005	4704780	238.20	86419.10	321.26	4791199,1
2006	5762687.5	234.49	224385.30	321.93	5987072,8
2007	11507461	234.82	831978.25	322.60	12339439,25
2008	16416964	245.46	1982478	301.88	18399442
2009	13004050	253.66	1187017.50	423.93	14191067,5
2010	20087610	236.82	2070013.12	369.71	22157623,12
2011	15339574	221.45	1237327.12	332.26	16576901,12
2012	9608115	206.02	537325.12	387.12	10145440,12
2013	11437396	196.02	596482.44	408.83	12033878,44
2014	6252689.50	188.70	360707.97	366.20	6613397,47
2015	6073313	177.73	288376.53	327.70	6361689,53

Tabela 5: Carga da doença estimada (DALYs) por ano no Brasil (2000-2015)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>Dengue</i>																
YLLs	37.76	180.11	1001.64	418.62	138.20	237.42	741.89	2446.92	3433.16	2272.62	5338.75	4919.42	2837.74	5578.17	4214.06	6363.33
YDLs	4.88	10.62	22.08	22.01	5.64	8.54	10.64	21.20	29.08	22.34	36.82	29.92	20.06	25.01	14.20	14.54
DALYs	42.64	190.72	1023.72	440.62	143.83	245.95	752.54	2468.12	3462.24	2294.96	5375.57	4949.34	2857.80	5603.17	4228.25	6377.87
<i>Severe</i>																
<i>Dengue</i>																
YLLs	72.33	510.41	1821.95	746.35	312.11	656.35	1267.79	3425.01	6612,57	3724.61	6813.32	5577.22	3570.18	5869.40	3667.12	4154.25
YDLs	0.02	0.31	2.45	1.47	0.30	0.51	1.32	4.97	12.62	5.66	11.12	7.27	2.77	2.87	1.92	1.71
DALYs	72.35	510.72	1824.40	747.82	312.41	656.86	1269.11	3429.98	6625.18	3730.27	6824.45	5584.49	3572.95	5872.27	3669.04	4155.96

4. Discussão

Nosso estudo foi o primeiro a avaliar carga econômica e epidemiológica a nível nacional aplicada a dengue em um país endêmico, o Brasil, na perspectiva da saúde pública, no período de 2000 a 2015. Diferentemente do observado em outras publicações realizadas no país que envolveram apenas algumas regiões [33, 34, 38, 56], utilização de entrevistas [34, 53, 54] ou em apenas uma cidade [55]. Durante os dezesseis anos (2000-2015), houve um total de 9.599.678 (dengue: 98%; dengue grave: 2%) e 739.177 casos de hospitalização (Dengue: 95,9%; Dengue grave: 4,1%) acarretando um gasto total para o tratamento de dengue de US\$ 159.5 milhões e US\$ 10.2 milhões para tratamento de dengue grave fornecido a partir de serviços do SUS. O considerável impacto das hospitalizações com esta arbovirose no país, também foi observada em um estudo realizado nas Filipinas referente ao perfil da dengue neste outro endêmico país [57].

Dos 9.599.678 [17] casos notificados para essa infecção no Brasil entre 2000 e 2015, apenas 7,7% (739.177) desses casos utilizaram serviços de hospitalização do SUS. Os estudos anteriores confirmam que a maioria dos pacientes com dengue conduzem o tratamento no domicílio. Neste cenário, destaca-se a ocorrência de sintomas que geralmente duram entre sete e dez dias e, em geral, não apresenta severidade do quadro clínico [58, 59]. A percepção do real número de casos hospitalizados e dos gastos aplicados ao sistema público de saúde brasileiro, bem como outras análises econômicas [60, 61] podem contribuir para discussões que envolvem a possível incorporação de uma vacina contra a dengue na população. Programa Nacional de Imunização do Brasil. Até o momento, Dengvaxia[®] não foi incorporado ao Programa Nacional de Imunização.

Teixeira e colaboradores demonstraram que a distribuição de casos de dengue no Brasil é heterogênea entre regiões e cidades. Nosso estudo também demonstrou considerável variação nos casos registrados desta arbovirose nas regiões do país, com destaque para Nordeste e Sudeste. De acordo com a Pesquisa Nacional por Domicílios realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2013, as regiões Sudeste (18,2%) e Nordeste (48,0%) contribuíram com a maioria dos casos de dengue [62], confirmando nossos achados. A região Nordeste inclui nove estados que incluem Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Piauí, Pernambuco e Rio Grande do Norte e Sergipe, representando 18% do território

nacional. A região sudeste inclui quatro estados, ou seja, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo; sendo a região mais populosa do país [62, 63]. Um grande número de brasileiros vive nessas regiões e a urbanização acelerada e desorganizada em alguns estados ajuda a entender a relevância epidemiológica dessas áreas para a transmissão da dengue no Brasil [64, 65]. Além disso, na região Nordeste, a falta de saneamento adequado é mais frequente em alguns municípios do que no Sudeste. Isso poderia estar associado ao maior número de casos de dengue e dengue grave no Brasil, que juntamente com as condições climáticas favorecem o desenvolvimento do vetor [63]. Por fim, observou-se o elevado número de casos (dengue e dengue grave) em 2002, 2008, 2010, 2013 e 2015, refletindo as epidemias registradas nesses anos no Brasil [17,18].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2012), o Brasil foi o país com o maior número de casos entre 38 regiões endêmicas entre 2004 e 2010 [66]. A intensa imigração rural, o crescimento desordenado das cidades, a falta de boas condições de saneamento e condições favoráveis à proliferação do vetor, contribuíram ao longo dos anos para a presença da dengue em todas as regiões do país [12, 57, 65]. Essa situação diferencia-se de períodos anteriores, quando em 1958, na XV Conferência Sanitária Pan-Americana, no Porto Rio, foi anunciado que o vetor *Aedes* havia sido erradicado no Brasil. Em 1990, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) passou a coordenar as atividades de prevenção da dengue no Brasil e desenvolveu o Plano de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa). Infelizmente, a PEAa não obteve bons resultados, provavelmente em detrimento da falta de ações universais entre todos os municípios e da descontinuidade das atividades de combate ao vetor [64, 67]. Como resultado, em 2002, o Programa Nacional de Dengue no Brasil foi desenvolvido com os objetivos de diminuir a incidência de dengue e a incidência de dengue grave, bem como a mortalidade associada [20]. Em nosso estudo foi verificado que mesmo após a acriação do programa ainda ocorreu muitas epidemias no país (Tabela 2).

A partir de 2001, a FUNASA mudou o objetivo de erradicar o vetor *Aedes*, comum a transmissão das infecções por zika e chikungunya [65]. Nosso estudo demonstrou uma incidência média de notificação entre 101 e 299 casos/100.000 habitantes, respectivamente, para dengue e dengue grave no país e incidência de hospitalização de dengue de 273 casos/100.000 habitantes e uma baixa incidência de internações por dengue grave de 25 casos por 100.000 habitantes (até 100 casos por 100.000 habitantes) durante 2000 e 2015, de acordo

com os critérios do Programa Nacional de Dengue [20]. Com isso, o desafio de eliminar as arboviroses no Brasil precisa continuar e é preciso haver investimentos para implementar um programa nacional com monitoramento contínuo e rigoroso da presença do vetor em todos os municípios do Brasil e não apenas em algumas cidades. Além disso, o aumento das visitas domiciliares pelos órgãos comunitários em cada residência do país poderia otimizar a orientação e as ações para a população [20]. Se o país teve sucesso no passado para erradicar esse vetor, seria importante implementar e investir esforços para realizar atividades e repetir o resultado satisfatório da erradicação do *Aedes aegypti*.

Os gastos médicos diretos envolvendo o tratamento de dengue e dengue grave no Brasil entre 2000 e 2015 foram de US\$ 169.7 milhões. Considera-se uma quantia considerável para o orçamento brasileiro que gastou com ações em saúde em 2015 gastando aproximadamente US\$ 32.79 bilhões em 2015 [68]. Com gastos diretos com tratamento poderiam ter sido alocados alocado para outras áreas da saúde, como o desenvolvimento nacional de futuras vacinas efetivas semelhantes à vacina contra febre amarela.

Nosso estudo, foram considerados todos os registros hospitalares que captaram os serviços de dengue em bancos de dados do SUS em todo o país, adicionando robustez aos nossos achados. Publicações recentes aplicaram um fator de expansão em consequência do não envolvimento de todos os municípios na análise por estes realizadas, diferente do nosso estudo. Nas Filipinas, os autores ajustaram o número relatado de casos de dengue clinicamente diagnosticada usando um fator de expansão de 7,0 e estimaram uma média anual de 842.867 casos com custos médicos diretos (em dólares de 2012) de US\$ 345 milhões durante 2008-2012 [57]. Eles estimaram o custo médico direto agregado considerando um cenário em que todos os casos clínicos gastavam recursos financeiros públicos. Em nosso estudo, demonstramos que o SUS geralmente gasta recursos financeiros em pacientes que apresentavam sintomas graves em vez de casos mais leves, e eles não representaram a totalidade das notificações de dengue no país. Esse aspecto poderia ter influenciado o alto custo nas Filipinas, como estimado em outro estudo [55] comparado ao Brasil.

Shepard e colaboradores (2014) realizaram uma avaliação econômica e epidemiológica na Índia entre 2006 e 2012, que projetou 5.778.406 casos anuais de dengue no país (fator de expansão nacional: 282). Eles calcularam que os custos médicos diretos eram de US\$ 548 milhões por ano com essa infecção considerando o número de casos ajustados com o fator de

expansão, diferente do nosso estudo (número real pela perspectiva do SUS) [57]. O custo agregado de hospitalização associado à dengue em comparação com os custos de atendimento ambulatorial foram maiores no Camboja [30] e na Índia [37], semelhante aos nossos resultados. Segundo a OMS (2012), o Brasil, a Índia, as Filipinas e o Camboja estão presentes na lista dos 30 países de maior n° de casos de dengue, considerando 2004-2010 [66].

Marteli e colaboradores (2015) estimaram a carga econômica da dengue no Brasil entre 2009 e 2013 e demonstraram que os custos com esta variaram de US\$ 371 milhões (2009) a US\$ 1228 milhões (2013). Eles utilizaram os registros de notificações de dengue do SINAN (set/2012 a out/2013) para estimar os custos dessa infecção no país [33]. Esses valores foram sensivelmente maiores, o que pode estar associado ao elevado número de notificações de dengue. Adicionalmente, essa análise baseou-se em apenas 6 cidades e os registros de notificação não representam o valor real gasto com dengue no Brasil, pois, na realidade, apenas uma pequena proporção de pacientes com dengue utiliza os serviços do SUS (hospitalização) (Tabela 2).

O DALY representa um ano perdido de vida "saudável", e um aumento desses DALYs em uma avaliação da carga "fardo" doença pode demonstrar uma lacuna entre o estado de saúde atual e uma situação de saúde ideal [45]. No México, os casos de internação por dengue representam apenas 29,2 (2010) e 27,2 (2011) DALYs [38], em comparação com o Brasil, com os resultados encontrados em 3372 a 6496 desde 2007 (Tabela 6). Nossos resultados foram semelhantes a outros estudos avaliando DALYs no Brasil [38]. No entanto, em outros países, como o Camboja, teve uma maior taxa de dengue em 2006, com 5.603 DALYs e 2007 com 16.330 DALYs [30].

Os registros de dengue obtidos a partir das bases de dados do SUS não estavam associados a soroprevalência (não associação casos com sorotipo). O desenvolvimento de um estudo de soroprevalência para DENV no Brasil poderá contribuir para a discussão aplicada a um possível cenário de incorporação da vacina, visto que (Dengvaxia®) apresenta diferente eficácia para cada tipo de resposta sorotipo específica [28].

Alguns gastos não foram incluídos como os gastos por noite e estadia de internação mediante não terem sido encontrados nos bancos de dados do SUS, bem como os gastos advindos com

pacientes em tratamento domiciliar. Não foram considerados os casos de subnotificação, pois o principal objetivo foi estimar os registros de hospitalização dengue no país, de acordo com os bancos de dados do SUS (SIA/SIH/SUS). Além disso, em nosso estudo não incluímos custos indiretos, pois adotamos uma perspectiva do SUS. No entanto, os estudos demonstraram uma importância importante destes gastos para a dengue [29, 38, 53, 55, 56]. Apesar das limitações, os dados fornecidos são confiáveis para a perspectiva do SUS, a fim de contribuir para a avaliação epidemiológica e econômica da dengue no Brasil.

Conclusão

Nosso estudo demonstrou os custos da dengue e o contexto epidemiológico para o Brasil na perspectiva do SUS, envolvendo os recursos financeiros públicos (custos médicos diretos) por dezesseis anos para essa infecção. A incorporação potencial de qualquer vacina para a dengue precisa ser cuidadosamente examinada dentro do contexto brasileiro, já que os programas de prevenção estão em andamento e também há demandas consideráveis sobre os recursos disponíveis. Nesse contexto, e dada a situação econômica atual, há uma necessidade urgente de uma análise robusta de custo-efetividade de qualquer nova vacina contra dengue ou tratamento da infecção para orientar futuras decisões de compra. Estas são considerações para o futuro.

Agradecimentos

O IPG recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior da CAPES (processo número 88881.134286/2016-01) pelo Programa Doutorado Sanduíche no Exterior. O artigo foi em parte apoiado por uma bolsa Newton Advanced Fellowship concedida ao professor Augusto Afonso Guerra Junior pela Academy of Medical Sciences, através do programa Newton Fund do governo do Reino Unido.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

References

1. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(8): e1760.

2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(7446):504-7.
3. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84(2):200-7.
4. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res*. 2002; 33(4):330–342.
5. Monath TP, Heinz FZ. Flaviviruses. In: Fields BN, Howley PM, eds. *Field Virology*, 3rd edn. Philadelphia:Lippincott Raven Publishers. 1996; 961-1034.
6. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11: 480 – 496.
7. Simmons CP, Farrar JJ, Chau NV et al. Current concepts dengue. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 1423–1432.
8. Forshey BM, Stoddard ST, Halsey ES. Direct feeding on dengue patients yields new insights into human to mosquito dengue virus transmission. *Future Virol*. 2013; 8: 1145–1149.
9. World Health Organization. Dengue Control – Epidemiology. 2017. Available from: <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>
10. Higa Y. Dengue Vectors and their Spatial Distribution. *Tropical Medicine and Health*. 2011; 39: 17-27.
11. Zara ALSA, Santos SM, Fernandes-Oliveira ES. *Aedes aegypti* control strategies: a review. *Epidemiol. Serv. Saude*. 2016; 25(2):391-404.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico em Adultos e Crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde. 2016. Available from: <http://www.saude.gov.br/public/media/ZgUINSpZiwmb3/10900120219262619909.pdf>
13. Lório M, dos Santos NP, Passos LA et al. Completeness of tuberculosis reporting forms for disease control in individuals with HIV/AIDS in priority cities of Bahia state. *Cien Saude Colet*; 2015; 20(4):1143-8.
14. Galvao PRS, Ferreira AAT, Grac M et al. An evaluation of the Sinan health information system as used by the Hansen's disease control programme, Pernambuco State, Brazil. *Lepr Rev*; 2008; 79:171-182.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação–Sinan: normas e rotinas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.472, de 31 de agosto de 2010. Define a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472_31_08_2010.html.
17. Brasil, Portal da Saude – SUS: Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2016. 2017. Available from: <http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/10/Dengue-classica-ate-2016.pdf>.

18. Brasil, Portal da Saúde – SUS: Casos confirmados de FHD, segundo ano de confirmação. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990 a 2016. 2017. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/10/Graves-ate-2016.pdf>.
19. Brasil. Portal da Saúde – SUS: Óbitos por Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas 1990 a 2016. referencia SINAN dengue. 2017. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/10/obitos-ate-2016.pdf>.
20. Brasil: Ministério da Saúde - Programa Nacional de Controle da Dengue 2002. Brasília, PNCD, 2002. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf
21. Pessanha JEM, Caiaffa WT, César CC et al. Evaluation of the Brazilian National Dengue Control Plan. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(7):1637-1641.
22. World Health Organization. Dengue and Severe Dengue. 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
23. Yin Z, Patel SJ, Wang WL, Chan WL, Ranga Rao KR, Wang G, et al. Peptide inhibitors of dengue virus NS3 protease. Part 2: SAR study of tetrapeptide aldehyde inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006; 16(1):40-3.
24. Frecer V, Miertus S. Design, structure-based focusing and in silico screening of combinatorial library of peptidomimetic inhibitors of Dengue virus NS2B-NS3 protease. *J Comput Aided Mol Des*. 2010; 24(3):195-212.
25. Godói IP, Taranto MFR, Lima WG et al. NS2B-NS3pro como Alvo Molecular para o Desenvolvimento de Fármacos contra Dengue. *Biochemistry and Biotechnology Reports*. 2014; 3(2): 16-30.
26. Godói IP, Lima WG, Comar Junior M et al. Docking and QM/MM Studies of NS2B-NS3pro Inhibitors: a Molecular Target against the Dengue Virus. *J. Braz. Chem. Soc*. 2016; 28 (5): 895-906.
27. Brasil: Anvisa Registra Primeira Vacina Contra Dengue no Brasil. 2015. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-registra-primeira-vacina-contradengue-no-brasil/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=en_US
28. Godói, IP, Lemos LLP, Araújo VE et al. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J. Comp. Eff. Res*. 2017; 6 (2): 165-180.
29. Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80: 846–855.
30. Beauté J, Vong S. Cost and disease burden of Dengue in Cambodia. *BMC Public Health*. 2010; 10:521
31. Beatty ME, Beutels P, Meltzer MI et al. Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84 473–488.
32. Carrasco LR, Lee LK, Lee VJ et al. Economic impact of dengue illness and the cost-effectiveness of future vaccination programs in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(12): e1426.
33. Martelli CMT, Siqueira Junior JB, Parente MPPD et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(9): e0004042.
34. Rodriguez RC, Galera-Gelvez K, Yescas JGL et al. Costs of Dengue to the Health System and Individuals in Colombia from 2010 to 2012. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2015; 92(4): 709–714.

35. Undurraga EA, Edillo FE, Erasmo JNV et al. Disease Burden of Dengue in the Philippines: Adjusting for Underreporting by Comparing Active and Passive Dengue Surveillance in Punta Princesa, Cebu City. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017; 96:887–898.
36. Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(12): e2520.
37. Shepard DS, Halasa YA, Tyagi BK et al. Economic and Disease Burden of Dengue Illness in India. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91(6): 1235–1242.
38. Undurraga EA, Betancourt-Cravioto M, Ramos-Castañeda J et al. Economic and Disease Burden of Dengue in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(3): e0003547.
39. Coeli CM, Camargo Jr KRd. Avaliação de diferentes estratégias de bloqueio no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol.* 2002; 5(2): 185.
40. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Revista Brasileira de Estudos de População* 2007; 24(1): 163.
41. Guerra Junior AA, Acúrcio FA, Andrade EI, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplants in Brazil: a cost comparison. *Cad Saude Publica.* 2010; 26(1): 163.
42. Acúrcio FA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde; Perfil demográfico y epidemiológico de los usuarios de medicamentos de costo elevado en el Sistema Único de Salud. *Rev. bras. estud. Popul.* 2009; 26 (2): 263.42.
43. R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. Viena: R Foundation for Statistical Computing, 2014. Available from: <http://www.R-project.org/>.
44. Viennet E, Ritchie SA, Williams CR et al. Epidemiology of dengue in a high-income country: A case study in Queensland, Australia. *Parasites & Vectors*, 2014; 7(379):1-16.
45. Thai KTD, Nishiura H, Hoang PL et al. Age-specificity of Clinical Dengue during Primary and Secondary Infections. *Plos Negle Trop Dis*, 2011; 5(6): e1180.
46. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ.* 1994; 72(3):429-445.
47. World Health Organization. The Global Burden of Disease concept. Available from: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf
48. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Disability Weights. 2015. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-disability-weights>
49. World Health Organization. Global Health Observatory data repository - Life tables by country Brazil. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60220>
50. Brasil. Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. 2007. Available from: www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090217115710.pdf
51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas – Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. p.152. 2009. Available from: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf

52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2.ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
53. Halasa YA, Shepard DS, Zeng W et al. Economic Cost of Dengue in Puerto Rico. *Am J Trop Med. Hyg.* 2012; 86(5): 745–752.
54. Armien Blas, Suaya JA, Quiroz E et al. Clinical Characteristics and National Economic Cost of the 2005 Dengue Epidemic in Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 79(3): 364–371.
55. Kongsina S, Jiamton S, Suaya JÁ et al. Cost of dengue in Thailand. WHO Regional Office for South-East Asia. *Dengue Bulletin.* 2010; 34: 77-88. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/170969>
56. Wettstein ZS, Fleming M, Chang AY et al. Total Economic Cost and Burden of Dengue in Nicaragua: 1996–2010. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87(4): 616–622.
57. Edillo FE, Halasa YA, Largo FM et al. Economic Cost and Burden of Dengue in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 92(2): 360–366.
58. Machado AAV, Estevan AO, Croda J et al. Análise do impacto econômico da dengue como auxílio na gestão de campanhas de vacinação. Available from: <http://apps.cofen.gov.br/cbcent/sistemainscricoes/arquivosTrabalhos/I66313.E13.T11839.D9AP.pdf>
59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.160 p. Available from: <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/dengue/livroDiretrizes.pdf>
60. Godói IP, Santos AS, Reis EA et al. Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations. *Front. Pharmacol.* 2017. 8(41):1-9.
61. WHO. Dengue Vaccine: WHO position paper – July 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016; 30 (91) 349–364.
62. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica - Síntese de Indicadores Sociais Uma análise das condições de vida da população brasileira 2014. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91983.pdf>
63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Informações Ambientais – Clima. 2017. Available from: ftp://geoftp.ibge.gov.br/informacoes_ambientais/climatologia/mapas/brasil/clima.pdf
64. Valle D, Pimenta DN, Cunha RV. *Dengue – Teorias e Práticas.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2015. 458p. ISBN: 978-85-7541-456-9.
65. Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti: History of Control in Brazil.* *Epidemiol. serv. saúde.* 2007; 16(2):113 – 118.
66. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf
67. Valle D, Pimenta DN, Aguiar R. Zika, dengue and chikungunya: challenges and issues. *Epidemiol Serv Saude,* 2016; 25(2):419-422.
68. Portal Brasil. Orçamento de 2015 é aprovado pelo Congresso. 2017. Available from: <http://www.brasil.gov.br/governo/2015/03/orcamento-de-2015-e-aprovado-pelo-congresso>

69. Brasil. Portaria nº 2757 de 11 de Dezembro de 2014. Dispõe Sobre o Repasse do Piso Variável de Vigilância em Saúde de Recursos Para Qualificação das Ações de Vigilância, Prevenção e Controle da Dengue e Chikungunya. 2014. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2757_11_12_2014.html.

Material Suplementar

Tabela S1: Eventos Clínicos, exames e atividades aplicadas ao cuidado em saúde em pacientes que tiveram dengue e utilizaram o SUS

Código	Descrição
0205020038	Ecografia Abdome Superior
0205020046	Ecografia Abdomen Total
0205020135	Ecografia de Torax
0206010079	Tomografia de Cranio com Contraste (Urgencia)
0301060010	Diagnostico e/ou atend. Urg. Clinica pediat
0301060070	Diagnostico e/ou atend. Urg. Clinica cirúrgica
0301060088	Diagnostico e/ou atend. Urg. Clinica medica
0303010061	Tratamento de doenças infecciosas e intestinais
0303010070	Tratamento febres por arbovírus e febre hemorrágica viral
71300007	Primeiro atendimento de urgencia hospitalar com diagnostico em clinica pediátrica
72500000	Primeiro atendimento de urgencia hospitalar com diagnostico em clinica medica
0206010079	Tomografia de Cranio com Contraste urgência
0212010026	Exames pre-transfusionais I
0301060010	Diagnostico e/ou atendimento de urgência Clinica Pediatrica
0301060070	Diagnostico e/ou atendimento de urgência Clinica Cirurgica
0301060088	Diagnostico e/ou atendimento de urgência Clinica Medica
412030012	Descorticação Pulmonar (Limpeza cavidade pleural)- complicação
0202030903	Pesquisa de anticorpos IGM contra arbovírus (dengue)
0202030792	Pesquisa de anticorpos IGG contra arbovírus (dengue)
02013010330	Imunohistoquímica para identificação do vírus da dengue
0213010380	Isolamento do vírus da dengue
0202020380	Hemograma Completo
0202010643	Dosagem TGO
0202020029	Contagem de plaquetas
0306020076	Transfusão de plaquetas
0205010032	Ecocardiograma
0213010119	Histopatologia para identificação da dengue
1106343	Pesquisa de arbovirus-ifi (dengue e febre amarela)
11063432	Pesquisa de anticorpos igg contra arbovirus (dengue e febre amarela) - código origem
11063440	Pesquisa de anticorpos igm contra

	arbovirus (dengue e febre amarela) - código origem
0102010501	Atividades educativas sobre a temática da dengue realizadas para a população
0303020040	Tratamento de anemia hemolítica
0303020083	Tratamento de outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos
0303030046	Tratamento de distúrbios metabólicos
	Tratamento de acidente vascular cerebral - avc (isquêmico / hemorrágico agudo)
0303040149	
0303060107	Tratamento de crise hipertensiva
0303060190	Tratamento de infarto agudo do miocárdio
0303060212	Tratamento de insuficiência cardíaca
0303060280	Tratamento de síndrome coronariana aguda
0303070102	Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo
0303140097	Tratamento de hemorragias das vias respiratórias
0303140100	Tratamento de infecções agudas das vias aéreas superiores
0303140135	Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório
0303140143	Tratamento de outras infecções agudas das vias aéreas inferiores
72300019	Desidratação aguda (pediatria)
72500018	Desidratação aguda (clínica médica)
75500124	Hemorragias digestivas
77500032	Insuficiência coronariana aguda
77500113	Insuficiência cardíaca
77500121	Crise hipertensiva
79300022	Anemia hemolítica congênita ou adquirida
79300065	Púrpura trombocitopênica
79300073	Outras púrpuras ou afecções hemorrágicas
79500030	Anemia aplástica
79500056	Púrpura trombocitopênica
79500064	Outras púrpuras ou afecções hemorrágicas
79500102	Outras doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos
81500106	AVC agudo
0303060255	Tratamento de parada cardíaca c/ ressuscitação
0303060131	Tratamento de edema agudo de pulmão
0303060204	Tratamento de insuficiência arterial c/ isquemia crítica
0303060280	Tratamento de síndrome coronariana aguda
0303150050	Tratamento de outras doenças do aparelho urinário
0303140046	Tratamento das doenças Crônicas das vias aéreas inferiores
0303020040	Tratamento de anemia hemolítica
79300065	Púrpura trombocitopênica
79300073	Outras púrpuras ou afecções hemorrágicas
79500030	Anemia aplástica
79500056	Púrpura trombocitopênica
79500064	Outras púrpuras ou afecções hemorrágicas

79500102	Outras doenças do sangue e orgaos hematopoiéticos
81500106	AVC agudo
0303060255	Tratamento de parada cardiaca c/ ressuscitação
0303060131	Tratamento de edema agudo de pulmão
0303060204	Tratamento de insuficiencia arterial c/ isquemia critica
0303060280	Tratamento de síndrome coronariana aguda
0303150050	Tratamento de outras doenças do aparelho urinário
0303140046	Tratamento das doenças Crônicas das vias aéreas inferiores

Tabela S2: Procedimentos Hospitalares associados em pacientes com dengue que utilizaram serviços do SUS durante 2000-2015

Dengue Complicações	Frequencia (%)	Gastos (USD)
<i>Doença Crônica respiratória</i>	20.97	149,307.29
<i>Hipertenão(descomplicada)</i>	0.66	19,505.44
<i>Congestão Cardíaca</i>	1.04	8,475.38
<i>Desordens eletrolíticas e de flúidos</i>	36.30	120,439.51
<i>Complicações Hipertensão</i>	12.25	178,195.95
<i>Falência renal</i>	18.06	60,765.85
<i>Deficiência – anemia</i>	0.29	2,362.34
<i>Coagulopatia</i>	9.25	65,219.95

Table S3: Parametros aplicados a carga da doença – DALY

Parameter	Value	Source
<i>Disability weight - dengue</i>	0.051	[46]
<i>Disability weight – severe dengue</i>	0.133	[46]
<i>Duração em dias Hospitalização (dengue)</i>	3	[48]
<i>Duração Hospitalização (dengue grave)</i>	5	[48]
<i>Taxa de desconto</i>	0.05	[49,50]
<i>Registros de dengue por grupo etário</i>		Hospitalization Information System (SIH/SUS)
<i>Numero de óbitos</i>		Mortality Information System (SIM/SUS)
<i>Expectativa de vida</i>		[47]

4.4 Artigo 4 – Análise custo efetividade para a primeira vacina aprovada para a prevenção da dengue no Brasil: considerações para o Programa Nacional de Imunização do SUS ⁴

Isabella Piassi Godói^{a,b}; Itamar Megiddo^{c,d}; Abdur Razzaque Sarker^{e,f}; Alec Morton^f; Samantha Alvarez-Madrazo^g, Juliana Álvares^{a,b}, Francisco A. Acurcio ^{a,b}, Brian Godman^{g,h,i} Marion Bennie^g; Augusto Afonso Guerra Junior^{a,b}

^a Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, sala 1023, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

^b SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health, sala 1042, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil.

^c Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, Washington, DC, USA

^d Farr Institute of Health Informatics Research, University of Strathclyde, Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences. 161 Cathedral Street, Glasgow G4 0RE, United Kingdom.

^e Health Economics and Financing Research, Health Systems & Population Studies Division, Dhakda, Bangladesh.

^f Department of Management Science, University of Strathclyde, Glasgow, UK.

^g Department of Pharmacoepidemiology, Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences. 161 Cathedral Street, Glasgow G4 0RE, United Kingdom.

^h Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, SE-141 86, Stockholm, Sweden. ⁱ Health Economics Centre, Liverpool University Management School, Liverpool, UK.

Autor Correspondente: isabellapiassi@gmail.com

⁴Este artigo ainda não foi submetido para publicação.

Resumo

A dengue é uma das arboviroses de maior relevância no cenário da saúde pública. No Brasil, a doença é de notificação compulsória, sendo o país um potencial mercado para a vacina CYD-TDV (Dengvaxia[®]), que foi aprovada pela ANVISA em 2015. O objetivo deste estudo foi desenvolver uma análise de custo-efetividade da primeira vacina licenciada no país. A análise foi desenvolvida na perspectiva do Sistema Único de Saúde a partir de um modelo de Markov, que incluiu a comparação entre uma estratégia de vacinação com CYD-TDV (recomendação 9 a 45 anos) e a de não vacinação, com eficácia global da vacina de 60%. Foram utilizados probabilidades dos estados de saúde aplicada ao tratamento da dengue no SUS (domiciliar, ambulatorial e hospitalar). A análise foi aplicada considerando para cada estratégia uma população de 100 000 indivíduos, com horizonte temporal de 16 anos. A efetividade foi mensurada a partir da medida de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e a razão custo-efetividade incremental (ICER) da vacinação foi expressa em dólar americano. A estratégia de vacinação apresentou benefícios clínicos, contudo apresentou um elevado custo incremental de USD 10,012.38 (USD 101,579,881.63 RCEI) comparado a estratégia de não vacinação direcionada a população alvo desta vacina (indivíduos de 9 a 45 anos). A análise de custo efetividade demonstrou que os atuais preços praticados no mercado para Dengvaxia[®] demonstraram serem elevados para uma potencial incorporação no SUS. Reforça-se a necessidade de discussões quanto á precificação, bem como da realização de estudos de soroprevalência para DENV, a fim de auxiliar na tomada de decisão quanto ao impacto de uma estratégia de vacinação no país.

Palavras-Chaves: Dengue, Análise Custo efetividade, Vacina Dengue, Saúde Pública, Brasil.

1. Introdução

A dengue é uma doença viral transmitida pela picada das fêmeas dos mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti*, considerada como um dos desafios da saúde pública. Estima-se que 3,97 bilhões de pessoas vivam em áreas de risco de infecção em todo o mundo (Brady *et al.*, 2012) e cerca de 390 milhões de pessoas são infectadas (OMS, 2015). A maioria dos casos ocorre em regiões tropicais e subtropicais e existem quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV1-4) (Brady *et al.*, 2012; Bhatt *et al.*, 2013). De 1950 a 1970, este vetor foi erradicado em uma campanha vetorial em todo o continente. Infelizmente, a interrupção da campanha e a aceleração da urbanização em muitas cidades latino-americanas contribuíram para o retorno do mosquito e disseminação da circulação do DENV (Gubler, 1998; Murray *et al.*, 2013).

No Brasil, várias epidemias foram observadas em todo o país, especialmente no Sudeste e no Nordeste (Brasil, 2017a; Brasil, 2017b). Nos últimos anos, foram registradas algumas importantes epidemias como em 2012 (DENV-3), 2008 (DENV-2), 2010 (DENV-1) e 2013 (DENV-1/4) (Coelho & Siqueira Junior, 2014; Brasil, 2017a).

Os programas de controle vetorial têm sido a principal medida preventiva de combate à infecção em países endêmicos, assim como para outros arbovírus, como a febre amarela, zika e chikungunya. Neste contexto, destaca-se a criação, em 2002, do Programa Nacional de Dengue desenvolvido com o desafio de reduzir a infestação por *Aedes aegypti* e a incidência de dengue no país (Brasil, 2002). Até o momento, não há nenhum antiviral específico disponível para o combate de DENV, mas os esforços foram observados direcionados ao desenvolvimento de antivirais nos últimos anos (Yin *et al.*, 2006; Frezer & Miertus, 2010; Godói *et al.*, 2014; Godói *et al.*, 2016).

Em 23 de dezembro de 2015, o Brasil se tornou o terceiro país a aprovar a primeira vacina tetravalente de dengue (CYD-TDV, Dengvaxia[®]), desenvolvida pelo laboratório Sanofi Pasteur, recomendada para indivíduos entre 9 e 45 anos (Brasil, 2015). Esta vacina foi aprovada em outros países endêmicos, como México, Filipinas, El Salvador, Costa Rica, Paraguai, Guatemala, Peru, Indonésia, Tailândia e Cingapura (Roland *et al.*, 2015, OMS, 2016). A eficácia global desta vacina foi estimada em 60%, com diferença de resultados aplicados a avaliação de sorotipo específico com destaque para DENV-4 (77%) e DENV-2

(43%), que apresentaram, respectivamente, a melhor e pior resposta frente à proteção induzida pela vacina (Hadinegoro *et al.*, 2015, Godói *et al.*, 2017a).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é recomendada a introdução desta vacina somente em áreas geográficas com grande carga da doença. Adicionalmente, ressalta-se a importância da avaliação de aspectos epidemiológicos em âmbito nacional, a avaliação da relação entre custos e benefícios aplicados a cada localidade, bem como do impacto orçamentário, de forma a melhor contribuir para a tomada de decisão no cenário da avaliação de tecnologias em saúde (OMS, 2016). Na América Latina destacam-se alguns estudos para a avaliação do impacto econômico de uma vacina para a prevenção da dengue (Meltzer *et al.*, 1998, Anez *et al.*, 2006, Armien *et al.*, 2008, Suaya *et al.*, 2009, Shepard *et al.*, 2010, Lee *et al.*, 2011, Durhan *et al.*, 2013; Marteli *et al.*, 2015, Wenceslao Orellano *et al.*, 2016) e na Ásia (Garg *et al.*, 2008, Clark *et al.*, 2005, Harving & Ronsholt, 2007, Carrasco *et al.*, 2011, Shim, 2016; Zeng *et al.*, 2018) que, em geral, envolveram um hipotético cenário de vacinação. Entre essas publicações, destacam-se alguns estudos a análise de custo efetividade (Durhan *et al.*, 2013; Carrasco *et al.*, 2011, Shim, 2016; Zeng *et al.*, 2018) e custo utilidade (Orellano *et al.*, 2016).

De acordo com o Relatório do Grupo de Trabalho do Ministério da Saúde aplicado ao processo de decisão para introdução da vacina contra dengue pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), publicado em 2016, destacou-se a necessidade da realização de um estudo de custo efetividade a partir do conhecimento do valor comercial de CYD-TDV, bem como das estimativas do custo da doença no Brasil. Neste contexto, resultados advindos de estudo deste tipo de avaliação poderão apontar maiores subsídios para o planejamento dos recursos financeiros e, principalmente, fundamentar com base técnico-científica a decisão institucional de inclusão ou não no Calendário Nacional de Vacinação (Brasil, 2016).

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi estimar a razão custo efetividade da primeira vacina de dengue aprovada no Brasil (CYD-TDV) comparando a estratégia de vacinação com não vacinação. Este foi o primeiro estudo que considerou os gastos registrados nas bases do SUS para dengue e dengue grave, as probabilidades e os estados de saúde associados ao tratamento de dengue e dengue grave no Brasil e buscou contribuir para discussões futuras sobre a possibilidade de incorporação de Dengvaxia® no Programa Nacional de Imunização.

2. Materiais e Métodos

2.1 Desenho do Estudo

Para a realização da análise de custo efetividade da vacina CYD-TDV (Brasil, 2015), utilizou-se resultados de eficácia da vacina para a prevenção da dengue de uma revisão sistemática, que envolveu todos os ensaios clínicos (fase II: 6; fase III:3) de CYD-TDV (Dengvaxia®) (Godói *et al.*, 2017a). Foram verificados os gastos diretos associados à dengue e dengue grave no país entre o período de janeiro/2000 a dezembro/2015, a fim de melhor avaliar os gastos medianos para cada um dos cenários clínicos aplicados a esta arbovirose aos usuários do SUS.

A fim de melhor compreender os gastos aplicados a esta infecção no país, foram verificados os registros de procedimentos realizados no país aplicados ao tratamento da dengue (Procedimentos: 74300440, 74500457, 0303010010; CID-10: A90) e dengue grave (Procedimentos: 74300628, 74500628, 0303010029; CID-10: A91) entre 2000 e 2015. Adicionalmente, foram avaliados todos os procedimentos associados (Material Suplementar) ao manejo clínico dos pacientes acometidos por esta arbovirose após a entrada no SUS, conforme previsto em protocolos clínicos do Ministério da Saúde no país (Brasil, 2007; Brasil, 2008, Brasil, 2013). Todos os registros de óbitos também foram considerados, a fim de melhor demonstrar o real impacto da dengue no Brasil na perspectiva do SUS.

Os dados utilizados foram obtidos por pareamento determinístico-probabilístico envolvendo os bancos de dados administrativos do SUS: Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informação Ambulatório (SIA) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (Coeli & Camargo, 2002; Cherchiglia *et al.*, 2007; Acurcio *et al.*, 2009; Guerra Junior *et al.*, 2010). Os dados advindos desses sistemas foram utilizados para a obtenção de parâmetros epidemiológicos e dos gastos com a doença no país. Adicionalmente, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/SUS) foi utilizado para os registros dos óbitos ocorridos no período de 16 anos da avaliação.

Com a verificação do perfil de utilização dos serviços e procedimentos realizados usualmente pelos usuários do SUS para o tratamento da dengue e dengue grave, foi possível a determinação das probabilidades de transição para cada um dos estados de saúde do modelo

de custo efetividade direcionado ao tratamento desta arbovirose (dengue e dengue grave) no país.

Os valores associado aos gastos com dengue e dengue grave foram convertidos para dolar norte-americanos (Paridades de Poder de Compra (PPPs)). Para a determinação do valor em dólar (USD) para os gastos com vacinação foi aplicada a conversão conforme preconizado pelo Banco Mundial (2017: USD 1 = 3.191 BRL). A taxa de desconto utilizada foi de 5%, a partir de recomendações da Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2009, Brasil, 2014a).

2.2 Modelagem

Um modelo de Markov foi desenvolvido utilizando o software Treeage Pro 2014 e realizado a partir do SUS e incluiu os gastos diretos a um programa de vacinação a nível nacional para indivíduos entre 9 e 45 anos (Brasil, 2015). Os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) devido à dengue e dengue grave foram utilizados como índice de efetividade. Um modelo de simulação de Markov foi desenvolvido com ciclos de 1 ano que seguiram uma coorte hipotética de 100.000 pessoas desde o nascimento até a morte, considerando a expectativa de vida de 75 anos no Brasil (IBGE, 2014). O horizonte temporal foi de 16 anos.

O modelo considerou duas estratégias: vacinação e não vacinação. Para a estratégia de vacinação foram aplicadas dois cenários: com cobertura e sem cobertura da vacina, mediante a recomendação da vacina CYD-TDV ter sido registrada e indicada, pelo fabricante, para indivíduos entre 9 e 45 anos (Brasil, 2015). Com isso, indivíduos fora da faixa etária mencionada foram considerados no cenário sem cobertura. Para ambas as estratégias consideradas no modelo desenvolvido foram considerados os mesmos estados de saúde relacionando a dengue e dengue grave a partir de probabilidades de transição advindas de registros do SUS associados a esta arbovirose no Brasil. Os estados de saúde considerados no modelo foram: infectado, não infectado, assintomático, dengue (domiciliar, ambulatorial, hospitalização) e dengue grave (domiciliar e hospitalização).

Probabilidades de transição dos estados de saúde incluíram a probabilidade de ser infectado, não infectado, assintomático, desenvolver quadro clínico de dengue (tratamento: domiciliar, ambulatorial, hospitalar), dengue grave (tratamento: domiciliar e hospitalar) e taxa de

letalidade por dengue e dengue grave. No ramo da estratégia de vacinação com CYD-TDV foi considerado a proteção de 60% (Godói *et al.*, 2017a) dos indivíduos assumindo proteção ao longo da vida, sendo a cobertura vacinal de 100% para os indivíduos entre 9 e 45 anos durante 10 anos (Araújo *et al.*, 2017). Foi considerado a necessidade de administração de três doses da vacina para a obtenção da eficácia global de 60% e o preço por dose utilizado foi o estabelecido em 2018 para comercialização no país (USD = 128.33 – três doses) (CMED, 2018).

2.3 Parâmetros epidemiológicos

A partir da obtenção dos registros realizados pelo SUS (Sistemas de Informação SUS: SIA, SIH e SIM) para o tratamento da dengue e dengue grave, foram verificadas as probabilidades de transição para cada estado de saúde usualmente observada pelo indivíduo com a infecção no Brasil. Para a determinação da frequência mediana dos indivíduos que realizam o tratamento domiciliar foi verificado o n° de casos notificados no país para o período de 2000 a 2015 e destes subtraídos os casos atendidos de forma ambulatorial e hospitalar por ano (casos em tratamento domiciliar = notificados – (ambulatoriais + hospitalizados)). A partir do n° de habitantes no país, dos casos notificados no Sistema de Informação Agravos de Notificação (SINAN), bem como dos registros das bases de dados dos SUS (SIA/SUS e SIH/SUS) por ano no período de 2000 a 2015 para a determinação da frequência mediana para cada estado de saúde. Estas análises foram realizadas usando o Microsoft Excel 2010. A tabela 1 apresenta os principais parâmetros, advindos da literatura, para a elaboração do modelo de custo efetividade aplicado à primeira vacina contra a dengue no Brasil na perspectiva do SUS.

Tabela 1: Parâmetros utilizados no modelo de custo efetividade para a vacina CYD-TDV na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

Parâmetro	Valor (Análise de Sensibilidade)	Referência
<i>Sócio-Demográfico</i>		
População 9 a 45 anos (Com cobertura)	58% (52,2-64)	IBGE, 2014
<i>Epidemiológico</i>		
Assintomático (%)	70 (60-85)	Honório <i>et al.</i> , 2009
<i>Programa de Vacinação</i>		
Eficácia Global CYD-TDV	60 (43-77)	Godói <i>et al.</i> , 2017a
Preço Vacina (3 doses) USD	128.33 (102.41- 132.05)	CMED, 2018
Desperdício (10%) USD	12.80 (10.2-13.05)	GOLDIE <i>et al.</i> , 2007; NOVAES <i>et al.</i> , 2015
*Gasto vacinação por pessoa USD	2.81	GOLDIE <i>et al.</i> , 2007; NOVAES <i>et al.</i> , 2015
Gasto Global vacinação USD	143.94 (115.42 – 147.91)	

Notas: * Incluindo transporte, armazenamento e administração de vacina para o cronograma completo (três doses)

2.4 Parâmetros de eficácia da vacina (VE)

Utilizou-se a revisão sistemática e meta-análise direcionada a avaliação da eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina CYD-TDV, cujo percentual de proteção é de 60% (Godói *et al.*, 2017a). Para a análise de sensibilidade foi considerado os percentuais de eficácia sorotipo específico no qual variou de 43% a 77%, considerando a melhor e pior resposta observada para os sorotipos DENV-2 e DENV-4. Esta revisão sistemática (Godói *et al.*, 2017a) incluiu todos os ensaios clínicos de eficácia publicados para esta vacina. Considerou-se a necessidade da administração de três doses para o cronograma completo de vacinação para a obtenção de 60% de eficácia advinda da literatura (Capeding *et al.*, 2014; Villar *et al.*, 2015; Godói *et al.*, 2017a). Os parâmetros da vacina foram demonstrados na Tabela 1.

2.5 Utilização dos procedimentos e gastos associados a dengue e dengue grave no Brasil

Foram extraídos os gastos medianos (USD PPP) para cada um dos serviços realizados no SUS para tratamento da dengue e dengue grave. Para isso, foi avaliada a trajetória dos pacientes pelos distintos sistemas (ambulatoriais e hospitalização) do SUS. Neste contexto, foram rastreados todos os registros envolvendo os códigos dos procedimentos de dengue (0303010010, 74300440, 74500457) e dengue grave (0303010029, 74300628, 74500627),

bem como procedimentos associados (Material Suplementar) com o CID: A90 (dengue) ou CID: A91 (dengue grave) no período de janeiro/2000 a dezembro/2015. Foram verificados os valores medianos para cada tipo de procedimento associado a dengue e dengue grave. Todos os procedimentos associados incluídos como gastos aplicados a doença, são previstos de serem aplicados para o tratamento de dengue e dengue grave no país e refletem a conduta clínica recomendada pelo Ministério da Saúde. Adicionalmente, foi avaliado o tempo mediano de utilização dos serviços realizados pelo SUS para dengue e dengue grave, a fim de serem utilizados na avaliação dos dias perdidos (incapacidade – DALY) frente a cada um dos diferentes contextos clínicos.

Para o cálculo do gasto mediano com tratamento domiciliar para dengue e dengue grave, considerou-se que por ser uma doença de notificação compulsória os indivíduos teriam recebido um acompanhamento inicial em uma unidade de pronto atendimento. De acordo com protocolos clínicos de manejo da dengue no país (Brasil, 2007; Brasil, 2008; Brasil, 2013), recomenda-se a realização de algumas atividades aplicadas à linha de cuidado frente para a abordagem de um indivíduo com dengue conforme apresentado no quadro 1 abaixo:

Quadro 1: Procedimentos aplicados à abordagem inicial dos indivíduos com dengue e dengue grave

Dengue	Dengue Grave
Acolhimento com classificação de risco	Acolhimento com classificação de risco
Consulta medica em atenção básica	Consulta medica em atenção básica
Consulta de profissionais de nível superior na atenção básica - Triagem - enfermeiro	Consulta de profissionais de nível superior na atenção básica - Triagem - enfermeiro
Analgésico/Antitérmico: Dipirona ou Paracetamol 500 mg 6h/6h	Analgésico/Antitérmico: Dipirona ou Paracetamol 500 mg 6h/6h
Recomendação: Hidratação oral	Realização: Hemograma Monitorar e encaminhar para atenção secundária

Utilizou-se o preço fábrica (ICMS 18%) para a definição do preço da vacina CYD-TDV (Dengvaxia[®]) estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (CMED, 2018), bem como outros gastos aplicados a vacinação de acordo com a literatura (Goldie *et al.*, 2007, Novaes *et al.*, 2015), apresentados na tabela 1.

2.6 Análise custo-efetividade

A razão custo efetividade incremental (RCEI) foi calculada a partir da diferença entre estratégia de vacinação e não vacinação. Todos os custos foram expressos em dólares americanos (USD). A efetividade foi mensurada a partir da soma dos anos de vida perdidos e anos de vida vividos com incapacidade (DALYs) associados a dengue e dengue grave (Orelano *et al.*, 2016; Araújo *et al.*, 2017). O valor de incapacidade utilizado para dengue (0.051) e dengue grave (0.133) preconizado pelo Global Burden of Diseases (GBD) de 2015, bem como os dias de duração observados para cada um dos estados de saúde. O cálculo de DALY por caso foi calculado utilizando a seguinte fórmula (Araújo *et al.*, 2017).

$$DALY \text{ perdido} = \frac{n^{\circ} \text{ dias com sintomas (dengue ou dengue grave)}}{365 \text{ dias}} \times \text{incapacidade}$$

2.7 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade caracteriza-se em uma importante etapa de avaliação de um modelo de decisão a fim de testar a influência de parâmetros como frequência dos casos registrados, preço da vacina e gastos ambulatoriais e hospitalares que podem representar incertezas sobre os resultados a serem obtidos. Foram aplicados parâmetros adicionais como taxa de negociação para compras públicas (20% a 75%) e eficácia entre 56% a 98% (vacinas incorporadas no PNI de menor e maior eficácia), a fim de verificar a influência desses fatores na avaliação custo efetividade de uma estratégia de vacinação pelo SUS. Adicionalmente, foi desenvolvido um diagrama de tornado para a magnitude e influencia dos parâmetros utilizados.

2.8 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) sob a CAAE 57219816.0.0000.5149.

3. Resultados

3.1 Avaliação da utilização dos serviços e procedimentos aplicados a dengue e dengue grave e a trajetória dos usuários frente aos sistemas do SUS

A partir da avaliação do perfil de utilização dos serviços do SUS, entre o período de 2000 a 2015, foi verificado um total de 702.270 indivíduos (708800 procedimentos) e 29.925 indivíduos (30377 procedimentos), respectivamente, aplicados ao tratamento da dengue e dengue grave no Brasil, considerando os serviços ambulatoriais e hospitalares realizados. A figura 1 contempla todos os estados de saúde que um indivíduo com dengue ou dengue grave pode apresentar frente ao contexto de tratamento da doença pelo SUS. Todas as probabilidades de transição para cada um dos estados de saúde considerados foram apresentados na tabela 2.

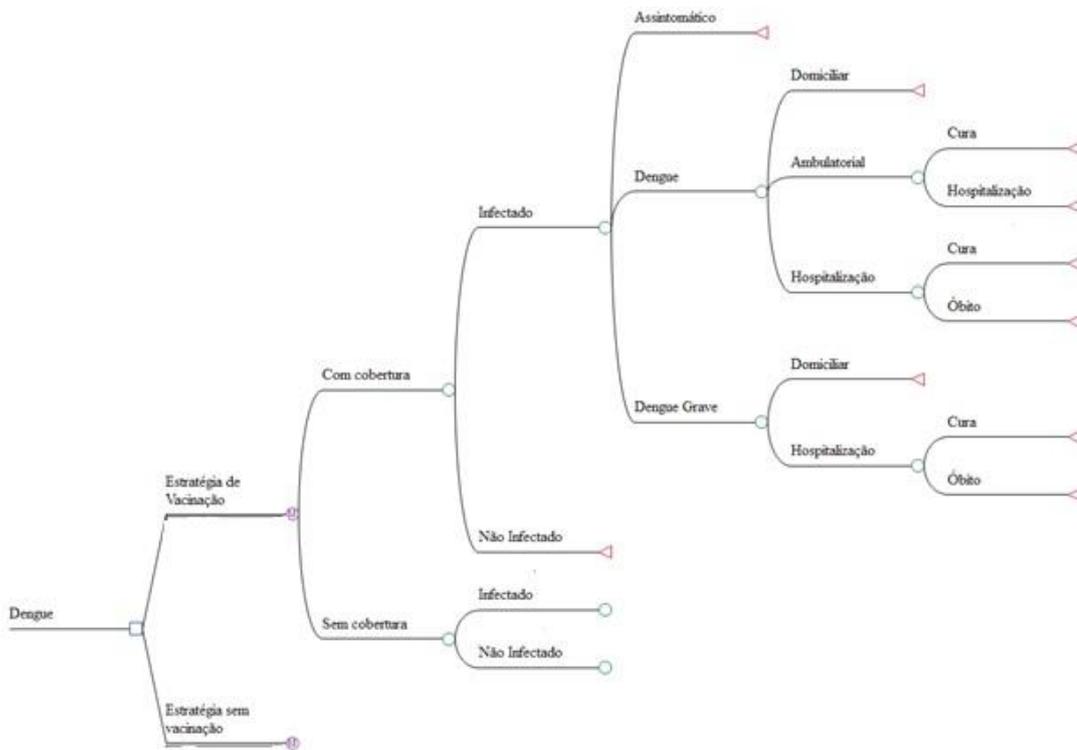


Figura 1: Modelo de custo efetividade de CYD-TDV na perspectiva do SUS

A partir da figura 1 é possível identificar os estados de saúde atribuídos para dengue e dengue grave no país. Os estados de saúde aplicados a estratégia de vacinação e não vacinação foram os mesmos, a diferença foi as probabilidades de transição mediante ao efeito protetor da

vacina nos indivíduos de 9 a 45 (ramo do modelo de Markov: com cobertura), comparado com os sem cobertura ou que não receberam a vacina (estratégia sem vacinação).

Tabela 2: Probabilidades de transição dos estados de saúde para dengue e dengue grave utilizados no modelo de custo efetividade de CYD-TDV no SUS

Estado de Saúde	Probabilidade de transição (%)	Análise de Sensibilidade	Utilização de serviços (dias)	Análise de Sensibilidade
Infectado	16,8	15,1-18,4	-	
Não Infectado	83,2	81,6-84,9	-	
Dengue	29,7	26,7-32,6		
<i>Domiciliar</i>	92,5	88,0-94,0	1	2-5
<i>Ambulatorial</i>	0,05	0,03-0,055		
<i>Cura</i>	38,7		2	1-3
<i>Hospitalização</i>	61,3		3	2-7
Hospitalização	7,45	6,7-8,2		
<i>Cura</i>	99,6	99,3-99,8	7	3-20
<i>Óbito</i>	0,4	0,2-0,7	15	10-90
Dengue Grave	0,41			
<i>Domiciliar</i>	77,3	72,8-81,8	1	2-7
<i>Hospitalização</i>	22,7			
<i>Cura</i>	90,8	86,3-95,3	10	5-30
<i>Óbito</i>	9,2	4,7-13,1	20	15-90

3.2 Avaliação dos gastos aplicados aos serviços com dengue e dengue grave no Brasil

A partir do perfil de utilização dos serviços e procedimentos aplicados ao tratamento da dengue e dengue grave no país entre 2000 e 2015 foi verificado um gasto global de USD 157,241,675.10 e USD 10,338,694.98, respectivamente. Os gastos medianos associados para cada tipo de atendimento usualmente encontrado para esta arbovirose no país foram apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Gastos medianos aplicados a dengue e dengue grave nos diferentes cenários dos pacientes pelos sistemas do SUS.

Cenário	Dengue Valor Mediano (USD)	Análise Sensibilidade	Dengue Grave Valor Mediano (USD)	Análise Sensibilidade
<i>Notificação/Tratamento domiciliar</i>	9.56	8.94-9.99	11.24	11.21-11.72
<i>Ambulatorial</i>				
<i>SAI</i>	25.80	14.38-345.68	-	-
<i>SIA-SIH</i>	231.81	164.65-890.42	-	-
<i>Hospitalização</i>				
<i>SIH</i>	273.83	207.60-3,182.13	530.20	256.38-3,930.41
<i>SIH-SIM</i>	399.22	210.52-4351.94	702.30	350.20-5,039.00

*Nota: SIA: Sistema de Informação Ambulatorial; SIH: Sistema de Informação Hospitalar; SIM: Sistema de Informação de Mortalidade

3.3 Avaliação Custo Efetividade

A partir das frequências e gastos medianos aplicados ao tratamento da dengue e dengue grave verificou-se que a estratégia de vacinação apresentou maior benefício clínico com um elevado gasto, representando custo efetividade incremental de USD 101,579,881.63 (USD 10,012.30 custo incremental) comparado com estratégia de não vacinação, apresentado na tabela 4.

Tabela 4: Análise Custo Efetividade envolvendo uma estratégia de vacinação e não vacinação aplicada a dengue no Brasil na perspectiva do SUS

Estratégia	Custo (USD)	Custo Incremental	RCE	RCEI
Vacinação	10,029.30	10,012.38	53,765,682.34	101,579,881.63
Não Vacinação	16.92	-	59,343.80	-

3.4 Análise de Sensibilidade

A partir do diagrama de Tornado observou-se que os parâmetros gasto com vacinação, frequência de hospitalização com dengue grave e frequência de dengue foram os que mais afetaram a RCEI, sendo portando mais sensíveis a variação. Com a análise de sensibilidade unidirecional foi verificado a influência dos parâmetros como eficácia, sendo considerado valores de 56% a 98%, gasto com vacinação (vacinas incorporadas no PNI), considerando o valor de R\$ 10,00 (dose) ou USD 13.15 (esquema completo) e a possível taxa de negociação associado a compra pública (Ministério da Saúde/SUS) para a vacina entre 20 a 75%, apresentados na tabela 5. Mesmo a um valor de R\$10,00 a dose, verificou-se um gasto de

USD 16.92 e USD 944.55 associado a estratégia de não vacinação e vacinação, respectivamente.

Tabela 5: Análise de sensibilidade unidirecional aplicada a parâmetros do modelo de custo efetividade de CYD-TDV

Parâmetro	Valor	Análise Sensibilidade (USD)	RCEI (USD)
Eficácia	60%	56%-98%	118226891.94-42932944.10
Gasto vacinação	143.94	13.15-147.91	9411251.02-104377568.49
Taxa de negociação (compras públicas)	-	20%-75%	81244365.53-24050726.50

4. Discussão

A análise custo efetividade desenvolvida para a primeira vacina aprovada no Brasil utilizou de resultados de eficácia, publicados de uma revisão sistemática (Godói *et al.*, 2017a) e os gastos com dengue e dengue grave foram obtidos a partir de uma avaliação do perfil de utilização dos serviços realizado no SUS para o tratamento da infecção durante 2000 a 2015. Diferente de outros estudos publicados (Carrasco *et al.*, 2011; Shepard *et al.*, 2011; Durham *et al.*, 2013; Orellano *et al.*, 2016), o presente trabalho utilizou de dados epidemiológicos (todos os registros de dengue e dengue grave) e econômicos (todos os gastos aplicados ao tratamento) diretamente associados ao contexto desta arbovirose em todo o território nacional na perspectiva do SUS. A compreensão frente aos diferentes cenários clínicos desta infecção frente ao consumo de serviços públicos (ambulatorial e hospitalar) foi fundamental para se estabelecer a trajetória (estados de transição) de um usuário do SUS com dengue ou dengue grave no país. Nesse contexto, buscou-se elaborar um modelo de decisão de forma a melhor demonstrar os reais aspectos clínicos, epidemiológicos e econômicos para a dengue no Brasil, a partir de dados diretamente extraídos de bases do Sistema de Informações do SUS (SIH/SIA/SIM/SUS) considerando um período de 16 anos.

A OMS recomenda que em uma análise de custo-efetividade devem ser considerados indicadores e parâmetros regionais para a tomada de decisão local (OMS, 2016). Segundo

Bertram e colaboradores (2016), se as análises econômicas não refletirem o contexto político de uma localidade avaliada, podem resultar em decisões equivocadas. Reforçando a relevância da utilização de informações que reflitam diretamente o cenário e perspectiva em análise, como aplicado em nosso estudo. A partir do perfil de utilização dos serviços a esta infecção no Brasil, pela perspectiva do SUS, foi possível verificar que uma estratégia de vacinação demonstrou benefícios clínicos frente a um elevado valor incremental de USD 10,012.30 referente a estratégia de não vacinação. Todos os gastos do SUS envolvidos com uma possível vacinação com CYD-TDV (eficácia de 60%) seriam adicionais aos observados com o tratamento de dengue e dengue grave associados aos indivíduos que receberiam a vacina (público alvo) e que não teriam a proteção desejada, bem como com 42% da população que não seria vacinada e estaria susceptível a ser infectada. Todos os gastos mencionados corroboram para o resultado encontrado neste presente estudo.

Durham e colaboradores (2013) determinaram que uma vacina contra dengue no Brasil com 70% de eficácia pode ser custo-efetiva para os custos de vacinação de até US\$ 534 para cada indivíduo vacinado e com 30% de eficácia o valor seria alterado para US\$237. Estudo este no qual foi considerada uma vacina hipotética, com resultados diferentes do verificado atualmente para CYD-TDV (Dengvaxia[®]). Godói e colaboradores (2017a) demonstraram uma eficácia global de 60% para o CYD-TDV e resultado distinto quando aplicado à análise sorotipo específica (DENV-1: 55%; DENV-2: 43%; DENV-3: 71%; DENV-4: 77%). Em nosso estudo, foi utilizado o valor de eficácia global e os obtidos com a avaliação sorotipo específico aplicados à análise de sensibilidade, a fim de melhor avaliar a influência da eficácia na tendência dos resultados encontrados.

Durand e colaboradores (2017) demonstraram que um limiar de preço da vacina custo efetiva por dose para uma estratégia de vacinação R9 e 10-16 (vacinação de rotina aos 9 anos e campanhas 10-16 anos) e R9 e 10-25 seria de BRL187,5 (US\$ 52.1) e BRL183,6 (US\$ 51.0), respectivamente. Em outro estudo desenvolvido por Araujo e colaboradores (2016), os custos envolvidos na vacinação de 36.456.974 e 64.781.125 indivíduos envolvendo também as estratégias de vacinação mencionadas, respectivamente, acima por Durand representariam quase US\$ 6 e 10 bilhões para um cronograma completo (três doses). Considerando o n° de indivíduos vacinados apresentados, acima para cada estratégia, e com a prevenção de 60% (eficácia global da vacina) dos casos hospitalares com dengue com gasto mediano de US\$

399.22, pode-se estimar que além do recurso a ser disponibilizado com a aquisição da vacina o governo ainda teria um gasto de, aproximadamente, US\$ 15 bilhões decorrentes com tratamento, a partir das informações obtidas em nosso estudo. Em outras palavras, será mais barato tratar do que vacinar a população considerada por Araujo e colaboradores (2016) a partir da perspectiva da saúde pública. Adicionalmente, os custos do tratamento foram estimados a partir de uma entrevista domiciliar, diferentemente do nosso estudo que utilizou o gasto mediano do valor pago pelo SUS para dengue e dengue grave nos distintos cenários como ambulatorial e hospitalar.

Em uma análise de custo efetividade aplicada ao contexto das Filipinas verificou-se que na perspectiva do sistema de saúde um programa sem vacinação representaria o valor de US\$ 7,687,887 dólares aplicado ao tratamento de dengue, e US\$ 6,615,860 dólares para vacinação dos indivíduos (rotina de 9 anos de idade), considerando para as duas estratégias 100.000 indivíduos (Shim, 2016). Este estudo utilizou informações advindas apenas de um ensaio clínico (CAPEDING *et al.*, 2014) aplicado à vacina CYD-TDV, desenvolvida pelo laboratório Sanofi Pasteur. A partir do resultado observado por Shim (2006) e dos encontrados em nosso estudo, pode-se ressaltar que por apresentar uma moderada eficácia (60%) quando comparada a outras vacinas como a da febre amarela (aproximadamente 95%), o governo que incorporar essa tecnologia em um seu sistema público de saúde, ainda continuará tendo despesas significativas aplicadas ao manejo clínico desta infecção sem considerar os gastos com a aquisição deste produto. Com isso, reforça-se a necessidade da melhor discussão sobre a precificação desta vacina aprovada em muitos países endêmicos para um possível cenário de incorporação. Nas Filipinas, o Departamento de Saúde lançou o programa de imunização contra a dengue para estudantes de escolas públicas com 9 anos de idade. Até o momento, o governo brasileiro não incluiu a Dengvaxia[®] no Programa Nacional de Imunização.

Orellano e colaboradores (2016) realizaram uma análise de custo utilidade, no qual utilizou de estudos preliminares de eficácia da vacina CYD-TDV aplicada ao cenário da Argentina, na perspectiva social, direcionado a um programa de vacinação em nível nacional para crianças de dois anos de idade. De acordo com recomendações do laboratório Sanofi Pasteur, responsável pela vacina, a utilização do produto é direcionada para indivíduos entre 9 e 45 anos (BRASIL, 2015). Adicionalmente, o preço máximo da vacina por dose estimado foi de US\$ 1.49 para uma vacinação em nível nacional e US\$ 28.72 para uma vacinação direcionada

para áreas de alta transmissão no país. Dengvaxia[®] encontra-se aprovada na Argentina, mas não foram encontradas informações sobre o valor aplicado a sua comercialização no país.

Os países em desenvolvimento, como o Brasil, são frequentemente afetados por restrições orçamentárias e por dificuldades nas decisões sobre a alocação de recursos de saúde. Neste contexto, torna-se essencial avaliar o impacto dos potenciais benefícios e gastos associados com a possível implementação de uma vacina no programa nacional de imunização (BOS, 2010; Endo *et al.*, 2016). A possível incorporação de Dengvaxia[®] no PNI implicará em gastos como transporte, armazenamento, administração para cada dose presente no esquema (três doses). Além disso, é importante ressaltar que mesmo com a incorporação de uma vacina no SUS, o governo brasileiro continuará investindo recursos para controlar o vetor, que está associado a outros arbovírus como chikungunya e zika (Valle *et al.*, 2016). Em 2014, o governo brasileiro autorizou a transferência pelo Componente de Vigilância Sanitária do valor de 150.019.037,99 BRL, que correspondeu a 12% do valor anual do orçamento fixo de vigilância em saúde, com ações de prevenção e controlar das arboviroses (Brasil, 2014). Em nosso modelo, não incluímos gastos com prevenção.

Estudos publicados envolvendo análises de custo efetividade para a vacina da dengue, consideraram como limiar de custo efetividade (baseado no valor econômico de um ano de vida saudável e no PIB *per capita* de um país) que se a tecnologia representar um custo entre 1 a três PIB per capita estaria ainda sendo considerada como custo efetiva. De acordo com Glassman (2017), a OMS precisa fornecer novas orientações para melhorar a tomada de decisão com base nos orçamentos locais e nos custos de oportunidade disponíveis. Em um Boletim da Organização Mundial de Saúde, publicado em 2016, demonstrou que essa prática aplicada para definição desse limiar, inicialmente sugerida em 2001 pela Comissão de Macroeconomia em Saúde da Organização Mundial de Saúde, pode levar à decisão errada sobre como gastar recursos de saúde, especialmente em países com importantes restrições financeiras (Endo *et al.*, 2016; Tozan, 2016).

Em um contexto de tomada de decisão, é essencial avaliar outros aspectos, como o impacto orçamentário, bem como a viabilidade e necessidade para se incorporar uma nova tecnologia. A dengue abrange, em sua maioria, países tropicais com dificuldades financeiras como o Brasil, sendo importante essa consideração no cenário de precificação de uma vacina para

prevenção da doença. Torna-se essencial a revisão dos aspectos a serem considerados de forma a melhor contribuir para as determinações de limiares de custo efetividade factíveis com a situação local do contexto em avaliação. O preço atual aplicado a Dengvaxia[®] para comercialização provavelmente passará por discussões a fim melhor adequar o seu valor aplicado a um possível cenário de incorporação no SUS pelo Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC). O país tem cerca de 208 milhões de pessoas e precisa oferecer bons serviços e atender a diferentes tipos de demandas de saúde. Com isso, torna-se imprescindível a avaliação dos possíveis benefícios e gastos decorrentes de um processo de tomada de decisão em saúde (Endo *et al.*, 2016; Tozan, 2016). De acordo com Bertram e colaboradores (2016), o processo para esta decisão precisa ser transparente, consistente e justa, não sendo recomendada a utilização de um único valor limiar.

O Programa Nacional de Imunização (PNI), estabelecido pelo SUS, conseguiu importantes avanços no cenário das doenças infecciosas como a erradicação da varíola e da poliomielite, além da redução dos casos e mortes derivadas do sarampo, da rubéola, do tétano, da difteria e da coqueluche, perfazendo um total de mais de 300 milhões de doses anuais distribuídas. Mediante as muitas demandas e, em geral, um elevado valor agregado das vacinas desenvolvidas, para se incorporar um produto ao PNI consideram-se não somente o impacto de morbimortalidade da doença, mas também sua relação custo efetividade. No contexto da tomada de decisão para a introdução de um imunobiológico ao PNI destacam-se as atividades do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) que se constitui como um fórum permanente de assessoramento à Secretaria de Vigilância em Saúde sobre aspectos técnicos e científicos. Várias organizações reconhecidas no âmbito nacional e internacional são integradas a este comitê como Sociedade Brasileira de Imunologia, Organização Pan-Americana de Saúde, Associação Brasileira de Saúde Coletiva e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Em relatório publicado pelo Ministério da Saúde sobre o processo de decisão para introdução da vacina contra dengue no PNI, em 2016, ficou estabelecido a não recomendação desta vacina de forma imediata ao calendário nacional de vacinação, reforçando a necessidade da realização de estudo de custo efetividade de forma a contemplar as estimativas dos gastos associados a esta infecção no país na perspectiva do SUS (Brasil, 2016c). Neste contexto, o presente estudo utilizou frequências e gastos associados diretamente com o perfil de consumo de procedimentos e dados epidemiológicos sobre esta arbovirose no

país, a fim de melhor contribuir com futuras discussões sobre os aspectos relacionados a uma possível incorporação desta vacina no PNI.

De acordo com o PNI, a implantação de uma nova vacina exige a qualificação de profissionais, bem como o monitoramento e atendimento a eventos adversos e acompanhamento da cobertura vacinal, o que implica em gastos a serem quantificados pelo programa (Brasil, 2016c). Adicionalmente, reforça-se a necessidade de se estabelecer critérios para a seleção da população alvo a ser vacinada (Brasil, 2016c), mediante algumas limitações observadas para CYD-TDV (Dengvaxia[®]) como a maior proteção induzida em indivíduos soropositivos, apresentando ainda distinção de eficácia entre os sorotipos da vacina (Brasil, 2016c; Godói *et al.*, 2017a) e os indivíduos a que é recomendada (9 a 45 anos) Brasil, 2015). Contudo, até o momento não encontra-se disponível nenhum estudo para a avaliação de soroprevalência para a dengue no Brasil, o que dificulta a avaliação do panorama de indivíduos soropositivos na população. Neste contexto, não direcionamos a estratégia de vacinação a um grupo etário específico, pela inexistência de literatura que direcione qual o público alvo a ser direcionado. Com isso, incluímos no grupo com cobertura da vacina todos os indivíduos entre 9 e 45 anos, a fim de simular um cenário para mensurar os benefícios e gastos associados a uma estratégia de vacinação e não vacinação. Adicionalmente, os casos de dengue e dengue grave obtidos pelas bases do SUS não foram associados com o tipo de sorotipo no momento do registro. A avaliação de soroprevalência faz-se necessária no contexto da dengue, uma vez que poderá fornecer respostas quanto ao perfil de proteção já encontrada para a população brasileira frente a cada tipo de sorotipo. A vacina apresenta limitações frente a prevenção de casos de dengue para alguns sorotipos como DENV-2 com 43% de eficácia (Godói *et al.*, 2017a). A real compreensão sobre a necessidade de uma vacinação na população poderá ser esclarecido a partir do perfil de proteção já observado no país.

No Brasil, o valor mediano máximo de disposição do consumidor em pagar pela vacina contra a dengue CYD-TDV foi de US\$ 33.61 (120,00BRL) para o esquema completo (três doses), conforme recomendado pelo laboratório Sanofi Pasteur, ou US\$ 11.20 (40,00 BRL) por dose em estudo desenvolvido no estado de Minas Gerais em maio de 2016 (2015: 1US\$ = 3,330BRL) (Godói *et al.*, 2017b). Em recente boletim da OMS (2016) foi destacado que existem vários tipos de limiar, um exemplo é o limite de disposição a pagar que representa

uma estimativa do que um consumidor de saúde pode estar preparado para pagar pelo benefício de saúde, considerando os recursos do consumidor (Bertram *et al.*, 2016). Essa metodologia pode representar uma estratégia simples e útil para os governantes ou tomadores de decisão na captura pela percepção e valor que uma nova tecnologia pode representar para os diferentes grupos da sociedade, um importante instrumento para países como o Brasil onde possui um sistema público de saúde, mesmo apresentando algumas limitações. A adoção de um limiar pode contribuir para a gestão da oferta e demanda por tecnologias em saúde para tornar as decisões mais transparentes e a sustentabilidade para o sistema público de saúde (Pinto *et al.*, 2016).

A análise de sensibilidade univariada revelou que os gastos com a vacinação e as frequências com hospitalização decorrentes de dengue grave são os parâmetros de maior sensibilidade para esta avaliação de custo efetividade na perspectiva do SUS. Orellano e colaboradores (2016) em análise custo-utilidade considerando a vacina CYD-TDV com resultados de eficácia de apenas um ensaio clínico (Villar *et al.*, 2015) demonstraram que a incidência de dengue e a proporção de dengue grave foram as variáveis que mais influenciaram a análise do modelo. Nesse contexto, Endo e colaboradores (2016) indicaram que uma vacina contra a dengue tem um impacto substancial sobre os países endêmicos da América Latina e Sudeste Asiático. Adicionalmente, destacaram-se aspectos como o preço por dose, eficácia da vacina, frequência dos indivíduos expostos a cada um dos estados de transição e cobertura como relevantes a serem considerados no processo decisão para a implementação de uma tecnologia em um sistema público de saúde.

Este estudo utilizou parâmetros decorrentes da avaliação do perfil de utilização dos serviços realizados para dengue e dengue grave no SUS registrados no país durante dezesseis anos. Não foram encontrados, nos sistemas de informações do SUS (SIA/SIH/SIM) considerados neste estudo, a associação dos registros com a soroprevalência de DENV. Com isso, não foi possível a avaliação do perfil de utilização dos serviços do SUS por sorotipo de DENV. Considerando que Dengvaxia[®] tem uma diferença na eficácia por cada sorotipo, com destaques para DENV-2 com apenas 43% de eficácia e DENV-4 de 77% (Godói *et al.*, 2017a) torna-se importante considerar este tipo de avaliação para a vacinação envolvendo os diferentes sorotipos circulantes na população em países endêmicos. No presente estudo não foi considerado a subnotificação desta arbovirose, tendo como foco o perfil da infecção

mediante ao que foi registrado e gasto no SUS associado a esta. Não foi incluído o efeito da proteção indireta com a vacinação “proteção de rebanho” mediante de ausência de estudos que melhor demonstrem o real impacto quanto à proteção promovida a médio e longo prazo por Dengvaxia[®]. Nesse contexto, Endo e colaboradores (2016) em uma revisão sistemática reforçam a existência e, em alguns casos, ausência de estudos que avaliam a imunidade específica ao sorotipo, a proteção do rebanho, as diferenças específicas por idade na incidência e gravidade para dengue. Outra limitação foi o preço utilizado em nossa análise. Até o presente momento, não temos o custo de preço dessa vacina disponível para o SUS. Utilizamos o preço fábrica estabelecido pela Câmara Reguladora do Mercado de Produtos Farmacêuticos do Brasil e a partir dos diferentes valores possíveis de serem encontrados considerando os impostos de circulação de mercadorias e serviços (ICMS), estes últimos (valor máximo e mínimo) foram aplicados na análise de sensibilidade. Bertram e colaboradores (2016) consideram que a construção de modelos econômicos é propensa a problemas e erros, mas ainda pode ser um insumo valioso para a tomada de decisão.

Considerações Finais

A partir do perfil de utilização dos serviços e procedimentos realizados e financiados com recursos públicos para o tratamento de dengue e dengue grave no país, foi possível demonstrar que estratégia de vacinação de 58% da população, público indicado (9 a 45 anos) da vacina aprovada no Brasil, apresentaria um elevado gasto mediante ao benefício proporcionado (USD 10,012.30 custo incremental), comparada com uma estratégia de não vacinação, mesmo a um valor de R\$10,00 a dose, muito inferior ao praticado atualmente no mercado. Os atuais preços praticados no mercado pelo laboratório responsável pela vacina CYD-TDV demonstram serem inadequados para um cenário de potencial incorporação no SUS. Mediante a situação econômica do país, há uma necessidade de discussões se o benefício clínico esperado com esta vacina é justificado pelo seu elevado custo proporcionado aos cofres públicos. Uma avaliação quanto ao perfil de soroprevalência de DENV no país se faz necessário não apenas para um cenário de se estabelecer um público alvo para a vacina mas, principalmente, para a melhor avaliação quanto a real necessidade de vacinação da população.

Agradecimentos:

O IPG recebeu apoio financeiro da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) (número de processo: 88881.134286 / 2016-01) pela bolsa de estudos aplicada ao Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE/2017). A redação foi em parte apoiada pelo Newton Advanced Fellowship concedida ao Professor Augusto Afonso Guerra Junior pela Academia de Ciências Médicas, através do programa Newton Fund do governo do Reino Unido.

Declaração de conflito de interesse:

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Material Suplementar

Procedimentos considerados na avaliação dos gastos associados a serviços/tratamento de dengue e dengue grave observados no período de 2000 a 2015 nas bases de dados dos SUS.

Código	Descrição
0205020038	Ecografia Abdomem Superior
0205020046	Ecografia Abdomen Total
0205020135	Ecografia de Torax
0206010079	Tomografia de Cranio com Contraste (Urgencia)
0301060010	Diagnostico e/ou atend. Urg. Clinica pediat
0301060070	Diagnostico e/ou atend. Urg. Clinica cirúrgica
0301060088	Diagnostico e/ou atend. Urg. Clinica medica
0303010061	Tratamento de doenças infecciosas e intestinais
0303010070	Tratamento febres por arbovírus e febre hemorrágica viral
71300007	Primeiro atendimento de urgencia hospitalar com diagnostico em clinica pediátrica
72500000	Primeiro atendimento de urgencia hospitalar com diagnostico em clinica medica
0206010079	Tomografia de Cranio com Contraste urgência
0212010026	Exames pre-transfusionais I
0301060010	Diagnostico e/ou atendimento de urgência Clinica Pediatrica
0301060070	Diagnostico e/ou atendimento de urgência Clinica Cirurgica
0301060088	Diagnostico e/ou atendimento de urgência Clinica Medica
412030012	Descorticação Pulmonar (Limpeza cavidade pleural)- complicação
0202030903	Pesquisa de anticorpos IGM contra arbovírus (dengue)
0202030792	Pesquisa de anticorpos IGG contra arbovírus (dengue)

02013010330	Imunohistoquímica para identificação do vírus da dengue
0213010380	Isolamento do vírus da dengue
0202020380	Hemograma Completo
0202010643	Dosagem TGO
0202020029	Contagem de plaquetas
0306020076	Transfusão de plaquetas
0205010032	Ecocardiograma
0213010119	Histopatologia para identificação da dengue
1106343	Pesquisa de arbovirus-ifi (dengue e febre amarela) Pesquisa de anticorpos igg contra
11063432	arbovirus (dengue e febre amarela) - código origem
11063440	Pesquisa de anticorpos igm contra arbovirus (dengue e febre amarela) - código origem
0102010501	Atividades educativas sobre a temática da dengue realizadas para a população
0303020040	Tratamento de anemia hemolítica
0303020083	Tratamento de outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos
0303030046	Tratamento de distúrbios metabólicos Tratamento de acidente vascular cerebral - avc (isquêmico / hemorrágico agudo)
0303040149	
0303060107	Tratamento de crise hipertensiva
0303060190	Tratamento de infarto agudo do miocárdio
0303060212	Tratamento de insuficiência cardíaca
0303060280	Tratamento de síndrome coronariana aguda
0303070102	Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo
0303140097	Tratamento de hemorragias das vias respiratórias
0303140100	Tratamento de infecções agudas das vias aéreas superiores
0303140135	Tratamento de outras doenças do aparelho respiratório
0303140143	Tratamento de outras infecções agudas das vias aéreas inferiores
72300019	Desidratação aguda (pediatria)
72500018	Desidratação aguda (clínica médica)
75500124	Hemorragias digestivas
77500032	Insuficiência coronariana aguda
77500113	Insuficiência cardíaca
77500121	Crise hipertensiva
79300022	Anemia hemolítica congênita ou adquirida
79300065	Púrpura trombocitopênica
79300073	Outras púrpuras ou afecções hemorrágicas
79500030	Anemia aplástica
79500056	Púrpura trombocitopênica
79500064	Outras púrpuras ou afecções hemorrágicas
79500102	Outras doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos
81500106	AVC agudo

0303060255	Tratamento de parada cardiaca c/ ressuscitação
0303060131	Tratamento de edema agudo de pulmão
0303060204	Tratamento de insuficiencia arterial c/ isquemia critica
0303060280	Tratamento de síndrome coronariana aguda
0303150050	Tratamento de outras doenças do aparelho urinário
0303140046	Tratamento das doenças Crônicas das vias aéreas inferiores
0303020040	Tratamento de anemia hemolítica
79300065	Purpura trombocitopenica
79300073	Outras purpuras ou afecções hemorr
79500030	Anemia aplastica
79500056	Purpura trombocitopenica
79500064	Outras purpuras ou afecções hemorr
79500102	Outras doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos
81500106	AVC agudo
0303060255	Tratamento de parada cardiaca c/ ressuscitação
0303060131	Tratamento de edema agudo de pulmão
0303060204	Tratamento de insuficiencia arterial c/ isquemia critica
0303060280	Tratamento de síndrome coronariana aguda
0303150050	Tratamento de outras doenças do aparelho urinário
0303140046	Tratamento das doenças Crônicas das vias aéreas inferiores

Referências

Acúrcio FA *et al.* Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde; Perfil demográfico y epidemiológico de los usuarios de medicamentos de costo elevado en el Sistema Único de Salud. **Rev. bras. estud. Popul.** V. 26, p. 263-42, 2009.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária: **Parecer n 05, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Recomendações da vacinação contra febre amarela para viajantes após a declaração da OMS.** p.6. 2015.
Disponível: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/viajante/vacinafebreamarela.pdf>>. Acesso: Maio/2017.

Anez G *et al.* Economic impact of dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Zulia, Venezuela, 1997–2003. **Rev Panam Salud Publica.** v.19, p.314–320, 2006.

Armien B *et al.* Clinical characteristics and national economic cost of the 2005 dengue epidemic in Panama. **Am J Trop Med Hyg.** v.79, p. 364–371, 2008.

Beatty ME *et al.* Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. **Am J Trop Med Hyg.** v.84, p. 473–488, 2011.

Bhatt S *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**. 10.1038/nature12060.2013.

BOS JPM. Economics and vaccines. In: Victor R, Preedy RRW, editors. **Handbook of disease burdens and quality of life measures**. New York: Springer; 2010

Brady OJ *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS Negl Trop Dis**. 10.1371/journal.pntd.0001760.2012.

Brasil. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Controle da Dengue**. 2002. Brasília, PNCD, 2002. Disponível: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf>. Acesso: Abril/2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação–SINAN: normas e rotinas**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 80p, 2006. Disponível:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf>. Acesso: Outubro/2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança**. 3. ed, p.28. 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue: manual de enfermagem – adulto e criança**. p.48. 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas – Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. p.152. 2009. Disponível:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf>. Acesso: Abril/2017.

Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 2.472, de 31 de agosto de 2010**. Define a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472_31_08_2010.html>. Acesso: abril/2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 4. ed, p.80. 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. 2.ed. 132p. 2014a. Disponível: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf>. Acesso: Setembro/ 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2757 de 11 de Dezembro de 2014.** Dispõe Sobre o Repasse do Piso Variável de Vigilância em Saúde de Recursos Para Qualificação das Ações de Vigilância, Prevenção e Controle da Dengue e Chikungunya. 2014b. Disponível:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2757_11_12_2014.html>. Acesso: abril/2018.

Brasil. **Anvisa Registra Primeira Vacina Contra Dengue no Brasil.** 2015. Disponível:<http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-registra-primeira-vacina-contra-dengue-no-brasil/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=en_US>. Acesso: Maio/2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações. **Crítérios para orientar o processo de decisão para introdução da vacina contra dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI).** p.21. 2016. Disponível:<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/08/Analise-da-situa---o-da-Dengue-01-02-2016.pdf>>. Acesso: maio/2018.

Brasil. Portal da Saúde – SUS. **Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2016.** 2017a. Disponível:<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/10/Dengue-classica-ate-2016.pdf>>. Acesso: Abril/2017.

Brasil. Portal da Saúde – SUS. **Casos confirmados de FHD, segundo ano de confirmação. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990 a 2016.** 2017b. Disponível:<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/10/Graves-ate-2016.pdf>>. Acesso: Abril/2017.

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Preço Máximo de medicamentos por princípio ativo. CMED.** 2018. Disponível:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-03-14.pdf/0ac2dd72-47d3-4b13-95ad-9e6c43bcb23f>. Acesso: Março/2018.

Capeding MR *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. **The lancet.** 10.1016/S0140-6736(14)61060-6.2014.

Carrasco LR *et al.* Economic impact of dengue illness and the cost-effectiveness of future vaccination programs in Singapore. **PLoS Negl Trop Dis.** 10.1371/journal.pntd.0001426. 2011.

Clark DV *et al.* Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. **Am J Trop Med Hyg.** v.72, p.786-91, 2005.

Coeli CM, Camargo Jr KRd. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. **Rev Bras Epidemiol.** v.5, 2002.

Cherchiglia ML *et al.* A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 24, 2007.

Coelho, GE & Siqueira Junior, JB. **Sensibilidade do sistema de vigilância da dengue na detecção de casos hospitalizados pela doença, 2008-2013**. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás. Goiânia. p.95. 2014. Disponível: <https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/GiovaniniCoelho2014_Vers%C3%A3oFinal.pdf>. Acesso: novembro/2017.

Coudeville L *et al.* Potential Impact of dengue vaccination: Insights from two large scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine. **Vaccine**. n.34, 6417-25. 2016

Durand L, Genovez V, Araujo D.V. Cost-effectiveness of dengue vaccination in Brazil. **J Bras Econ Saúde**. n. 9, v. 1, p.12-29. 2017.

Durham DP *et al.* Dengue dynamics and vaccine cost-effectiveness in Brazil. **Vaccine**. 2013; 10.1016/j.vaccine.2013.06.036.

Edillo FE *et al.* Economic Cost and Burden of Dengue in the Philippines. **Am J Trop Med Hyg**. 2015; 10.4269/ajtmh.14-0139.

Endo IC, Ziegelmann PK, Patel A. The economic promise of developing and implementing dengue vaccines: Evidence from a systematic review. **Vaccine**. 2016; 10.1016/j.vaccine.2016.10.037.

Freder V & Miertus S. Design, structure-based focusing and in silico screening of combinatorial library of peptidomimetic inhibitors of Dengue virus NS2B-NS3 protease. **J Comput Aided Mol Des**. 10.1007/s10822-010-9326-8, 2010.

Garg P *et al.* Economic burden of dengue infections in India. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 10.1016/j.trstmh.2008.02.015, 2008;

Glassman A. **Where Does WHO Get Its Economic Advice? – Part Two.2017**. Disponível:< <https://www.cgdev.org/blog/where-does-who-get-its-economic-advice-part-two>>. Acesso: Janeiro/2018.

Godói IP *et al.* Docking and QM/MM Studies of NS2B-NS3pro Inhibitors: a Molecular Target against the Dengue Virus. **J. Braz. Chem. Soc**. 10.21577/0103-5053.20160242, 2016.

Godói IP *et al.* NS2B-NS3pro como Alvo Molecular para o Desenvolvimento de Fármacos contra Dengue. **Biochemistry and Biotechnology Reports**. 2014; 10.5433/2316-5200 2014v3p2p16.

Godói, IP *et al.* CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. **J. Comp. Eff. Res**. 2017a; 10.3389/fphar.2017.00041

Godói IP *et al.* Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations. **Frontiers in Pharmacology**. v.8, p.1-9, 2017b.

Goldie SJ *et al.* Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. **Vaccine**. 10.1016/j.vaccine.2007.05.058, 2007.

Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin Microbiol Rev**. v.11, p.480 – 496, 1998.

Guerra Junior AA *et al.* Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplants in Brazil: a cost comparison. **Cad Saude Publica**. v.26(1): 163, 2010.

Hadinegoro SR *et al.* Efficacy and Long-term safety of dengue vaccine in regions of endemic disease. **N. Engl. J. Med**. 10.1056/NEJMoa1506223, 2015.

Harving ML & Ronsholt FF. The economic impact of dengue hemorrhagic fever on family level in Southern Vietnam. *Dan Med Bull*. 2007; May;54 (2):170-2.

Honorio NA *et al.* Spatial Evaluation and Modeling of Dengue Seroprevalence and Vector Density in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**. 10.1371/journal.pntd.0000545, 2009.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Estudos e Pesquisas Informação Demográfica e Socioeconômica nº34. Síntese de Indicadores Sociais Uma análise das condições de vida da população brasileira**. p. 214.2014.

Lee BY *et al.* Economic value of dengue vaccine in Thailand. **Am J Trop Med Hyg**. 10.4269/ajtmh.2011.10-0624, 2011.

Martelli CMT *et al.* Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. **PLoS Negl Trop Dis**. 10.1371/journal.pntd.0004042, 2015.

Meltzer MI *et al.* Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984–1994. **Am J Trop Med Hyg**. Aug;59(2):265-71, 1998.

Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. **Clinical Epidemiology**. 10.2147/CLEP.S34440, 2013.

Novaes HMD *et al.* Cost-effectiveness analysis of introducing universal human papillomavirus vaccination of girls aged 11 years into the National Immunization Program in Brazil. **Vaccine**. 10.1016/j.vaccine.2014.12.031, 2015.

Pinto M; Santos M; Trajman A. Cost-effectiveness threshold: is it needed in Brazil? **J Bras Econ Saúde**. 2016; 10.21115/JPES.v8.n1.p58-60.

Roland D & Bisserbe N. **Mexico approves sanofi's dengue vaccine but pricing questions remain**. The Wall Street Journal News, 9th December. Disponível:<

<https://www.wsj.com/articles/mexico-approves-sanofis-dengue-vaccine-but-pricing-questions-remain-1449676613>>. Acesso: Abril/2017.

Shepard DS. **Cost and burden of dengue and chikungunya from the Americas to Asia. Dengue.** Bulletin World Health Organization. 34. 2010. Disponível:<<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170991/1/db2010v34p1.pdf>>. Acesso: Outubro/2017.

Shepard DS *et al.* Economic impact of dengue illness in the americas. **Am J Trop Med Hyg.** 10.4269/ajtmh.2011.10-0503, 2011.

Shepard DS *et al.* Economic and Disease Burden of Dengue Illness in India. **Am J Trop Med Hyg.** 10.4269/ajtmh.14-0002, 2014.

Shim E. Dengue Dynamics and Vaccine Cost-Effectiveness Analysis in the Philippines. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 10.4269/ajtmh.16-0194, 2016.

Suaya JA *et al.* Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **Am J Trop Med Hyg.** 2009; 80: 846–855.

Teixeira MG *et al.* Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLoS Negl Trop Dis.** 10.1371/journal.pntd.0002520, 2013.

Tozan Yesim. Current issues in the economics of vaccination against dengue. **Expert Rev Vac** .2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2016.1129278>.

Undurraga EA *et al.* Economic and Disease Burden of Dengue in Mexico. **PLoS Negl Trop Dis.** 10.1371/journal.pntd.0003547, 2015.

Valle D, Pimenta DN, Aguiar R. Zika, dengue and chikungunya: challenges and issues. **Epidemiol Serv Saude**, v.25, p.419-422, 2016.

Villar L *et al.* Efficacy of a tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. **N Engl J Med.** 10.1056/NEJMoa1411037, 2015.

Orellano PW *et al.* Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. **Vaccine.** 10.1016/j.vaccine.2015, 2016.

World Health Organization. **Dengue and Severe Dengue.** WHO, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. Accessed 20 April 2017.

World Health Organization. **Dengue and severe dengue fact sheet N°117.** WHO, 2015. Disponível:<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/Updated%20May2015>>. Acesso: Fevereiro/2017.

World Health Organization. **Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016**. Wkly. Epidemiol. Rec. 30, 349–364. Disponível: <<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf>>. Acesso: Agosto/2017.

Yin Z *et al.* Peptide inhibitors of dengue virus NS3 protease. Part 2: SAR study of tetrapeptide aldehyde inhibitors. **Bioorg Med Chem Lett**. 10.1016/j.bmcl.2005.09.049, 2006.

Zeng Wu *et al.* Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. **Vaccine**. v.36, p. 413–420, 2018.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dengue é uma doença infecciosa, endêmica no Brasil, ocasionada por um vírus (DENV) associado a quatro sorotipos (DENV1-4). Esta arbovirose é transmitida a partir da picada da fêmea do mosquito do gênero *Aedes*, destaque para *Aedes aegypti*, que no passado conseguiu ser erradicado no país com estratégias e esforços para o combate ao vetor promovidas, por exemplo, pelo sanitarista Oswaldo Cruz. Infelizmente, a partir da interrupção e falhas aplicadas as ações de combate ao vetor desencadeou-se a reinfestação deste em todo o país.

A partir do impacto econômico e epidemiológico da dengue no país, no período de 2000 a 2015 foi verificado um gasto com hospitalização para o SUS de, aproximadamente, USD 159.5 milhões com mais de 700 mil procedimentos realizados no âmbito hospitalar, o que demonstra a relevância econômica e clínica desta para o cenário da saúde pública no Brasil.

Neste contexto, torna-se importante a avaliação de estratégias para prevenção da dengue com o intuito de evitar os casos, gastos com tratamento pelo SUS e, principalmente, para reduzir o sofrimento e problemas de saúde associados com a infecção. Com isso, destaca-se a vacina CYD-TDV, aprovada no país em 2015, no qual demonstra uma moderada eficácia de 60%, com resultados de até 43% (DENV-2) em análise sorotipo específica. Mediante o grande percentual de indivíduos infectados que são assintomáticos, aproximadamente 70%, e, em geral, a doença não acarretar em uma severidade dos sintomas, muitos indivíduos acabam não apresentando uma disposição a pagar elevada para uma vacina direcionada a doença. Com valor estimado de R\$120,00 para as três doses da vacina (R\$10,00) conforme encontrado em nosso estudo.

Após registro no país, CYD-TDV é atualmente a única candidata a ser possivelmente incorporada no PNI, para o propósito de reduzir os casos de dengue, bem como sua mortalidade no país. A partir da análise de custo efetividade considerando todos os estados de saúde e gastos com tratamento observados no SUS, verificou-se que uma estratégia de vacinação (100.000 pessoas de 9 a 45 anos) acarretaria em RCEI de USD 101,579,881.63, valor considerado elevado considerando as limitações orçamentárias do país. Adicionalmente, destaca-se a não recomendação desta vacina, pelo fabricante, em indivíduos soronegativos mediante menor eficácia e, principalmente, pela maior exposição a problemas associados a segurança. Visto a inexistência, até o momento, de estudos de soroprevalência de DENV no Brasil, não se conhece o percentual e grupo etário de brasileiros que poderiam receber a

vacina, informação esta essencial para se estabelecer estratégias de vacinação caso esta seja incorporada no SUS. Por fim, estudos de soroprevalência devem ser conduzidos a fim de melhor demonstrar a real necessidade de uma vacinação para dengue na população, mediante muitos já poderem ter uma proteção satisfatória frente a DENV (casos assintomáticos + sintomáticos) e, principalmente, para poder melhor delimitar uma estratégia de vacinação caso se observe benefícios para um determinado grupo etário. Os atuais preços observados no mercado demonstraram não serem viáveis para um cenário de incorporação desta vacina, o que se faz necessário a discussão frente ao melhor valor frente as condições (grupo alvo, n° de indivíduos) caso se tenha uma estratégia de vacinação.

REFERÊNCIAS

- ACURCIO FA *et al.* Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde; Perfil demográfico y epidemiológico de los usuarios de medicamentos de costo elevado en el Sistema Único de Salud. **Rev. bras. estud. Popul.** 2009; 26 (2): 263.42.
- ACURCIO, Francisco. **Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia.** Belo Horizonte: Coopmed, 2013, 320 p.
- BARRETO, M. L; TEIXEIRA, M. G. Dengue fever: a call for local, national, and international action. **Lancet**, v. 372, n. 9634, p. 205, 2008.
- BEATT, M. E *et al.* **Estimating the global burden of dengue.** Second International Conference of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever; 15–17 October 2008; Phuket, Thailand.
- BERTRAM *et al.* Cost–effectiveness thresholds: pros and cons. **Bull World Health Organ**, v. 94, p.925–930, 2016.
- BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Controle da Dengue.** 2002. Brasília, PNCD, 2002. Disponível: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf>. Acesso: Abril/2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação–SINAN: normas e rotinas**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.80 p. Disponível:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf>. Acesso: Outubro/2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 150 p, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 2.472, de 31 de agosto de 2010.** Define a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472_31_08_2010.html>. Acesso: abril/2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Controle da Dengue.** 2011. Disponível: <http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id_area=920>. Acesso: 05 maio/2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico Adultos e Crianças.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 80 p, 2013.

BRASIL. **Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas de 1990 a 2014.** 2014a. Disponível:<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/29/Dengue-at--2014.pdf>>. Acesso:julho/2016.

BRASIL. **Portaria nº2757 de 11 de dezembro de 2014.** Dispõe sobre o repasse do Piso Variável de Vigilância em Saúde de recursos para qualificação das ações de vigilância, prevenção e controle da dengue e chikungunya. 2014b. Disponível:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2757_11_12_2014.html>. Acesso:julho/2016.

BRASIL. **Anvisa Registra Primeira Vacina Contra Dengue no Brasil.** 2015. Disponível:<http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-registra-primeira-vacina-contra-dengue-no-brasil/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=en_US>. Acesso: Maio/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Taxa de Incidência de Dengue no Brasil.** 2016a. Disponível:<<http://dados.gov.br/dataset/taxa-de-incidencia-da-dengue>>.Acesso:maio/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Febre Amarela: perguntas e respostas.** 2016b. Disponível:<<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/perguntas.php>>.Acesso:julho/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações. **Critérios para orientar o processo de decisão para introdução da vacina contra dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI).** p.21. 2016c. Disponível:<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/08/Analise-da-situa---o-da-Dengue-01-02-2016.pdf>>. Acesso: maio/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Entendendo a incorporação de tecnologia no SUS como se envolver.p.36.2016d.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 35, 2017.** v. 48, n.29, 2017a. Disponível:<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/15/2017-028-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-virus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-35.pdf>>. Acesso:novembro/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Imunização:Vacina da Dengue - Nota Informativa Vacina Dengue Dengvaxia®.** 2017b. Disponível:<http://portal.anvisa.gov.br/web/guest/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/vacina-dengue-esclarecimentos/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=en_US>. Acesso: Abril/2017

BRASIL. Ministério da Saúde. **SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações.** 2018a. Disponível:<<http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp>>. Acesso: Maio/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Planejamento participa de Dia do Combate ao Aedes Aegypti**. 2018b. Disponível:< <http://www.planejamento.gov.br/noticias/planejamento-participa-de-dia-do-combate-ao-aedes-aegypti>>. Acesso: Junho/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil produzirá mosquito transgênico capaz de combater a dengue**. 2018c. Disponível:< <http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2012/07/brasil-produzira-mosquito-transgenico-capaz-de-combater-a-dengue>>. Acesso: Junho/2018.

BRETAS, G. O **Brasil da Dengue, Zika e Chikungunya**. Revista Ensaios & Diálogos – ABRASCO. Disponível:< https://www.abrasco.org.br/site/wp-content/uploads/2016/07/Revista-ENSAIOS-DI%C3%81LOGOS_2_Pag-22-a-25.pdf>. Acesso: Janeiro/2017.

BRINTON, M. A. The molecular biology of West Nile Virus: a new invader of the western hemisphere. **Annu. Rev. Microbiol**, v. 56, p. 371-402, 2002.

CAPEDING, M. R. *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. **Lancet**, 384: 1358-1365, 2014.

CLETON, N *et al.* Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **J Clin Virol**, v. 55, n. 3, p. 191-203, 2012.

COELI CM & CAMARGO JR KRD. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. **Rev Bras Epidemiol**. 2002; 5(2): 185.

CHERCHIGLIA ML *et al.* A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População**. 2007; 24(1): 163.

COFFEY, L. L. Human genetic determinants of dengue virus susceptibility. **Microb. Infect**, v. 11, p. 143-156, 2009.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA.NO SUS (CONITEC). **Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde e Limite de Custo Efetividade**. p. 1-10. 2012. Disponível em:< http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/AVE-LimiteCE_VaniaCristinaCanutoSantos.pdf>. Acesso: dezembro/2017.

CONFERENCE REPORT. Consultation on dengue vaccines: Progress in understanding protection. **Vaccine**, v.32, p.3115-3121, 2014.

COSTA, EA.**100 Anos depois. FIOCRUZ**, 2002. Disponível em:<

http://www.fiocruz.br/ccs/especiais/dengue/dengue_artigo.htm>. Acesso: Agosto/2016.

DEL ANGEL, R. M; REYES-DEL, V. J. Dengue vaccines: strongly sought but not a reality just yet. **PLoS Pathog**, v. 9, e1003551, 2013.

DEROUICH, M; BOUTAYEB, A; TWIZELL, E. H. A model of dengue fever. **Biomed. Eng. Online**, v. 2, p. 1-4, 2003.

DRUMMOND, M.F; O'BRIEN, B.J; STODDART, G.L. Torrance, GW. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. New York: Oxford University Press; 1997.

DURBIN, A. P; WHITEHEAD, S.S. Next-generation dengue vaccines: novel strategies currently under development. **Viruses**. V.3, p.800–14, 2011.

EICHLER, H.G *et al.* Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are costeffectiveness thresholds expected to emerge? **Value in health**. v.7, p. 518-528, 2004.

ELIXHAUSER, A *et al.* Health Care CBA and CEA from 1991 to 1996: An Updated Bibliography. **Med Care**. v. 36, n. 5, MS18-147, 1998.

FIOCRUZ. NOTA TÉCNICA N.º 4/2016/IOC-FIOCRUZ/DIRETORIA. Instituto Oswaldo Cruz. 2016. p.5. Disponível:< http://www.fiocruz.br/ioc/media/NT04_2016_IOC_inseticida_aviao_dv_rlo_publicacao.pdf >. Acesso: Junho/2018.

FRANCO, O. **História da Febre Amarela no Brasil**. Rio de Janeiro. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, Ministério da Saúde, 1976.

GALLER, R; BONALDO M. C; ALVES, A. M. B. Desenvolvimento de Vacinas contra Dengue. In: Valle D, Pimenta DN, Cunha RV, editors. **Dengue Teorias e Práticas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 187 – 204, 2015.

GLASSMAN, A. **Where Does WHO Get Its Economic Advice? – Part Two.2017**. Disponível:< <https://www.cgdev.org/blog/where-does-who-get-its-economic-advice-part-two>>. Acesso: Janeiro/2018.

GODÓI, IP *et al.* CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. **J. Comp. Eff. Res**. 2017a; 10.3389/fphar.2017.00041

GRANDELLE, R. **Oswaldo Cruz o homem que venceu o 'Aedes'**. 2016. Disponível:< <https://oglobo.globo.com/sociedade/historia/oswaldo-cruz-homem-que-venceu-aedes-18226566>>. Acesso: Outubro/2016.

GUBLER, D. J. Aedes aegypti and Aedes aegypti-borne disease control in the 1990s: top down or bottom up. Charles Franklin Craig Lecture. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 40, n. 6, p. 571-578, 1997.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin. Microb. Rev**, v. 11, n. 3, p. 480-96, 1998.

GUERRA JUNIOR AA *et al.* Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplants in Brazil: a cost comparison. **Cad Saude Publica**. 2010; 26(1): 163.

GUY, B *et al.* Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra Dengue. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 2, n. 2, p.51-64, 2011.

GUZMAN, M. G *et al.* Dengue: a continuing global threat. **Nat. Rev. Microb**, v. 8, n. 12, p. S7-16, 2010.

HAAB, T; MCCONNELL, K. **Valuing Environmental and Natural Resources**. Cheltenham: Edward Elgar Publishing Limited, 343p, 2002.

- HADISOEMARTO, P. F; CASTRO, M. C. Public Acceptance and Willingness-to-Pay for a Future Dengue Vaccine: A Community-Based Survey in Bandung, Indonesia. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 9, 2013.
- HIGGINS, J. P. T; ALTMAN, D. G; STERNE, J. A. C. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.
- HUANG, C. Y *et al.* Genetic and phenotypic characterization of manufacturing seeds for a tetravalent dengue vaccine (DENVax). **PLoS Negl Trop Dis**. 7, e2243, 2013.
- HÜNERBERG, R & HÜTTMANN, A. “Performance as a Basis for Price-setting in the Capital Goods Industry: Concepts and Empirical Evidence”. **EMJ**, v. 21, n.6, p.717-730, 2003.
- HYNES, N. A. Dengue: A reemerging concern for travelers. **Cleve Clin J Med**, v. 79, p. 474-482, 2012.
- IEMPRIDEE, T *et al.* A comparative biochemical analysis of the NS2B(H)–NS3pro protease complex from four dengue virus serotypes. **Biochim. Biophys. Act**, v. 1780, p. 989-994, 2008.
- KLUNGTHONG, C. *et al.* Molecular genotyping of dengue viruses by phylogenetic analysis of the sequences of individual genes. **J. Vir. Met**, v. 154, p. 175–181, 2008
- KRAUSS-SILVA, L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, p. 501-20, 2003.
- LAUGHLIN, C. A *et al.* Dengue Research Opportunities in the Americas. **J. Infect. Dis**, v.7, n.1, p. 1121-1127, 2012.
- LEE, Jung-Seok; MOGASALE, Vittal; LIM, Jacqueline *et al.* A Multi-country Study of the Household Willingness-to-Pay for Dengue Vaccines: Household Surveys in Vietnam, Thailand, and Colombia. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 6, 2015.
- LIBERATI, A *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med**, v.7, p.1-97, 2009.
- MARTIN, J. L. *et al.* The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. **Am J Trop Med Hyg**, v. 1, n. 82, p. 128-35, 2010.
- MCARTHUR MA; SZTEIN, MB; EDELMAN R. Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. **Expert Rev Vaccines**. v.12, p.53-933, 2013.
- NORMILE, D. Surprising New Dengue Virus Throws A Spanner in Disease Control Efforts. **Science**, v. 342, p.415, 2013.
- ORELLANO, P *et al.* Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. **Vaccine**, v. 34, p. 616-621, 2016.
- OSANAI, C. H. A epidemia de dengue em Boa Vista, Território Federal de Roraima, 1981-1982. **Escola Nacional de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 1984

PALANCA-TAN, Rosalina. The demand for a dengue vaccine: A contingent valuation survey in Metro Manila. **Vaccine**, v. 26, p. 914-923, 2008.

PEPIN, K. M *et al.* Utility of mosquito surveillance data for spatial prioritization of vector control against dengue viruses in three Brazilian cities. **Parasit Vectors**. 2015, n.8, p.1-15.

PINTO, M; SANTOS, M; TRAJMAN, A. Limiar de custo efetividade: uma necessidade para o Brasil? **J Bras Econ Saúde**.v. 8, n. 1, p. 58-60.2016.

PRADO, C. C. L. **Incorporação de tecnologias nos diferentes níveis de atenção do Sistema Único de Saúde com base em estimativas microeconômicas: um estudo exploratório**. Dissertação de mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP. Fundação Oswaldo Cruz. p.180.2009. Disponível:<
https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/2416/1/ENSP_Disserta%C3%A7%C3%A3o_Prado_Clementina_Corah_lucas.pdf. Acesso: dezembro/2017.

PRECIOSO, AR; PALACIOSA, R; THOMÉA, B. Clinical evaluation strategies for a live attenuated tetravalent dengue vaccine. **Vaccine**. v. 33, n.10, p. 7121-5, 2015.

RICE, C.M. *Flaviviridae*: The viruses and their replication. In: FIELDS, B. N; KNIPE, D. M; HOWLEY, P. M. **Virology**. p. 931-960, 1996.

SANTANA *et al.* Registro e incorporação de tecnologias no SUS: barreiras de acesso a medicamentos para doenças da pobreza? *Ciência & Saúde Coletiva*. n.22, v.5, p.1417-1428, 2017.

SIMMONS, CP *et al.* Dengue. **N. Engl. J. Med**, v. 366, n. 15, p. 1423-32, 2012.

SOPER, FL. The 1964 status of *Aedes aegypti* mosquito from the Americas. **Am J Trop Med Hyg**, v. 14, p.887-891,1965.

SUAYA, J. A *et al.* Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 80, n. 5, p. 846-55, 2009.

THOISY, B *et al.* **Vec. Born. Zoon. Dis**, v. 9, n. 2, p 157-169, 2009.

TORRESI, J; TAPIA-CONYER, R; MARGOLIS H. Preparing for dengue vaccine introduction: recommendations from the 1st dengue v2V international meeting. **PLoS Negl Trop Dis**. 7, e2261, 2013.

VILLAR, L *et al.* Efficacy of a tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. **N Engl J Med**, 372: 113-123, 2015.

WEBSTER, DP; FARRAR, J; ROWLAND-JONES, S. Progress towards a dengue vaccine. **Lancet Infect Dis**. 9, 87-678, 2009.

WEISK, O. P. F. D *et al.* Comprehensive analysis of dengue virus-specific responses supports an HLA-linked protective role for CD8+ T cells. **Proc Nat Acad Sci**, v.110, E2046–53, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. Genebra: World Health Organization, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas - Immunization, Vaccines and Biologicals**. 2008. Disponível:<http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.12_eng.pdf>. Acesso: novembro/2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Strategy For Dengue Prevention and Control**. 2012b. Disponível em: < <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/> >. Acesso: maio/2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Questions and Answers on Dengue Vaccines: Phase III study of CYD-TDV in Latin America**. p.2, 2014. Disponível:<http://www.who.int/immunization/research/development/QA_Dengue_vaccine_LA_phIIIstudy_final.pdf>. Acesso: julho/2016.

ZHAO, H *et al.* Induction of neutralizing antibodies against four serotypes of dengue viruses by MixBiEDIII, a tetravalent dengue vaccine. **PLoS One**. v.9, e86573, 2014.

ZÜST, R; DONG, H; LI, XF *et al.* Rational design of a live attenuated dengue vaccine: 2-O-methyltransferase mutants are highly attenuated and immunogenic in mice and macaques. **PLoS Pathog**. v.9, e1003521, 2013.

APÊNDICE A – Formulário para coleta de dados clínicos e sociodemográficos de voluntários entrevistados para a avaliação da disposição a pagar pela vacina da dengue

CONHECIMENTO PRÉVIO SOBRE A DENGUE

O(A) senhor(a) conhece a doença dengue? () Sim () Não () Não sabe () Não respondeu

O(A) senhor(a) conhece alguém que já teve dengue? () Sim () Não () Não sabe () Não respondeu

O(A) senhor(a) sabe quais são os sintomas da dengue? () Sim () Não () Não sabe () Não respondeu

O(A) senhor(a) sabe como a dengue é transmitida? () Sim () Não () Não sabe () Não respondeu

O(A) senhor(a) faz alguma coisa em casa para proteger da dengue? O que? () Sim () Não () Não sabe () Não respondeu

INFORMAÇÕES SOBRE A DENGUE

Entrevistadores devem ler o seguinte conteúdo e mostrar a figura para os respondentes:

A dengue tem como agente causador um vírus, transmitido ao homem através da picada de um mosquito. Os pacientes podem apresentar febre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), dores de cabeça, vômito, manchas avermelhadas na pele e dores articulares, entre 7 e 10 dias. A manifestação mais severa da doença é chamada de dengue hemorrágica, que pode levar a internações e a morte. A principal medida de prevenção à dengue é o combate ao mosquito, através de medidas comunitárias como o não acúmulo de água parada em vasilhas, pneus e garrafas, em residências e lotes não ocupados, e o uso de repelente. O vírus da dengue induz imunidade. Se um indivíduo contrair a infecção com um sorotipo, ele não desenvolverá a doença para este sorotipo novamente. Entretanto, como existem quatro sorotipos, após uma primeira infecção o paciente poderá contrair dengue mais três vezes.

Recentemente, foi aprovada no Brasil a primeira vacina para a prevenção da dengue, com eficácia de 60%. Suponha que cada uma dessas figuras azuis ou vermelhas represente uma pessoa [mostrar figura e apontar para o círculo]. As 100 figuras dentro deste círculo representam 100 pessoas que tomaram a vacina, enquanto as figuras fora do círculo representam aquelas que não tomaram a vacina. A vacina da dengue não é 100% efetiva; a vacina só é 60% efetiva. Dessa forma, dessas 100 pessoas que tomaram a vacina da dengue que estão no círculo, apenas 60 pessoas estão protegidas. As pessoas azuis dentro do círculo representam essas pessoas. O resto das pessoas (as pessoas vermelhas dentro do círculo) que foram vacinadas não estão protegidas mesmo tendo tomado a vacina. Eles continuam em risco de pegar dengue da mesma forma como antes de tomar a vacina ou como as pessoas que não tomaram a vacina. As pessoas que recebem a vacina da dengue não saberão se a vacina funcionou para eles. Pessoas vermelhas fora do círculo, que não tomaram a vacina, podem, na verdade, não estar com dengue. Quem tomar a vacina pode apresentar dor e inchaço na região da aplicação, dor de cabeça, febre,

dor muscular e fraqueza. A vacina da dengue aprovada no Brasil não protege contra os vírus Chikungunya e Zika.

Nós gostaríamos de saber o que o(a) senhor(a) faria se a vacina estivesse disponível para a venda em um local conveniente como uma clínica, por exemplo. Essa vacina poderia ser dada aos indivíduos para prevenir dengue no futuro. Ela não pode ser usada por alguém que está com dengue no momento. Ela estaria disponível para pessoas de nove a 45 anos. Entretanto, mulheres grávidas não poderiam tomar a vacina. O esquema de vacinação compreende três doses separadas por seis meses. As três doses são necessárias para a vacina funcionar. Não se sabe por quanto tempo o indivíduo que tomar a vacina estará protegido da doença. Agora eu vou te fazer algumas perguntas pra ter certeza que as informações que eu te passei estão claras.

CONFERÊNCIA SOBRE A COMPREENSÃO DO CONTEXTO

Como que a dengue é transmitida?

Como você pode prevenir a dengue?

Se você já teve dengue, você pode ter novamente?

Qual a eficácia da vacina da dengue?

Parte 1

“Suponha que a vacina da dengue custa, as três doses, 180,00 reais. Você pagaria por essa vacina.”

Sim Não Não sabe Não respondeu

Você pagaria a vacina para seu(s) filho(s)? (Atenção somente acima de nove anos)

Sim Não Não sabe Não respondeu

Se o indivíduo responde que não compraria a vacina pelo preço descrito:

“O(A) senhor(a) tomaria a vacina se ela fosse fornecida de graça?” Sim Não Não sabe Não respondeu

Se o indivíduo respondeu não:

“Por que o(a) senhor(a) não tomaria a vacina?”

Segurança

Eficácia

Não utiliza vacinas

Outro: _____

Parte 2

Se SIM, dobrar o valor até o indivíduo dizer não:

- 360,00
- 720,00
- 1440,00
- 2880,00
- 5760,00

Se NÃO, dividir o valor até o indivíduo dizer sim:

- 90,00
- 45,00
- 22,50
- 11,25
- 5,62

“O senhor respondeu que pagaria entre X_0 e X_1 reais para tomar as três doses da vacina da dengue. Qual valor o senhor acha que é o máximo que o senhor pagaria para tomar essas doses da vacina?” _____

DADOS SOCIOECONÔMICOS

Data de nascimento: ___/___/_____

Sexo: _____

Bairro em que reside: _____

Escolaridade: Nunca estudou Fundamental Completo Fundamental incompleto Médio incompleto
 Médio completo Superior incompleto Superior completo Pós-graduação incompleto Pós-graduação completo Mestrado Doutorado Não sabe Não quer responder

Renda total no domicílio:

- Até 1 salário mínimo (\leq R\$ 880,00)
- 1-2 salários mínimos (R\$ 880,01 a R\$ 1.760,00)
- 2-3 salários mínimos (R\$ 1.760,01 a R\$ 2.640,00)
- 3-5 salários mínimos (R\$ 2.640,01 a R\$ 4.400,00)
- 5-10 salários mínimos (R\$ 4.400,01 a R\$ 8.800,00)
- 10-20 salários mínimos (R\$ 8.800,01 a R\$ 17.600,00)

mais de 20 salários mínimos (\geq R\$ 17.600,01)

Não sabe Não quer responder

Número de pessoas no domicílio: _____ (quantas pessoas dependem desta renda?) Não sabe Não quer responder

Está trabalhando: Sim Não Aposentado Não sabe Não quer responder

Profissão: _____

Se sim, é autônomo? Sim Não Não sabe Não quer responder

Filhos: Não Sim, quantos? _____ Qual idade? _____ Não sabe Não quer responder

Tem plano de saúde? Sim Não Não sabe Não quer responder

DADOS CLÍNICOS

Está com dengue? Sim Não Não sabe Não quer responder

Já teve dengue? Sim Não Não sabe Não quer responder

Recebeu o diagnóstico de um profissional de saúde? Sim Não Não sabe Não quer responder

Serviço utilizado: Público Privado Ambos Não sabe Não quer responder

Alguém mais que vive no domicílio teve dengue? Sim Não Não sabe Não quer responder Grau de parentesco: _____

EXCLUSIVO DO PESQUISADOR

Entrevistador: _____ Data: ___/___/_____

Local: _____

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “**AVALIAÇÕES FARMACOECONÔMICAS DA DENGUE NO BRASIL**”. Nesta fase da pesquisa pretendemos “avaliar a qualidade de vida dos pacientes com dengue no Brasil”. Para esta pesquisa iremos realizar uma única entrevista. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem no desconforto em responder algumas perguntas, porém os entrevistadores foram treinados para lidar com a situação e ajuda-los na entrevista. Para participar deste estudo o Sr.(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr.(a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao Sr.(a). Os dados utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos na sala 1042 da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais e, após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “**Disposição a pagar pela vacina da Dengue no Brasil**”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

() Concordo que os meus dados sejam utilizados somente para esta pesquisa.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante

Data

Assinatura do participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Augusto Afonso Guerra Júnior

Endereço: Avenida Pres. Antônio Carlos, 6627. Faculdade de Farmácia

CEP: 31270-901 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 34096906

E-mail:

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Nome completo do Pesquisador:

Endereço: Avenida Pres. Antônio Carlos, 6627. Faculdade de Farmácia

CEP: 31270-901 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 34096906

E-mail:

Assinatura do pesquisador

Data

APÊNDICE C – Termo de Confidencialidade a ser Assinado pelos Pesquisadores

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Comprometo-me a manter confidencialidade com relação a toda documentação e informação obtidas nas atividades da Pesquisa Intitulada “Disposição a pagar pela vacina da dengue no Brasil”, concordando em:

- i. não divulgar a terceiros a natureza e o conteúdo dessas atividades, nem efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação ou informação que componha ou tenha resultado das atividades da presente pesquisa;
 - ii. não explorar, nem utilizar em benefício próprio, exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, documentação ou informação que componha ou seja resultado dessas atividades;
- não repassar o conhecimento a respeito do teor da documentação ou qualquer tipo de informações envolvida na pesquisa mencionadas, responsabilizando-me por todas as pessoas que acaso venham a ter acesso às mencionadas informações por meu intermédio. Salvo as pessoas vinculadas institucionalmente à análise dos processos e manipulação de documentos, que deverão também assinar o termo de confidencialidade;
- iii. não informar o nome do demandante e do produto objeto dos processos, em correspondências externas ou pessoais de qualquer natureza, antes da publicação dos resultados;
 - iv. não permitir a terceiros o manuseio de qualquer documentação ou informação acima mencionadas, salvo as pessoas vinculadas institucionalmente à análise dos processos e manipulação de documentos;
 - v. não permitir a exploração ou apropriação, por terceiros, de documentação ou informação que componha ou seja resultado das atividades desta pesquisa;

Declaro ter conhecimento de que:

as informações e os documentos pertinentes às atividades técnicas da presente pesquisa somente podem ser acessados por aqueles que assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade é inerente à atividade, ou em que a informação e/ou documentação já for de domínio público;

A vigência da obrigação de confidencialidade, por mim assumida por meio deste termo, terá validade enquanto a informação não for de domínio público.

Declaro também estar ciente do significado legal do presente Termo de Confidencialidade,

....., /..... /.....

Local

Data

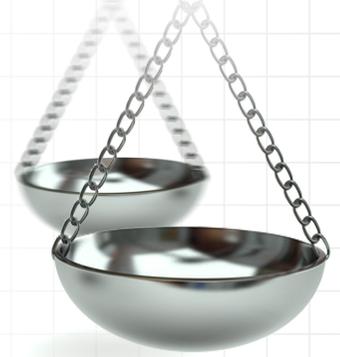
Nome:.....

CPF:.....

Assinatura:

APÊNDICE D – Artigo Publicado 1: CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety

APÊNDICE E – Artigo Publicado 2: Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations



CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety

Journal of **Comparative Effectiveness Research**

Introduction: Dengue virus is a serious global health problem. CYD-TDC (Dengvaxia®) was the first vaccine to gain regulatory approval to try and address this problem. **Aim:** Summarize all available evidence on the immunogenicity, efficacy and safety of the CYD-TDV dengue vaccine. **Method:** Meta-analysis and systematic review. **Results:** The best and worst immunogenicity results were for DENV4 and DENV1, respectively. Vaccine efficacy of 60% was derived from studies with participants aged 2–16 years old, with DENV4 and DENV2 presenting the best and worst results, respectively. Erythema and swelling were more frequent with CYD-TDV. No differences were detected for systemic adverse events. **Conclusion:** CYD-TDV showed moderate efficacy in children and adolescents. From the immunogenicity results in adults, we can expect satisfactory efficacy from vaccination in this population.

Keywords: CYD-TDV • dengue • meta-analysis • systematic review • vaccines

Dengue is a mosquito-borne virus disease considered a serious global health problem with an estimated 390 million dengue infections per year [1]. Most dengue virus infections are asymptomatic, and clinical manifestations range from mild fever to severe life-threatening disease [2–6]. Dengue virus (DENV) belongs to the genus *Flavivirus* of the Flaviviridae family [3,4], and has four DENV serotypes (DENV1–4) with distinct phylogenetic and antigenic characteristics [3,4,7,8,9].

Dengue is rapidly expanding and has a global footprint, representing a public health challenge with an appreciable economic burden. Trade globalization and rapid urbanization in Asia and Latin America, and the abundance of vector breeding sites within crowded urban communities, have contributed to the endemicity observed in these regions [3,4,10]. It is estimated that in 2013 there were a total of 58.40 million symptomatic DENV infections, including more than 13,500 fatal cases [11]. For 2015, it was estimated that over 3.9 billion people lived at risk for infection worldwide [2]. The annual

costs of dengue have ranged from US\$ 13.5 million in Nicaragua to US\$ 56 million in Malaysia (in 2010 values) up to 2013 [12]. Considering 141 countries and territories with active dengue transmission, the total annual global cost of dengue illness was estimated at US\$8.9 billion in 2013 [11].

The development of an effective vaccine against the four DENV serotypes represents an important strategy for the control of the disease [13,14]. The vaccines for monotype *Flavivirus*, such as yellow fever, Japanese encephalitis, have a 95% efficacy and were used as an inspiration for the development of a dengue vaccine [15,16]. Since the 1970s, several techniques have been applied to provide a vaccine capable of inducing immunity to the four virus serotypes [11]. Several vaccine candidates have been developed using live attenuated viruses, inactivated viruses and DNA vaccines [13,14,17–33]. The tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) of Sanofi Pasteur, Dengvaxia®, contains four recombinant viruses engineered with DENV1–4 and capsid proteins of the attenuated Yellow Fever (YF-17D) vaccine virus [29]. CYD-TDV

Isabella Piassi Godói ^{*1,2}, Livia Lovato Pires Lemos², Vânia Eloisa de Araújo³, Braúlio Cesar Bonoto¹, Brian Godman⁵ & Augusto Afonso Guerra Júnior^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, sala 1023, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

²SUS Collaborating Centre for Technology Assessment & Excellence in Health, sala 1042, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

³Faculdade de Odontologia, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Av. Dom José Gaspar, 500 Coração Eucarístico, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30535-901, Brazil

⁴University of Strathclyde Glasgow, Institute of Pharmacy & Biomedical Sciences, Pharmacoepidemiology, 161 Cathedral Street, Glasgow G4 0RE, UK

⁵Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, SE-141 86, Stockholm, Sweden

*Author for correspondence
Tel.: +55 31 34096394
isabellapiassi@gmail.com

Future
Medicine  part of 

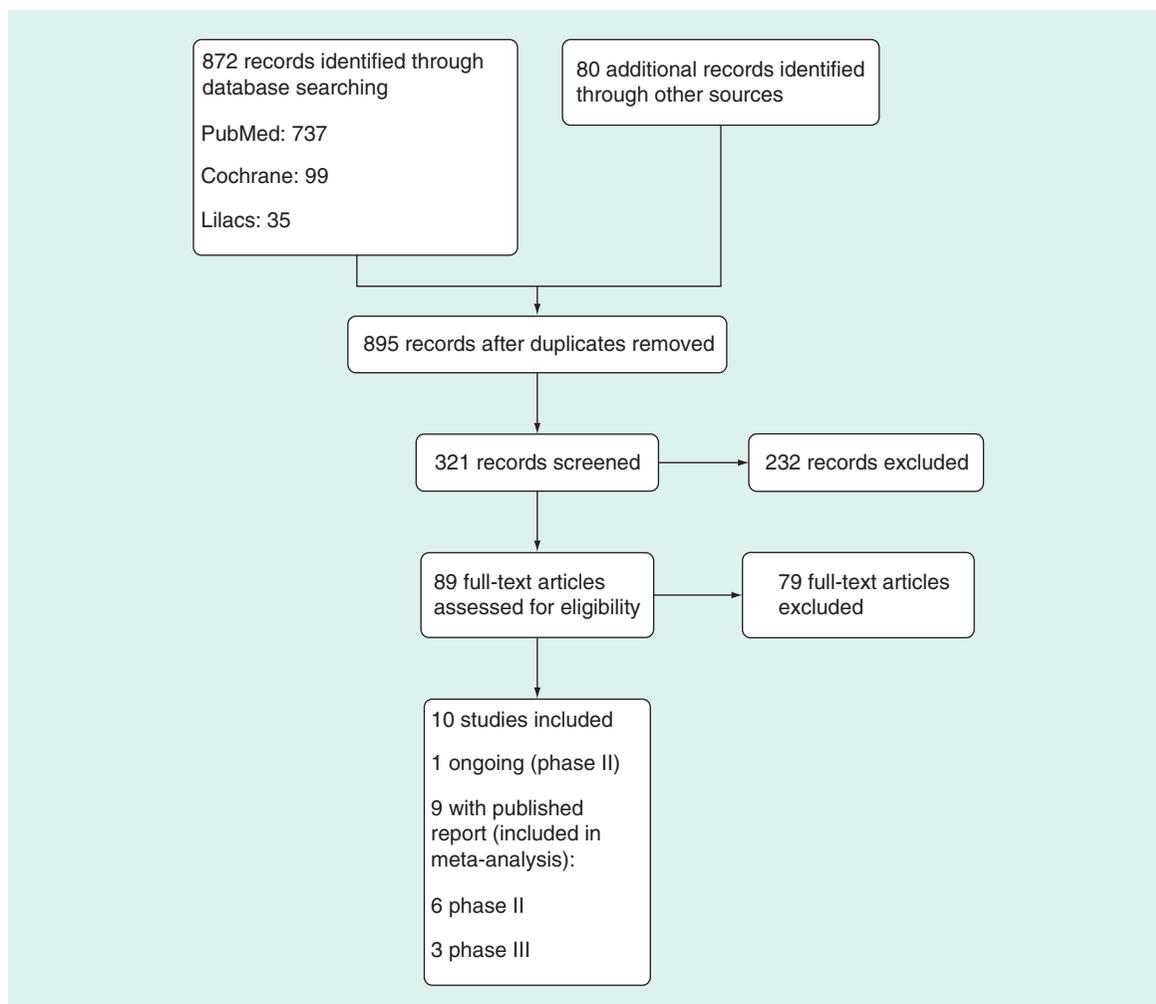


Figure 1. Study flow.

was the first vaccine to be licensed to dengue prevention [34]. By October 2016, 11 countries had granted regulatory approval for Dengvaxia®, for example, Mexico, Philippines, Brazil, El Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Peru, Indonesia, Thailand and Singapore [34–38]. Vaccination is indicated for individuals living in endemic regions aged between 9 and 45 years old, with the exception of Paraguay which extended the upper limit to people of 60 years old [39].

The capacity of a vaccine to generate an immune response may be influenced by many factors including age, presence of underlying disease, immune status and previous exposure to the same or similar substances (seropositivity). It is likely that in endemic settings, presensitization may cause an immune response before vaccination [40], which may have been the case with CYD-TDV. In Phase III trials vaccination showed lower efficacy in seronegative individuals, suggesting that the vaccine broadens pre-existing immunity rather than efficiently raises new protective immunity [41,42].

The lower age limit of 9 years old for CYD-TDV vaccination is explained by the results from the age stratified analysis of the two available multicentric double-blind randomized controlled trials conducted with subjects between 2 and 16 years old [30,31]. More importantly, long-term safety analysis revealed a higher risk of hospitalization due to dengue in patients vaccinated between 2 and 5 years old [43]. Up to now, there has been no published Phase III trial with adults, and the indication for adult vaccination is probably derived from immunogenicity results.

In this context, it was demonstrated that with a routine CYD-TDV vaccination program in endemic countries at 9 years of age, a reduction of 10–30% in symptomatic and hospitalized dengue illness is expected over the next 30 years [41,44]. In addition, Ferguson *et al.* developed a model that considering routine vaccination at 80% coverage of individuals between 2 and 18 years old, there was an expected reduction of 20–30% in both symptomatic disease and hospitalization in high-transmission settings [45]. Both models

Table 1. Description of the characteristics of the included studies.

Study (year)	Design	Age range (years)	Country	Duration (months)	Groups	n	Age (years [SD])	Male (N [%])
Daylan <i>et al.</i> (2013) [23] [†]	II	9–16	Brazil	13	CYD-TDV	100	12.7 (2.1)	40 (40)
					Placebo	50	12.7 (2.1)	28 (55)
Sabchareon <i>et al.</i> (2012) [24] [§]	II B	4–11	Thailand	12	CYD-TDV	2452	8.26 (2.0)	1187 (48)
					Placebo + rabies vaccine	1221	8.23 (2.1)	583 (48)
Villar <i>et al.</i> (2013) [25] [†]	II	9–16	Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico	13	CYD-TDV	401	12.6 (NR)	197 (49)
					Placebo + (tetanus + diphtheria + acellular pertussis)	199	12.5 (NR)	91 (46)
Leo <i>et al.</i> (2012) [26] [†]	II	2–45	Singapore	18	CYD-TDV	438	17.8 (10.9)	193 (44)
					Placebo + hepatitis A	147	18.2 (11.2)	80 (54)
Tran <i>et al.</i> (2012) [27] [†]	II	2–45	Vietnam	18	CYD-TDV	120	–	58 (48)
					Menomune A + placebo + typhim virus	60	–	35 (58)
Lanata <i>et al.</i> (2012) [28] [†]	II	2–11	Peru	12	CYD-TDV (2–5 years)	100	3.9 (1.1)	55 (55)
					Placebo + pneumococcal polysaccharide (2–5 years)	50	3.9 (1.2)	25 (50)
					CYD-TDV (6–11 years)	99	8.8 (1.9)	46 (46)
					Placebo + Pneumococcal polysaccharide (6–11 years)	49	8.8 (1.8)	21 (43)
Amar-Singh <i>et al.</i> (2013) [29] [¶]	III	2–11	Malaysia	18	CYD-TDV	199	6.4 (2.8)	96 (48)
					Placebo	51	6.5 (3.0)	32 (63)
Capeding <i>et al.</i> (2014) [30] [§]	III	2–14	Indonesia, Malaysia, Philippines, Thailand, Vietnam	25	CYD-TDV	6710	8.8 (3.4)	3253 (48)
					Placebo	3350	8.8 (3.4)	1623 (48)
Villar <i>et al.</i> (2015) [31] [§]	III	9–16	Brazil, Colombia, Mexico, Honduras, Puerto Rico	25	CYD-TDV	12,574	12.4 (2.1)	6254 (50)
					Placebo	6261	12.4 (2.1)	3105 (50)

[†]Population described: Participants that vaccinated with at least the first dose.

[‡]Population described: Immunogenicity analysis set.

[§]Population described: Per-protocol analysis for efficacy.

[¶]Population described: Safety analysis set.

predicted that as transmission intensity increased, the optimal age for routine vaccination decreased [44,45].

The purposes of this systematic review with meta-analysis were to access efficacy and safety of CYD-TDV and for the first time explore its immunogenicity results, as to better understand the indication of the vaccine to this age group. As a result, help governments with their ongoing deliberations regarding the utilization and funding of such vaccines.

Methods

We conducted a systematic review with meta-analysis following principles described in the Cochrane Handbook [46]. The manuscript was prepared using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis [47].

Eligibility criteria

We considered for inclusion all Phase II and III randomized clinical trials of Sanofi Pasteur's tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) as well as a control group including placebo or other vaccines, for example, pneumococcal polysaccharide or meningococcal polysaccharide, or a combination of these. We considered studies assessing safety, immunogenicity and efficacy of the vaccine in children, adolescents and adults. We excluded Phase I trials and studies that had not reported outcomes of interest. Our population of interest involved individuals in dengue endemic regions independent of age (i.e., children, adolescent and adult). We also excluded Phase IIb in this analysis due to the differences between the populations involved in the Phase IIb and III trials making the analysis difficult.

Study search

Article searches were performed in the Cochrane Controlled Trials Register, PUBMED and LILACS (March/2016). Various combinations of terms were used to search these electronic databases, including terms referring to the disease, interventions and types of studies. The complete search strategies are provided as Supplementary Material (Search Strategy).

We also searched for trials at ClinicalTrials.gov. Ongoing trials were assessed for eligibility, and studies described as completed were manually searched (when not captured by the initial search strategy). A gray literature search was also performed at ProQuest Dissertation & Theses Database. In addition, considering the importance of dengue in Brazil, we used the following theses and dissertations databases in Brazil: Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations, the Digital Library of Theses and Dissertations of USP (University of São Paulo) and of UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais)..

Study selection & data collection processes

Two independent reviewers (Isabella Piassi Godói, Braúlio Cesar Bonoto) performed the selection of potential papers in three phases, in other words, the analyses of titles, abstracts and whole texts. A third reviewer (Livia Lovato Pires Lemos) analyzed any dissimilar results to resolve any differences. Three independent researchers collected the data (Isabella Piassi Godói, Braúlio Cesar Bonoto, Livia Lovato Pires Lemos). When reports mentioned the existence of supplementary material or appendix, they were consulted for data collection.

Outcome measures

For immunogenicity, we considered the geometric mean titers of neutralizing antibodies against each dengue serotype 28 days after the last dose of vaccination. In this test, the sera were tested by plaque reduction neutralization test (PRNT), a geometric interpretation of the titers of selected human sera against DENV (1–4) [48]. As a result, the participants with PRNT50 >10 against one or more serotypes were considered seropositive. For efficacy measures, we considered the number of virologically confirmed dengue cases and the number of person-years of follow-up in each group. For this evaluation, blood samples were taken from all participants at month 13 (28 days after the third dose), per protocol analysis. The intention to treat efficacy population included volunteers who receive ≥ 1 dose, and the efficacy against each serotype was determined by episodes occurring from month 13–25 in the modified per-protocol population, in other words, participants who had received all three doses [30,31]. For adverse events and safety measures, we considered the following: Injection site reactions (0–7 days after first dose) (pain, erythema and swelling); systemic safety parameters in any grade (fever, headache, malaise, myalgia, arthralgia); serious adverse events (SAEs) were collected until 21 or 28 days after each vaccination scheme. A risk ratio lower than 1.0 demonstrated better results for CYD-TDV.

Statistical analysis

We used the Review Manager® 5.3 software to pool data using a random effects meta-analysis model. Analyses with an $I^2 > 40\%$ and p-value for the X^2 test < 0.10 [49] were considered to have substantial heterogeneity. We presented the risk ratio (dichotomous) and the mean difference (continuous) with a 95% CI as association measures and the results of I^2 and p-value of the heterogeneity test. Subgroup analysis was performed to evaluate the immunogenicity and safety results according to geographic region (Supplementary Table 2).

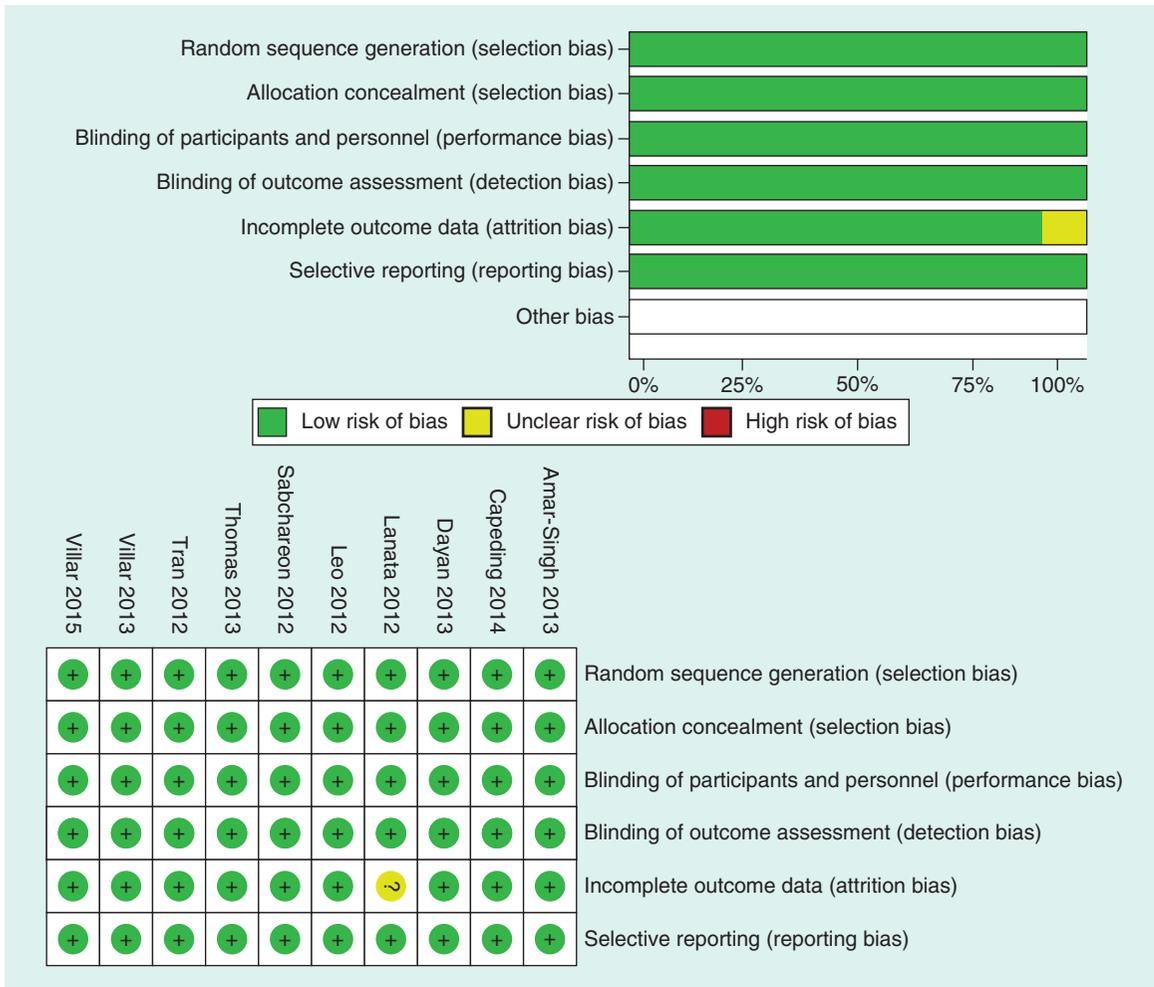


Figure 2. Risk of bias analysis – review of authors’ judgments about each risk of bias presented as percentages across all included studies.

Quality of evidence & risk of bias

We assessed the risk of bias of the clinical trials using the Cochrane Collaboration methodology. We judged the possible bias in three levels – high-risk, low-risk and unclear (when the provided information was not sufficient to make a clear judgment). We considered the following possible bias: random sequence generation and allocation concealment (selection bias); blinding of participants and personnel (performance bias); blinding of outcome assessment (detection bias); and selective reporting (reporting bias) [50]. For studies with laboratory measures or efficacy as an outcome, blinding of participants and personnel was considered of minor importance. In these cases, the trials were judged as presenting a low risk of bias for performance bias. Since safety assessments typically include subjective outcomes such as pain and myalgia, blinding of participants and personnel was considered of high importance. If the same study reported laboratory/efficacy and safety outcomes and the participants were not

blinded, the judgment was a high risk for performance bias.

Results

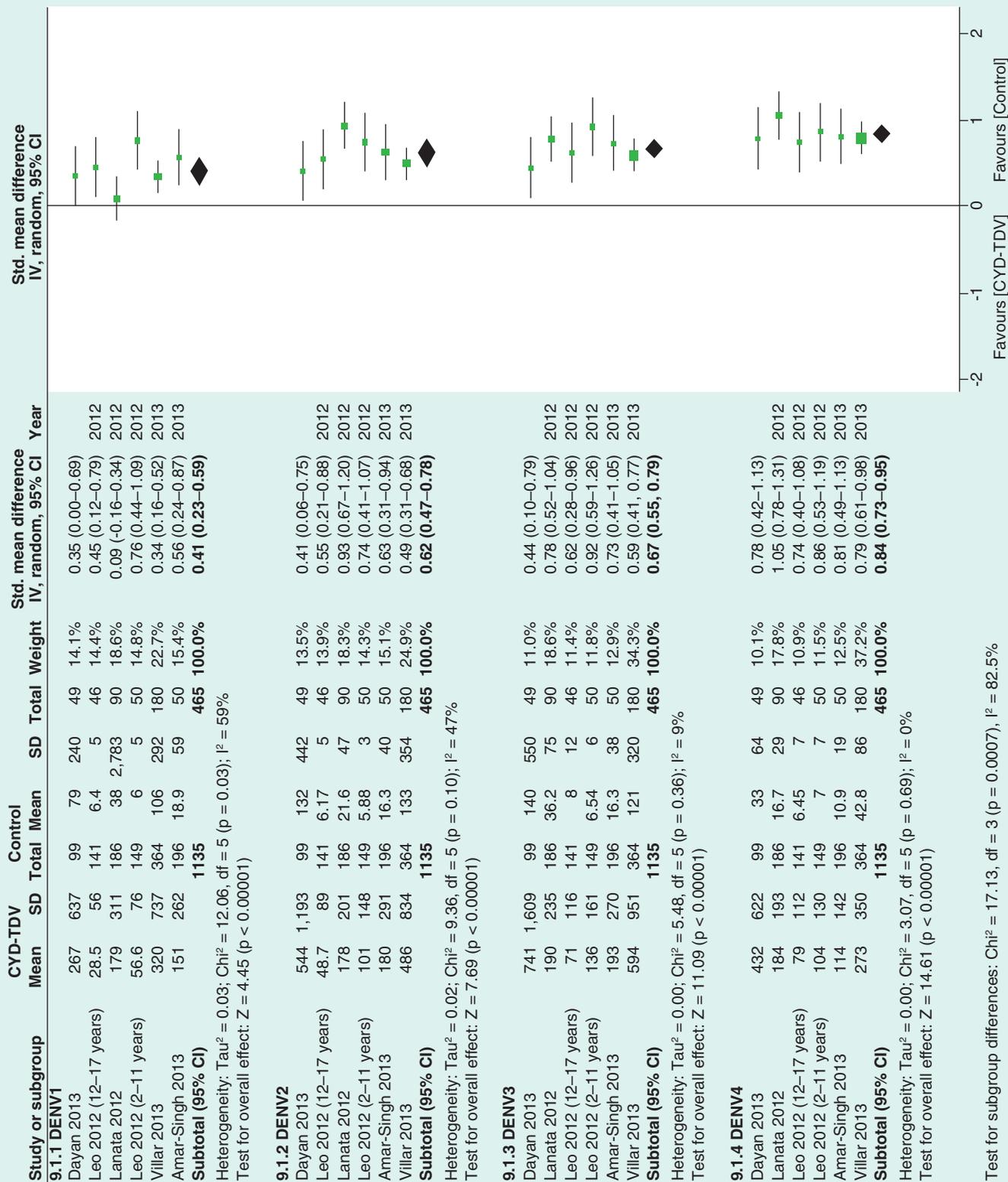
Study inclusion

Of the 895 titles screened, the abstracts of 321 records were assessed, and among these, 89 full-text studies were assessed for eligibility. Six Phase II [23–28] and three Phase III randomized clinical trials [29–31] were included. Figure 1 provides details of how the final nine studies were derived. From the search at ClinicalTrials.gov, we included one ongoing trial in Phase II trials for CYD-TDV (Figure 1).

Characteristics of the studies

Three Phase III trials evaluated CYD-TDV [29–31]. All included studies were conducted in endemic areas of Latin America [21,23,25,28] or Southeast Asia [24,26,27,29,30] (Table 1). A total of 34,631 volunteers participated in CYD-TDV Phase II-III trials (CYD-TDV, n =

(A)



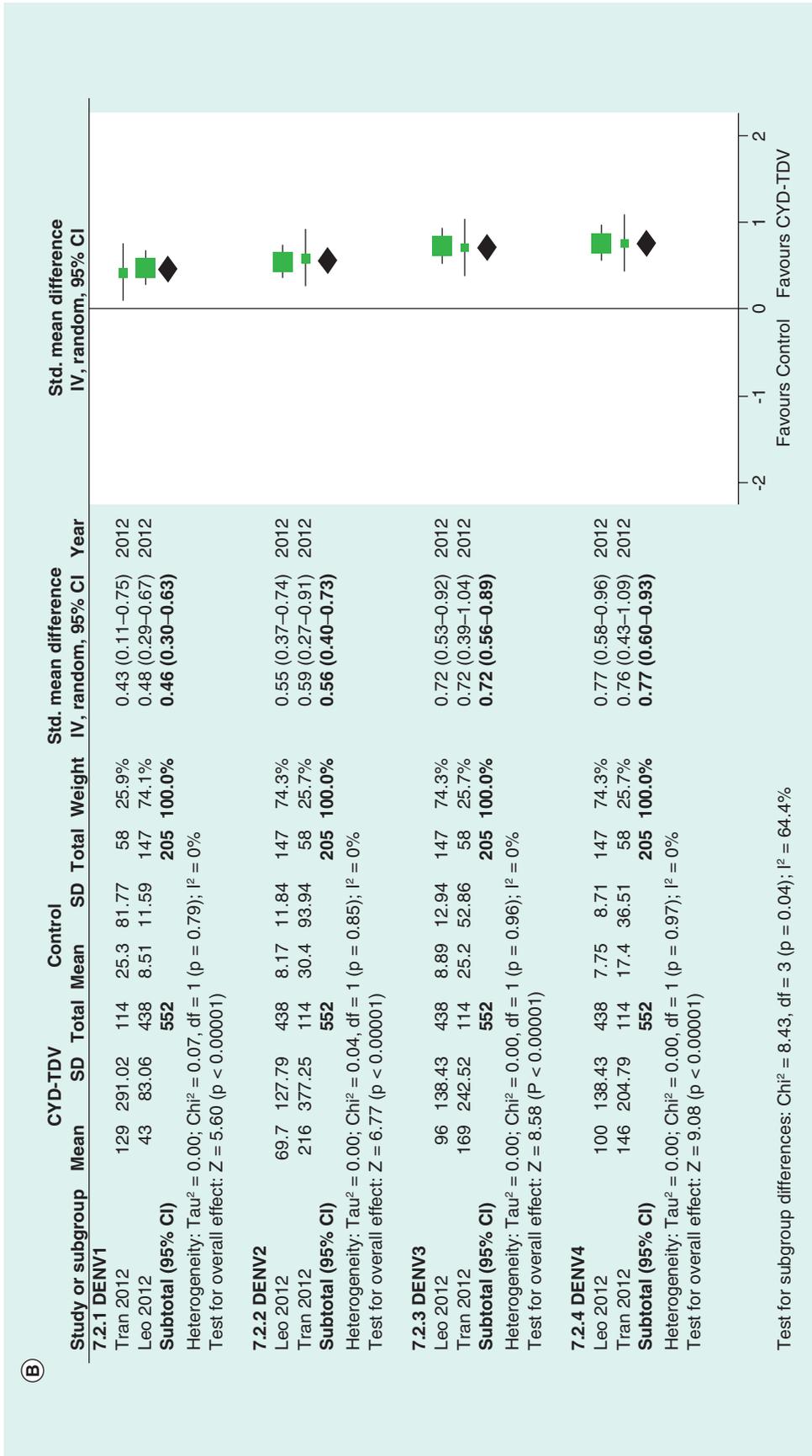


Figure 3. (A) Immunogenicity of CYD for children/adolescents and (B) immunogenicity of CYD for adults (see facing page)

23,193; control, n = 11,438). The trials applied a 2:1 [23-25,27,28,30,31], 3:1 [26] and a 4:1 [29] randomization ratio. Vaccine schedule was of three doses with 6

months interval. The control groups of the Phase II trials were composed of a combination of placebo (one or two doses) and another vaccine (e.g., pneumococcal

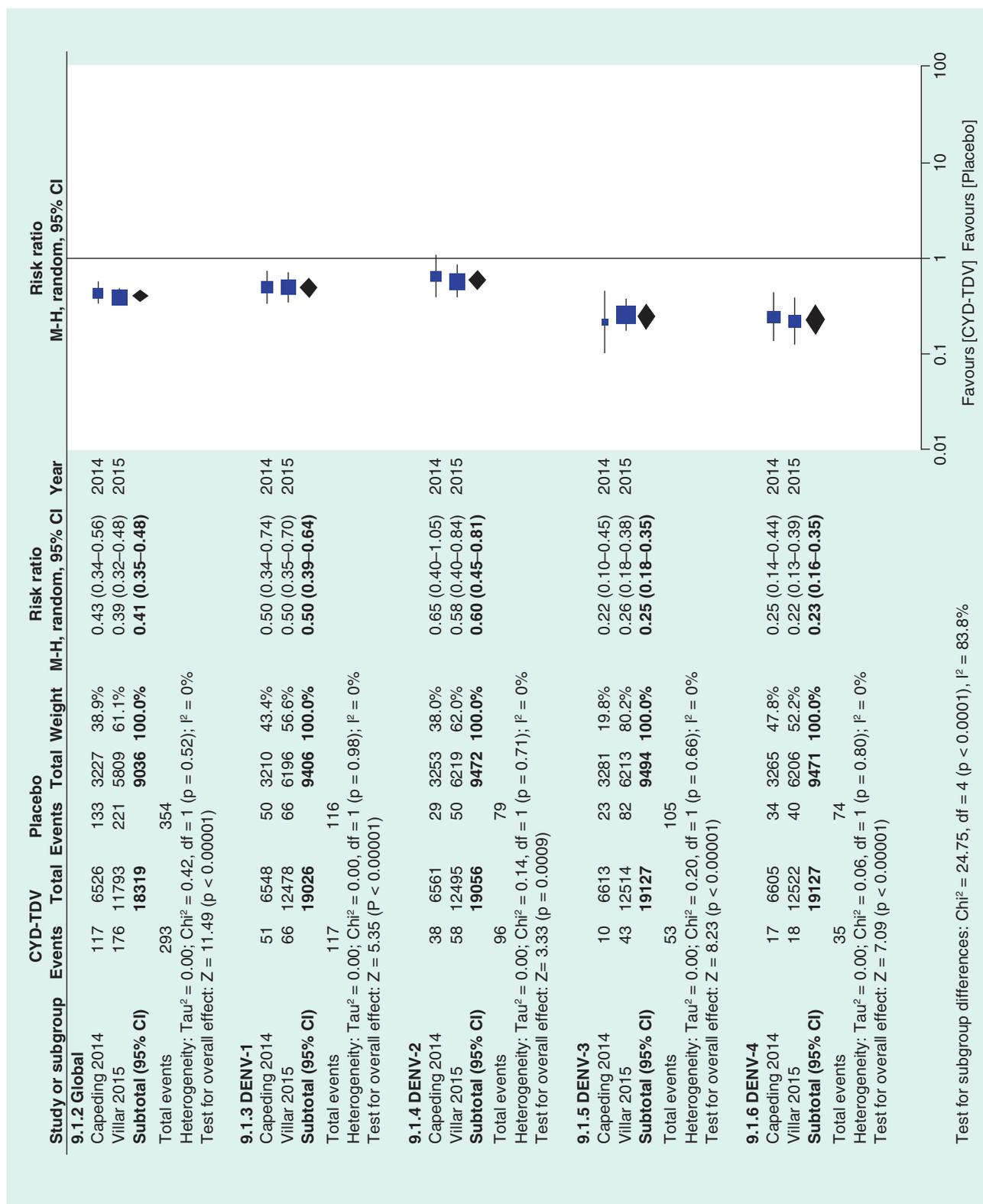


Figure 4. Efficacy of CYD-TDV vaccines as per the protocols.

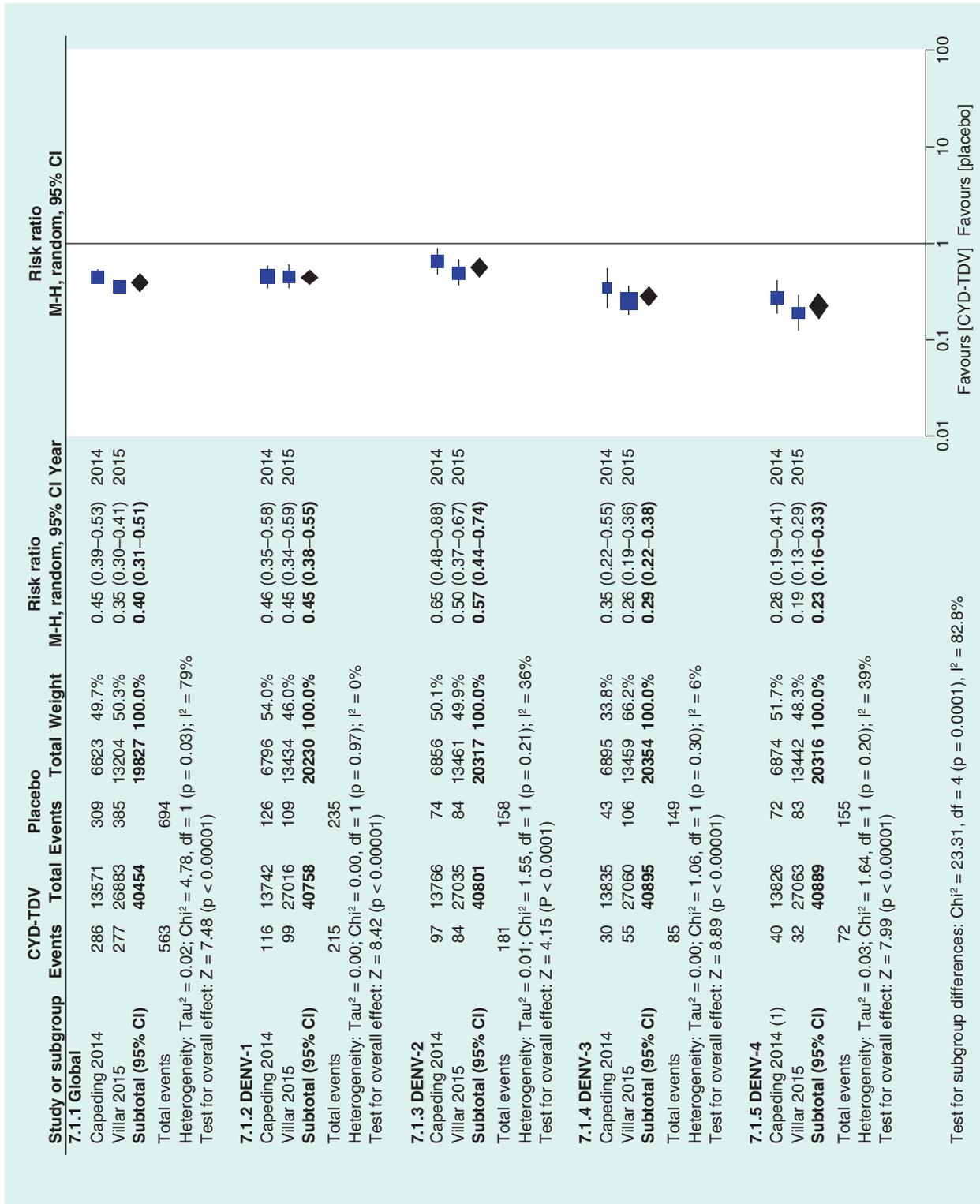


Figure 5. Efficacy CYD-TDV vaccine: intention to treat.

polysaccharide, meningococcal polysaccharide) (one or two doses).

All Phase III studies were placebo controlled. As a group, the Phase II trials evaluated children adolescents and adults (2–45 years old), whereas Phase III

trials were conducted only with children and adolescents (2–17 years old) (Table 1). Six percent of participants did not complete the CYD-TDV vaccination schedule in the Phase II trials [23–28]. Two Phase III trial reported losses to follow-up (0.8% in the CYD-

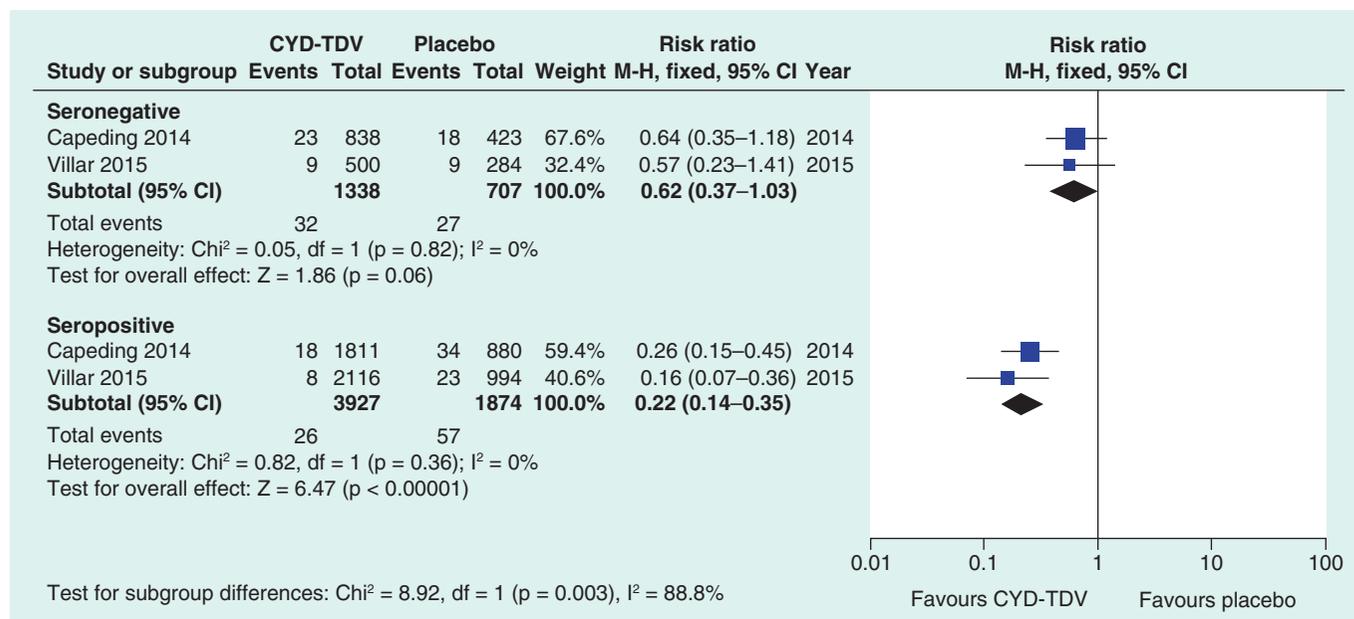


Figure 6. Efficacy/Flavivirus seropositivity CYD-TDV vaccine.

TDV) [29,30]. The main reason for the losses to follow-up was voluntary withdrawal not due to an adverse event (Supplementary Table 1). This vaccine was approved for individuals between 9–45 and 9–60 years old [39].

There is one study ongoing Phase II randomized control trial (NCT01943305) that evaluates CYD and is being conducted in Singapore with 90 volunteers (18–45 ages), expected to be completed by the end of 2016. This study is being funded by Sanofi Pasteur and the Medical School of Singapore, with the Singapore General Hospital collaborating.

Methodological quality & risk of bias

All trials presented low risk of bias for important aspects, such as random sequence generation, allocation concealment and selective reporting. The losses to follow-up of the included trials were few and balanced between vaccine and control arms, resulting in low risk of attrition bias in most studies. In one trial, the reasons participants did not complete as per the protocol vaccination schedule was not completely reported, resulting in unclear risk for attrition bias [26] (Figure 2).

Immunogenicity

All meta-analysis results favored CYD for both children and adolescents (2–16 years old) [21,23,25,26,28,29] and adults [26,27]. The best results for serotype-specific immune response 28 days after the last dose of CYD or control in both groups were for DENV4 (children and adolescents, MD = 0.84; 95% CI: 0.73, 0.95; I² = 0%; p = 0.71; adults, MD = 0.77; 95% CI: 0.60, 0.93; I² = 0%; p = 0.97) and DENV3 (children and adolescents, MD = 0.67; 95% CI: 0.55, 0.79; I² = 9%; p = 0.36;

and adults, MD = 0.72; 95% CI: 0.56, 0.89; I² = 0%; p = 0.96). DENV1 was the worst result for children and adolescents (MD = 0.41; 95% CI: 0.23, 0.58; I² = 58%; p = 0.03) and adults (MD = 0.46; 95% CI: 0.30, 0.63; I² = 0%; p = 0.79). The immunogenicity was presented in Figure 3A (children and adolescent) & Figure 3B (adults).

Efficacy

The pooled analysis of 27,355 person-years [30,31] showed a global risk ratio of 0.41 (95% CI: 0.35, 0.48; I² = 0%; p = 0.52). The global efficacy of 59% was found after 28 days after the third dose (13 months) (per protocol analysis) (Figure 4).

Intention to treat analysis revealed a global efficacy of 60% (RR = 0.40; 95% CI: 0.31, 0.51; I² = 79%; p = 0.003) and serotype stratified analysis showed that DENV4 and DENV2 presented the best and worst results, respectively 77% (RR = 0.23; 95% CI: 0.16, 0.34; I² = 39%; p = 0.20) and 43% (RR = 0.57; 95% CI: 0.44, 0.74; I² = 36%; p = 0.21) (Figure 5).

Vaccine efficacy in the cohort of DENV seropositive patients at baseline was 78% (RR = 0.22; 95% CI: 0.14, 0.35; I² = 0%; p = 0.36). The meta-analysis result for seronegative patients at baseline was not statistically significant (RR = 0.62; 95% CI: 0.37, 1.03; I² = 0%; p = 0.82) (Figure 6).

Safety

Injection site reactions seen with CYD-TDV were erythema (RR = 0.55; 95% CI: 0.34, 0.89; I² = 70%; p = 0.005) and swelling (RR = 0.33; 95% CI: 0.17, 0.64;

$I^2 = 67\%$; $p = 0.009$). No differences were detected between CYD-TDV and the control arm for the following outcomes: pain (RR = 0.71; 95% CI: 0.45, 1.12; $I^2 = 91\%$; $p < 0.0001$); fever (RR = 1.20; 95% CI: 0.78, 1.83; $I^2 = 65\%$; $p = 0.02$); malaise (RR = 1.19; 95% CI: 0.98, 1.45; $I^2 = 44\%$; $p = 0.11$); headache (RR = 1.12; 95% CI: 0.88, 1.42; $I^2 = 72\%$; $p = 0.003$); myalgia (RR = 0.85; 95% CI: 0.63, 1.16; $I^2 = 73\%$; $p = 0.05$); and asthenia (RR = 1.03; 95% CI: 0.72, 1.47; $I^2 = 57\%$; $p = 0.07$). SAEs occurred more frequently in the control group when compared with CYD-TDV (RR = 0.76; 95% CI: 0.59, 0.98; $I^2 = 28\%$; $p = 0.20$). With exception of SAE, all other meta-analysis presented high heterogeneity (Table 2).

Subgroup & heterogeneity analysis

For global efficacy (intention to treat), the stratification based on age in the Phase III studies [30,31] led to decrease in I^2 . The involvement of children under 9 years old, for example, in the study of Capeding *et al.* demonstrated lower efficacy of CYD-TDV in this group. This can be explained by the heterogeneity between the studies [30,31]. When we substratified global efficacy results by age such as 2–5 years old:

34% (RR = 0.66; 95% CI: 0.51, 0.87), 6–11 years old: 61% (RR = 0.39; 95% CI: 0.34, 0.46; $I^2 = 0\%$; $p = 0.72$) and ≥ 12 years old: 69% (RR = 0.31; 95% CI: 0.25, 0.38; $I^2 = 0\%$; $p = 0.34$), the heterogeneity was lower and the results continued to favor CYD-TDV for each age evaluated (Supplementary Table 2).

Age is not the only factor that can influence the heterogeneity of the efficacy findings in the various trials, seropositivity is another important aspect that needs to be considered [40,42]. As seen in Figure 6, it was possible to evaluate that the higher number of seropositivity participants contributed to better efficacy results.

Discussion

In accordance with the pooled analysis presented by Hadinegoro *et al.* [43], meta-analysis results with 27,355 volunteers aged 2–16 years old from two Phase III trials [28,29] showed a moderate overall vaccine efficacy of 60% (intention to treat analysis). CYD-TDV ability to stimulate an immune response was measured by comparing the geometric mean titers of neutralizing antibodies against each dengue serotype of vaccines and controls. In 1600 children and adolescents, the immunogenicity response revealed distinct profiles accord-

Table 2. Meta-analysis results of safety of CYD-TDV.

Outcome/group	Study number (Table 1)	N Vaccine (cases/total participants)	N Control (cases/total participants)	Risk ratio (CI 95%)	Heterogeneity (I^2 ; p-value)	Ref. [†]
Pain						
CYD-TDV	23, 25–29	390/1880	248/739	0.71 (0.45–1.12)	91%; <0.00001	[23,25–29]
Erythema						
CYD-TDV	23, 25–29	189/1880	107/739	0.55 (0.34–0.89)	70%; 0.005	[23,25–29]
Swelling						
CYD-TDV	23, 25–29	67/1880	73/739	0.33 (0.17–0.64)	67%; 0.009	[23,25–29]
Fever						
CYD-TDV	23, 25–28	225/1679	78/688	1.20 (0.78–1.83)	65%; 0.02	[23,25–28]
Malaise						
CYD-TDV	23, 25–29	700/1906	216/739	1.19 (0.98–1.45)	44%; 0.11	[23,25–29]
Headache						
CYD-TDV	23, 25–29	764/1880	261/739	1.12 (0.88–1.42)	72%; 0.003	[23,25–29]
Myalgia						
CYD-TDV	23, 25–28	561/1681	238/688	0.85 (0.63–1.16)	73%; 0.005	[23,25–28]
Asthenia						
CYD-TDV	23, 25–28	300/1561	103/628	1.03 (0.72–1.47)	57%; 0.07	[23,25–28]
Serious adverse event						
CYD-TDV	23–31	595/25,309	325/11,114	0.76 (0.59–0.98)	28%; 0.20	[23–31]

[†]See Table 1 for study names.

ing to the DENV serotype, with DENV3 and DENV4 presenting best results [23–28]. The lower immunogenicity result for DENV1 was a prelude to the efficacy of 55% of CYD-TDV for this serotype. The efficacy against DENV2 was even lower (43%) [30,31]. These results coincided with the observation of the long-term safety analysis in which the majority of hospitalizations cases were due to DENV1 or DENV2 infections [43].

Data from two cluster studies conducted in Thailand suggested that higher levels of neutralizing antibodies are needed for protection against DENV2 in comparison to the other serotypes [51]. The explanation may lay in the fact that DENV2 strain can change in structure at body temperature (37°C), suggesting that antibody binding may be affected, which may be associated with lower efficacy of CYD-TDV against DENV2 [52,53]. It is known that secondary heterologous infections may increase the risk of severe disease [54]. Since CYD-TDV did not provide an adequate response, especially against DENV2, it is possible that after mass vaccination, a future DENV-2 epidemic may result in an increase of severe cases. This is the reason the WHO recommended long-term safety assessments of dengue vaccine candidates [55].

Meta-analysis of immunogenicity in adults was derived from two Phase II trials with a total of 757 volunteers. The values of the mean difference showed that the vaccine showed best response against DENV4 and DENV 3, followed by DENV2 and DENV1, but unlike the situation in children and adolescents, the 95% CI of the best response (against DENV4) and the worst response (DENV1) overlapped. In addition, Costa *et al.* [6] also demonstrated the best immunogenicity results for DENV3 and DENV4, however in an analysis where children, adolescent and adult result were grouped. Accordingly, the moderate efficacy obtained in children and adolescents previously predicted from immunogenicity results may also be attained in adults.

According to the Office of Vaccines Research and Review in the US FDA, immunogenicity assessment, as an auxiliary parameter for predicting efficacy, may be used for licensing purposes when a clinical efficacy study is not possible, such as when the burden of the disease is low, or when targeting a new population (age group) for which there is no comparator [56]. For the EMA, pre-authorization efficacy trials may be waived when it is justifiable to 'to gauge the likely efficacy of a vaccine by comparison of immunological responses with those seen in past studies of protective efficacy with similar vaccines', even when there is no correlate of protection [57]. Sanofi has filed for approval of the vaccine in 20 other countries where the DENV is most widespread and will file for approval in Europe in 2016, and in the USA in 2017 [58].

In both Phase III trials seropositivity was evaluated at the time of study enrollment, and participants with PRNT50 > 10 against one or more serotypes were considered seropositive baseline [30,31], which was interpreted as evidence of previous exposure to at least one of the four DENVs [42]. When we stratified the efficacy results according to dengue seropositivity at baseline, we verified that CYD-TDV was effective in preventing dengue cases for seropositive volunteers (RR = 0.22 95% CI: 0.14; 0.35) but not for those seronegative at baseline, at least not in a conservative analysis (RR = 0.62 95% CI: 0.37; 1.03) [54].

This fact can be viewed in two opposite perspectives. On the positive side, antidengue vaccination will be adopted in dengue endemic areas with presumed high seropositivity status [55]. On the negative side, the fact that the vaccination was not effective for protection against dengue in seronegative volunteers indicates that the efficacy of CYD-TDV may be very different from country to country [30,31]. This highlights the need for seroprevalence studies capable of indicating the expected vaccine efficacy in each endemic country before any CYD-TDV pricing and funding considerations among health authorities within countries. The need for serosurveys was also stressed out by the WHO, as they are considered the best method for selecting populations suitable for vaccination [41,42].

The low efficacy in seronegative volunteers, along with the long vaccination scheme (0, 6 and 12 months), may diminish the usefulness of this vaccine for travelers. According to GeoSentinel surveillance network, dengue is considered the leading cause of febrile illness among those with a specific diagnosis returning from every geographic region except sub-Saharan Africa and Central America. It is estimated that annually more than 53 million travelers from nonendemic areas arrived in the 21 most popular dengue endemic destinations between 2006 and 2007 [59]. In Japan, there have been 1007 reports of imported dengue cases between 2006 and 2014 from Indonesia (n = 202), the Philippines (n = 230), Thailand (n = 160) and India (n = 152) [60].

In our meta-analysis, we did not find any statistical difference between CYD-TDV and control for occurrence of adverse events. SAEs were more frequently seen in the control group (RR = 0.76; 95% CI: 0.59, 0.98). A safety overview of Phase I to III trials of CYD-TDV with volunteers between 2 to 60 years old showed that 0.3% of participants discontinued vaccination for safety reasons in the control and intervention groups, and the most common unsolicited adverse events were injection-site reactions, gastrointestinal disorders and infections [61]. According to the WHO, an increased risk of hospitalized dengue was identified in the age group of

2–5 years old in the third year of follow-up post dose 1. This fact, along with the lower efficacy observed in under 9 years olds, led to a decision to exclude individuals aged 2–5 (and also those aged 6–8 years as a precautionary measure) from vaccination [42]. In addition, Hadinegoro et al. (2015) demonstrated that hospitalization was more frequent in participants under the age of 9 years (RR = 1.58; 95% CI: 0.83, 3.02) than for participants 9 or more years of age (RR = 0.50; 95% CI: 0.29, 0.86). Hospitalization for severe dengue occurred in 18 of 22,177 in the vaccine group and 6 of the 11,089 in the control group [43].

The global vaccines market was estimated at around US\$32.05 billion in 2012. The market witnessed growth rates of above 8% and is expected to reach US\$84.44 billion by 2022 [62,63]. Specifically for dengue vaccine, it was estimated there would be 250 million dengue vaccines doses for Brazil and Colombia for the period 2015–2019, 38 million for routine doses, 148 million for catch-up vaccination of under 15 year olds and 62 million doses for vaccination of adults. In addition, the public sector cost would be US\$2.4 million over 5 years [64]. In Brazil, one state, Parana, decided to include CTD-TDV in the state immunization program. From the target population of 400,000 inhabitants (80% coverage), only 190,000 took the first dose [65,66].

The consortium created by WHO in 2015 estimated that CYD-TDV can be cost-effective in settings with intensity of transmission between 30 and 90%, if the vaccine can be purchased and delivered cheaply enough. Vaccination will only be cost-effective using the public payer perspective if the total cost of fully vaccinating one person is below US\$40 [41]. Dengvaxia® was granted regulatory approval first in Mexico (December 2015), followed by the Philippines and in Brazil [34–36]. Until October 2016, eight more endemic countries (El Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Peru, Indonesia, Thailand and Singapore) gave Dengvaxia® regulatory approval [38]. Currently, the actual acquisition price in these countries is unknown. In Brazil, CYD-TDV has not been evaluated for incorporation into the national immunization program, however the National Health Surveillance Agency (ANVISA CMED) established a reference maximum price for government purchase, yielding a total of US\$ 96.79 [67] for the three dose scheme (World Bank for Purchase Power Parity, 2015: 1 US\$ = 3.330 BRL).

In addition to CYD-TDV, another candidate vaccine, developed by the Butantan Institute (Brazil) in partnership with the US National Institutes of Health, is going to be evaluated in a Phase III clinical trial that has recently been registered at ClinicalTrials.gov [68].

A potential limitation of the present study is associated with the fact that the included studies were funded through pharmaceutical companies. It is known that studies of this financing type showed favorable results in response to the technologies [69,70]. However, the quality of evidence and risk of bias demonstrated that the clinical trials included were high-quality studies to address such concerns.

Conclusion

This systematic review summarized the results of high-quality studies and showed the safety of CYD-TDV. Dengvaxia® showed global efficacy of 60% in volunteers under 16 years old and from the immunogenicity results in adults, we can expect satisfactory efficacy in this population after commercialization. However, there is a need to continue to evaluate the efficacy and safety of this vaccine. The numerous infections and occurrence of severe manifestations of the DENV in endemic regions reinforces the need for an effective and cost-effective vaccine to prevent this fever.

Our systematic review also emphasizes the need for pharmaceutical companies and researchers to comply with the technical rigor of the protocols for each Phase of the clinical trials to support health authorities in decisions concerning the incorporation of such technologies into their healthcare systems and, above all, to enable the provision of a safe, effective and affordable vaccine to all to prevent dengue fever in the future.

Future perspective

Dengue will continue to pose an important challenge to health systems in endemic areas since despite efforts to control the disease through vector control, the number of cases have continued to increase in recent years. This has not been helped by accelerated urbanization and low adherence among the population to control measures, which is likely to continue. In addition, climate change (global warming) may continue to facilitate mosquitos' reproduction. Consequently, the availability of effective dengue vaccines, building on Dengvaxia® from Sanofi Pasteur, will continue to be welcomed. In addition, vaccines made available through partnerships with research institutes such as Butantan Institute (Brazil) and the US National Institutes of Health. In the next 5 years, it is hoped that more studies and assessments of Dengvaxia®'s effectiveness, risks and benefits will be performed across all pertinent age groups. In addition, continued assessments of the effectiveness and safety of new vaccines will also be performed to aid decision making. The lack of a specific treatments and the difficulties for effectively controlling the vectors associated with dengue reinforce the need for vaccines with adequate

safety and efficacy profiles as recommended by the WHO across key age groups.

Financial & competing interests disclosure

IP Godói received financial support from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). The authors have no other relevant affiliations or financial involve-

ment with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

The write-up was in part supported by a Newton Advanced Fellowship awarded to Professor Augusto Afonso Guerra Junior by the Academy of Medical Sciences, through the UK Government's Newton Fund programme.

Executive summary

- Dengue virus is a serious global health problem with an estimated 3.97 billion people at risk for infection worldwide. Sanofi Pasteur's dengue vaccine (CYD-TDV) has already been granted regulatory approval in a number of countries for the prevention of dengue fever, and the numbers will grow.
- This systematic review summarized the results of high-quality studies in terms of the efficacy and safety of CYD-TDV.
- The Global Efficacy of CYD-TDV (Dengvaxia®) – 60% intention to treat (RR = 0.40; 95% CI: 0.31, 0.51; I² = 79%; p = 0.03) and 59% per protocol (RR = 0.41; 95% CI: 0.35, 0.48; I² = 0%; p = 0.52).
- Efficacy by serotype (intention to treat) – DENV1 (RR = 0.45; 95% CI: 0.38, 0.55; I² = 0%; p = 0.97), DENV2 (RR = 0.57; 95% CI: 0.44, 0.74; I² = 36%; p = 0.21), DENV3 (RR = 0.29; 95% CI: 0.22, 0.38; I² = 6%; p = 0.30) and DENV4 (RR = 0.23; 95% CI: 0.16, 0.33; I² = 39%; p = 0.20).
- Global efficacy/seropositivity: seronegative: 38% (RR = 0.62; 95% CI: 0.37, 1.03; I² = 0%; p = 0.82) and seropositivity: 78% (RR = 0.22; 95% CI: 0.14, 0.35; I² = 0%; p = 0.36).
- Safety – local events: erythema (RR = 0.55; 95% CI: 0.34, 0.89; I² = 70%; p = 0.005) and swelling (RR = 0.33; 95% CI: 0.17, 0.64; I² = 67%; p = 0.009); systemic events – no statistical difference between the control and the intervention groups.
- The efficacy and safety of dengue vaccines need to continue to be evaluated after commercialization.
- The numerous infections and occurrence of severe manifestations of the dengue virus in endemic regions reinforce the need for effective, safe and cost-effective vaccines across age groups to prevent this fever.

References

Papers of special note have been highlighted as: • of interest; •• of considerable interest

- 1 Bhatt S, Gething PW, Brady OJ *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature* 25, 504–507 (2013).
- 2 Brady OJ, Gething PW, Bhatt S *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1760 (2012).
- 3 Thoisy B, Lacoste V, Germain A *et al.* Dengue infection in neotropical forest mammals. *Vector-Borne Zoonotic. Dis.* 9, 157–169 (2009).
- 4 Simmons CP, Farrar JJ, Chau NV, Wills B. Current concepts dengue. *N. Engl. J. Med.* 366, 1423–1432 (2012).
- 5 Godoi IP, Taranto MFR, Lima WG *et al.* NS2B-NS3pro as a molecular target drugs development against dengue. *Biochem. Biotech. Rep.* 2, 16–30 (2004).
- 6 Costa VG, Marques-Silva AG, Floriano VG, Moreli ML. Safety, immunogenicity and efficacy of a recombinant tetravalent dengue vaccine: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 32, 4885–4892 (2014).
- 7 Tomlinson SM, Malmstrom RD, Watowich SJ. New approaches to structure-based discovery of dengue protease inhibitors. *Infect. Disord. Drug Targets* 9, 1–17 (2009).
- 8 Forshey BM, Stoddard ST, Halsey ES. Direct feeding on dengue patients yields new insights into human to mosquito dengue virus transmission. *Future Virol.* 8, 1145–1149 (2013).
- 9 Yacoub S, Mongkolsapaya J, Screaton G. Recent advances in understanding dengue. *F1000Research* 78, 1–10 (2016).
- 10 Reiter P. *Aedes albopictus* and the world trade in used tires, 1988–1995: the shape of things to come? *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 14, 83–94 (1998).
- 11 Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect. Dis.* 16, 935–941 (2016).
- 12 Constenia D, Garcia C, Lefcourt N. Assessing the economics of dengue: results from a systematic review of the literature and expert survey. *Pharmacoeconomics* 33, 1107–1135 (2015).
- 13 Webster DP, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards a dengue vaccine. *Lancet Infect. Dis.* 9, 678–687 (2009).
- 14 Durbin AP, Whitehead SS. Next-generation dengue vaccines: novel strategies currently under development. *Viruses* 3, 800–814 (2011).
- 15 Coulange BH, Benabdelmoumen G, Gergely A *et al.* Long term persistence of yellow fever neutralising antibodies in elderly persons. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 104, 260–265 (2011).
- 16 Kumar R, Tripathi P, Rizvi A. Effectiveness of one dose of SA 14–14–2 vaccine against Japanese encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 360, 1465–1466 (2009).
- 17 Del Angel RM, Reyes-del VJ. Dengue vaccines: strongly sought but not a reality just yet. *PLoS Pathog.* 9, e1003551 (2013).
- 18 Torresi J, Tapia-Conyer R, Margolis H. Preparing for dengue vaccine introduction: recommendations from the 1st dengue

- v2V international meeting. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2261 (2013).
- 19 Züst R, Dong H, Li XF *et al.* Rational design of a live attenuated dengue vaccine: 2-o-methyltransferase mutants are highly attenuated and immunogenic in mice and macaques. *PLoS Pathog.* 9, e1003521 (2013).
 - 20 Huang CY, Kinney RM, Livengood JA *et al.* Genetic and phenotypic characterization of manufacturing seeds for a tetravalent dengue vaccine (DENVax). *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2243 (2013).
 - 21 Zhao H, Jiang T, Zhou XZ *et al.* Induction of neutralizing antibodies against four serotypes of dengue viruses by MixBiEDIII, a tetravalent dengue vaccine. *PLoS ONE* 9, e86573 (2014).
 - 22 Dayan GH, Thakur M, Boaz M, Johnson C. Safety and immunogenicity of three tetravalent dengue vaccine formulations in healthy adults in the USA. *Vaccine* 31, 5047–5054 (2013).
 - 23 Dayan GH, Garbes P, Noriega F *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine in children and adolescents ages 9–16 years in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 89, 1058–1065 (2013).
 - 24 Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C *et al.* Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomized, controlled Phase IIb trial. *Lancet* 380, 1559–1567 (2012).
 - 25 Villar LA, Rivera-Medina DM, Arredondo-García JL *et al.* Safety and immunogenicity of a recombinant tetravalent dengue vaccine in 9–16 year olds. A randomized, controlled, Phase II trial in Latin America. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32, 1102–1109 (2013).
 - 26 Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S *et al.* Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 years-Phase II randomized controlled trial in Singapore. *Hum. Vaccines Immunother.* 8, 1259–1271 (2012).
 - 27 Tran NH, Luong CQ, Vu TQH *et al.* Safety and immunogenicity of recombinant, live attenuated tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in healthy Vietnamese adults and children. *J. Vaccines Vaccin.* 3, 1–7 (2012).
 - 28 Lanata CF, Andrade T, Gil AI *et al.* Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2–11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: randomized, controlled, Phase II study in Piura, Peru. *Vaccine* 30, 5935–5941 (2012).
 - 29 Amar-Singh HSS, Koh MT, Tan KK *et al.* Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2–11 years in Malaysia: a randomized, placebo-controlled Phase III study. *Vaccine* 31, 5814–5821 (2013).
 - 30 Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue in healthy children in Asia: a Phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 384, 1358–1365 (2014).
- **Phase III trials (efficacy) of a dengue vaccine candidate which is included in our meta-analysis.**
- 31 Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N. Engl. J. Med.* 372, 113–123 (2015).
 - 32 Guy B, Saville M, Lang J *et al.* Development of Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Rev. Pan-Amaz. Saude.* 2, 51–64 (2011).
 - 33 Collier GBA, Clements DE. Dengue vaccines: progress and challenges. *Curr. Opin. Immunol.* 23, 391–398 (2011).
 - 34 Sanofi Pasteur. Dengvaxia®, world's first dengue vaccine, approved in Mexico. (2015). www.sanofipasteur.com/en/articles/dengvaxia-world-s-first-dengue-vaccine-approved-in-mexico.aspx.
 - 35 Sanofi Pasteur. Sanofi Pasteur's dengue vaccine approved in the Philippines. (2015). www.sanofipasteur.com/en/articles/sanofi-pasteur-dengue-vaccine-approved-in-the-philippines.aspx.
 - 36 Sanofi Pasteur. Dengvaxia® first dengue vaccine approved in Brazil. (2015). www.sanofipasteur.com/en/articles/Dengvaxia-First-Dengue-Vaccine-Approved-in-Brazil.aspx.
 - 37 Sanofi Pasteur. Sanofi Pasteur dengue vaccine approved in Costa Rica. (2016). www.sanofipasteur.ca/node/49001.
 - 38 Sanofi Pasteur. First dengue vaccine approved in more than 10 countries. (2016). www.sanofipasteur.com/en/Documents/PDF/PR/20161004_First_Dengue_Vaccine_Approved_in_More_than_10_Countries_EN.pdf.
 - 39 Dengue Vaccine Initiative. Dengue vaccine initiative statement on SAGE dengue vaccine recommendations. (2016). www.denguevaccines.org/sites/default/files/DVI%20Statement%20-%20SAGE%20Recommendations%20Dengue%20Vaccines%20April%202016_0.pdf.
 - 40 European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products – Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived Therapeutic proteins. 2007. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
 - 41 WHO. Background paper on dengue vaccines. (2016). www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf.
- **WHO publication that is important to dengue vaccine context.**
- 42 WHO. Dengue Vaccine: WHO position paper – July 2016. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 30, 91, 349–364 (2016). www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1.
- **WHO publication that is important to dengue vaccine context.**
- 43 Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR *et al.* Efficacy and long-term safety of dengue vaccine in regions of endemic disease. *N. Engl. J. Med.* 13, 1195–1206 (2015).
- **Important to complement our knowledge of the disease and of CYD-TDV.**
- 44 Flashe S, Jit M, Rodrigues-Barraquer *et al.* Comparative modelling of dengue vaccine public health impact (CMDVI). (2016). www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/2_CMDVI_Report_FINAL.pdf.
 - 45 Ferguson NM, Rodríguez-Barraquer I, Dorigatti I. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: modeling optimal deployment. *Science* 353(6303), 1033–1036 (2016).

- 46 Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, (2011). www.cochrane-handbook.org.
- **Important reference source for conducting meta-analyses.**
- 47 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 7, 1–97 (2009).
- **Important reference source for conducting meta-analyses.**
- 48 Mansfield KL, Horton DL, Johnson N *et al*. Flavivirus-induced antibody cross-reactivity. *J. Gen. Virol.* 92, 2821–2829 (2011).
- 49 Deeks JJ, Higgins J, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, (2011). www.cochrane-handbook.org.
- 50 Higgins JPT, Altman AD, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, (2011). www.cochrane-handbook.org.
- 51 Buddhari D, Aldstadt J, Endy TP *et al*. Dengue virus neutralizing antibody levels associated with protection from infection in Thai cluster studies Darunee Buddhari. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, e3230 (2014).
- 52 Guntur F, Thiam-Seng Ng, Victor AK *et al*. Structural changes in dengue virus when exposed to a temperature of 37°C. *J. Virol.* 13, 7585–7592 (2013).
- 53 Guntur F, Kristie DI, Thiam-Seng Ng *et al*. Cryo-EM structure of an antibody that neutralizes dengue virus type 2 by locking E protein dimers. *Science* 6243, 88–90 (2015).
- 54 Guy B, Jackson N. Dengue vaccine: hypotheses to understand CYD-TDV induced protection. *J. Vector Borne Dis.* 14, 45–54 (2016).
- 55 WHO. Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas – immunization, vaccines and biologicals. (2008). http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.12_eng.pdf.
- **WHO publications that are important to dengue vaccine context.**
- 56 US FDA. Office of Vaccines Research and Review Center for Biologics Evaluation and Research. Use of Immunogenicity Data to Assess Vaccine Effectiveness. (2013). www.google.com.br?url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=w.
- 57 European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products - Note for Guidance on the Clinical Evaluation of Vaccines. (2005). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/.
- 58 Roland D, Bissler N. Mexico approves Sanofi's dengue vaccine but pricing questions remain. *The Wall Street Journal*. (2015). www.wsj.com/articles/mexico-approves-sanofis-dengue-
- 59 Leder K, Torresi J, Libman MD. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *Ann. Intern. Med.* 19, 456–468 (2013).
- 60 Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y *et al*. Dengue Sentinel traveler surveillance: monthly and yearly notification trends among Japanese travelers, 2006–2014. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, 1–14 (2016).
- 61 Gailhardou S, Skipetrova A, Dayan GH. Safety overview of a recombinant live-attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of data from 18 clinical trials. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, 1–25 (2015).
- 62 Vaccine market by technology & types, various classes & indications – global forecasts to 2022. Research and Markets. (2013). www.researchandmarkets.com/research/x5nr7d/vaccine_market_by.
- 63 Jadhav S, Gautam M, Gairola S. Role of vaccine manufacturers in developing countries towards global healthcare by providing quality vaccines at affordable prices. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, 37–44 (2014).
- 64 Dengue Vaccine Initiative. Planning for the introduction of dengue vaccines. (2011). www.denguevaccines.org/sites/default/files/ADPB-Brazil_11-Short.pdf.
- 65 Secretaria de Saúde do Paraná. Manual de Normas e Procedimentos para vacinação – Dengue. (2016). www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/VacinaDENGUE_protocolo.pdf.
- 66 O DIÁRIO. Maringa vacinou 190 mil contra Dengue. <http://maringa.odiario.com/parana/2016/09/parana-vacinou-190-mil-contr-a-dengue/2247982/>.
- 67 Brasil. Câmara de Regulação de Preços (CMED). (2016). http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2016-10-20.pdf/20b61fe1-f8a9-41ae-a55d-cb8613953dd8.
- 68 BRASIL. Anvisa autoriza Instituto Butantan a iniciar Ensaio Clínico fase 3 da vacina contra dengue. (2015). <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2015/anvisa+autoriza+instituto+butantan+a+iniciar+ensaio+clinico+fase+3+da+vacina+contra+dengue>.
- **Indicates that the vaccine developed by the Butantan Institute (Brazil) gained approval for a Phase III trial, which will probably lead to licensing of the vaccine in Brazil in the coming years.**
- 69 Bero L, Oostvogel F, Bachetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drugs comparisons: why some stations appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 4(6), e184 (2007).
- 70 Lexchini J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 1167(326), 1167–1170 (2003)./



Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations

Isabella P. Godói^{1,2*}, André S. Santos¹, Edna A. Reis³, Livia L. P. Lemos^{2,4}, Cristina M. R. Brandão¹, Juliana Alvares^{1,2}, Francisco A. Acurcio^{1,2}, Brian Godman^{5,6} and Augusto A. Guerra Júnior^{1,2}

¹ Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ² SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ³ Department of Statistics, Exact Sciences Institute, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ⁴ Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ⁵ Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Strathclyde University, Glasgow, UK, ⁶ Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

OPEN ACCESS

Edited by:

Honorio Silva,
Inter-American Foundation for Clinical
Research, USA

Reviewed by:

Robert L. Lins,
BVBA DR LINS, Belgium
Maria Margarita Salazar-Bookaman,
Central University of Venezuela,
Venezuela

*Correspondence:

Isabella P. Godói
isabellapiassi@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Pharmaceutical Medicine
and Outcomes Research,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 22 November 2016

Accepted: 19 January 2017

Published: 02 February 2017

Citation:

Godói IP, Santos AS, Reis EA, Lemos LLP, Brandão CMR, Alvares J, Acurcio FA, Godman B and Guerra Júnior AA (2017) Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations. *Front. Pharmacol.* 8:41. doi: 10.3389/fphar.2017.00041

Introduction and Objective: Dengue virus is a serious global health problem with an estimated 3.97 billion people at risk for infection worldwide. In December 2015, the first vaccine (CYD-TDV) for dengue prevention was approved in Brazil, developed by Sanofi Pasteur. However, given that the vaccine will potentially be paid via the public health system, information is needed regarding consumers' willingness to pay for the dengue vaccine in the country as well as discussions related to the possible inclusion of this vaccine into the public health system. This was the objective of this research.

Methods: We conducted a cross-sectional study with residents of Greater Belo Horizonte, Minas Gerais, about their willingness to pay for the CYD-TDV vaccine.

Results: 507 individuals were interviewed. These were mostly female (62.4%) had completed high school (62.17%), were working (74.4%), had private health insurance (64.5%) and did not have dengue (67.4%). The maximum median value of consumers' willingness to pay for CYD-TDV vaccine is US\$33.61 (120.00BRL) for the complete schedule and US\$11.20 (40.00BRL) per dose. At the price determined by the Brazil's regulatory chamber of pharmaceutical products market for the commercialization of Dengvaxia® for three doses, only 17% of the population expressed willingness to pay for this vaccine.

Conclusion: Brazil is currently one of the largest markets for dengue vaccine and the price established is a key issue. We believe the manufacturer should assess the possibility of lower prices to reach a larger audience among the Brazilian population.

Keywords: dengue, willingness to pay, vaccine, consumers, Brazil

INTRODUCTION

Dengue is an arbovirolosis transmitted to humans by the bite of a mosquito of the *Aedes* genus, especially, *Aedes aegypti*. It is estimated that 390 million infections occur annually worldwide (Gubler, 2011; Bhatt et al., 2013), with the number of cases of dengue increasing in frequency and geographic region (Guzman et al., 2010; Brady et al., 2012; Simmons et al., 2012; Bhatt et al., 2013). Based on mathematical modeling, the global annual incidence has been estimated at approximately 50 to 100 million symptomatic cases each year in recent years (Beatty et al., 2011; Bhatt et al., 2013). This flavivirus represents an important social and economic impact in most tropical and subtropical countries, and it is currently estimated that approximately US\$5million are spent annually on hospitalizations related to dengue worldwide (Suaya et al., 2009). However, this is now likely to be a considerable under-estimate.

Dengue is endemic in Brazil, with a high and increasing incidence in recent years (Brasil, 2011, 2013, 2016). In 2015, there were 1,587,080 registered cases probably due to dengue, 839 deaths and an incidence of 782.6 cases /100,000 inhabitants. In the State of Minas Gerais, there was a demonstrated incidence of 879.8 cases/100,000 inhabitants and 67 deaths (Brasil, 2016). Data released by the National Information System of Notifiable Diseases (SINAN) demonstrated the occurrence of 2,320,956 and 4,406,767 cases of dengue in the state of Minas Gerais and Brazil respectively between 2010 to 2014 (Brasil, 2014a). In 2014, more than 150 million Brazilian reais (US\$42.016million) were spent on surveillance, prevention and control of dengue and chikungunya virus in Brazil (Brasil, 2014b).

Until now, there has not been a specific licensed treatment for dengue, and the development of effective vaccines against all four serotypes of DENV is an important strategy to control this flavivirus and significantly contribute to reducing the disease burden (Webster et al., 2009; Durbin and Whitehead, 2011; McArthur et al., 2013). Common strategies to help control dengue include preventing mosquitoes from accessing egg-larving habitats, using environmental management interventions such as removing artificial man-made mosquito habitats, emptying and cleaning domestic water storage containers, as well as personal and household protection including applying insecticides (Brasil, 2002; World Health Organization [WHO], 2016).

Recently, the tetravalent chimeric vaccine CYD-TDV from Sanofi Pasteur was approved for the prevention of dengue in endemic countries including Mexico, the Philippines, El Salvador, Costa Rica, Paraguay and Brazil (Brasil, 2015a,b; Dengue Vaccine Initiative [DVI], 2015; Roland and Bisserbe, 2015). The disappointing results in individuals under 9 years of age (Hadinegoro et al., 2015) led to vaccine being indicated for the population 9 years or older. The resultant approved indication from this first dengue vaccine is for individuals 9–45 years (e.g., Brazil) or 9–60 years of age (e.g., Paraguay), depending on the license (World Health Organization [WHO], 2016).

CYD-TDV was evaluated during the active phase of surveillance (25 months post-enrolment) in CYD14 (Capeding et al., 2014) and CYD15 (Villar et al., 2015). As per the protocol,

vaccine efficacy against virologically confirmed symptomatic dengue illness was 56.5% (95% CI; 43.8% – 66.4%) in CYD14, assessed in Asia, and CYD15 with 60.8% (95% CI; 52% – 68%) evaluated in clinical trials conducted in Latin America including Brazil. Sanofi Pasteur recommended the administration of three doses each 6 months apart (World Health Organization [WHO], 2016). However, the complete duration of vaccine protection is still unknown (Hadinegoro et al., 2015; World Health Organization [WHO], 2016).

The Brazil's regulatory chamber of the pharmaceutical products market (CMED) is responsible for evaluating and establishing the prices of medicines for commercialization in Brazil by Resolution nº2 of 5 March 2004, referencing prices for the same medicines in other countries including Australia, Canada, and the United States (Brasil, 2004). From prices established by CMED, pharmaceutical companies may apply for incorporation of their products into the national health system by sending a process submission to the National Commission on Technology Incorporation of the National Health System (CONITEC) (Brasil, 2008). In this context, endemic countries, including Brazil, will have to make important decisions such as the possible incorporation of this vaccine into their public systems within a context of constrained budgets. In this scenario, pharmacoeconomic evaluations, such as the assessment of willingness-to-pay and cost-effectiveness analysis, are important for decision-making (Palanca-Tan, 2008; Lee et al., 2015).

Willingness-to-pay (WTP) is a relevant methodological approach to estimate the maximum amount that an individual is willing to allocate to programs, services and health technologies. It is usually applied in cost-benefit analysis and in health technology assessment (Haab and Mcconnell, 2002). The lack of available WTP studies with the Brazilian consumer for a dengue vaccine, and the possible upcoming vaccination with CYD-TDV in the country, is a concern given the potential budget impact and the current economy situation. This study sought to estimate the Brazilian consumers' willingness to pay for this vaccine in order to contribute to the debate and pharmacoeconomic reviews focusing on demand and potential prices for dengue treatments in Brazil.

MATERIALS AND METHODS

This study estimated the willingness to pay of Brazilian consumers toward the CYD-TDV dengue vaccine through an analysis of contingent valuation, which enables evaluation of the monetary amount an individual is willing to pay to acquire a certain product or service using questionnaires with direct questions. The respondents did not have the disease at the time of the interview, but they may or may not have had dengue in the past (Haab and Mcconnell, 2002).

Design and Study Location

The survey was conducted in the metropolitan region of Belo Horizonte, capital of Minas Gerais State, the second most populous state in Brazil. Minas Gerais state has 21,013,869 inhabitants with 2,375,151 inhabitants currently registered in the

Belo Horizonte metropolitan region. In addition, Belo Horizonte and Brazil presented, respectively, a mean Human Developed Index of 0.810 and 0.737 in 2010 (Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, 2016).

Minas Gerais State is similar to Brazil as a whole for certain aspects including mean income per capita and socio demographics. Mean income per capita was US\$315.97 (1128.00BRL) for Brazil and US\$311.76 (1113.00BRL) per month for Minas Gerais in 2015 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE], 2014; Agência Brasil, 2016). In addition, despite that there being 26 States in the country, Minas Gerais has one sixth of the Brazilian cities and represents a relevant epidemiological context for the flavivirus (Brasil, 2014a, 2016). In addition in 2013, Minas Gerais was the State with the highest number of dengue cases in the country (Brasil, 2014a). Consequently, providing a robust sample for the study.

Participants were interviewed using a questionnaire developed by the research team, based on a literature review (Haab and McConnell, 2002; Palanca-Tan, 2008; Lee et al., 2015). The survey was conducted in May 2016 and the interviewers were undertaken by graduate and undergraduate students of the School of Pharmacy of the Federal University of Minas Gerais, trained to conduct interviews and answer possible questions.

Data Collection Instrument

The technique for measuring the willingness to pay is the application of a questionnaire, with prior presentation to the respondent of all the features of the disease and the intervention necessary for decision-making, as well as the involved conditions and important aspects of the clinical context of the disease. To fully implement this technique, it is essential that all participants have received the same information. This was assured by specific and intensive training of the interviewers (Haab and McConnell, 2002).

The questionnaire was divided in five sections: (1) Questions to understand what the participants knew about dengue; (2) Information about the disease, intervention and alternatives for disease prevention; (3) Questions to test the understanding of the information provided; and (4) Discrete Choice, Bidding Game and Open-Ended questions (Haab and McConnell, 2002). Section 5 consisted of a self-reported socioeconomic questionnaire. The questions in section (4) were included in order to assess whether individuals would be willing to pay US\$54.05 (180.00 BRL) for the three-dose scheme of CYD-TDV vaccine as well as obtain an estimate of a range of values and a point estimate that respondents would pay for the technology.

US\$54.05 for three doses of CYD-TDV for the Discrete Choice technique was established based on the maximum price for the consumer of the yellow fever vaccine – US\$19.50 (64.92BRL) (Fiocruz Laboratory), established by CMED in 20 July 2016 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA], 2016).

All questions related to the research context and/or difficulties in completing the socioeconomic questionnaire were clarified by the interviewers. The information about the mean effective protection for all four serotypes (~60%), as well as the possibility of local (e.g., swelling at the site of application and pain) and systemic (e.g., fever, myalgia, asthenia, and headache) adverse

events were included in the text read to all participants in the initial stage of the interview. There was also a figure explaining graphically the efficacy of the vaccine to aid the dissemination of information.

Sampling and Selection Criteria

Interview selection was random. Passers by in major circulation paths, close to parks, markets and fairs in the metropolitan region of Belo Horizonte were invited to participate and, if they agreed, answered the questionnaire in the same location. Considering the scenario with higher uncertainty that is 50% respondents agreeing to pay the value of US\$54.05 (180.00BRL), with a two-sided 0.05 significance, we calculated a minimum of 400 respondents would be required in this research.

Individuals could or not have history of dengue, but could not presently have symptoms or have a diagnosis of the disease at the time of the interview. To be selected, individuals must have declared that they have an income. Individuals under 18 without their own income were excluded. In addition, participants who showed willingness to pay higher than twice the value of their declared monthly income and individuals who would not use this vaccine, even if it would be free, were excluded from the analysis in line with previous publications (Lee et al., 2015).

Data Analysis

The willingness to pay for dengue vaccine was estimated by the median of the maximum declared value by the individuals who were willing to pay any amount greater than or equal to zero. The median among groups defined by covariates were compared using the Mann-Whitney test (two groups) or Kruskal–Wallis test (three or more groups). The significance level was 5%. All socioeconomic variables were evaluated and the relation with the maximum value of willingness to pay for CYD-TDV, such as education and income were included. To assess income variation, we stratified the value of “<3”; “3–10” and “>10” times the minimum wage, in order to measure the percentage of individuals for each range.

Furthermore, we measured the frequency of the participants that have or not private health insurance. According to the National Regulatory Agency for Private Health Insurance and Plans (ANS), that regulates the private health insurances in Brazil, Minas Gerais has coverage of private health insurance of between 20 and 30%, with 5,467,559 beneficiaries in the State in 2014. The coverage in Brazil was 25.2% of the population (48,824,150 individuals) in March 2016 (Agência Nacional de Saúde Suplementar [ANS], 2016a,b).

In addition, we further evaluated the relation of willingness to pay by individuals that had previously had or not dengue. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2007, R (R Core Team, 2014) and Minitab 17. For comparison purposes, we adopted the conversion value established by the World Bank for Purchasing Power Parities (PPPs) (2015: 1 US\$1 = 3.330BRL).

Ethics Statement

All interviews were conducted after reading and signing the Term of Free and Clarified Consent. All researchers of the project signed a confidentiality agreement prior to the interviews.

This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP) under the CAAE 57219816.0.0000.5149.

RESULTS

Population Characteristics

We conducted 507 interviews with individuals aged between 18 and 84 years old who agreed to participate and answer the questionnaire. The mean age of respondents was 34.6 ± 12.8 years, 37.6% were male, 74.4% were working at the time of interview, and 37.8% had completed higher education (Table 1).

The participants who reported a history of dengue were 32.6%, the utilization of public health service was reported by 49.3%, and those respondents who reported at least one dengue case in the household were 43.8%. In approximately 70% of respondents, their family income was below five times the minimum wage (Table 1).

Willingness to Pay for CYD-TDV Dengue Vaccine

Of the 507 subjects, 7.3% said they would not be vaccinated even if CYD-TDV did not have any cost. The main reasons for this were efficacy (37.8%) and safety (40.5%). In addition, only three (8.1%) respondents said they did not use any vaccines and 59 (11.6%) said they would use this vaccine only if it would be provided free of charge. Considering these exclusions criteria, 464 respondents were eligible for the WTP analysis.

Among these 464 individuals, 37.9% were men, 88.8% had completed high school or more, 39.2% had children, 73.7% were working at the moment of interview, 62.1% had health insurance and 31.7% had previously had dengue. The participants who reported a family income up to 10 times the minimal wage were 83.4% (Figure 1).

With the application of the Discrete Choice Technique, it was found that 44% of participants were willing to pay US\$54.05 (180.00BRL) for the three-dose regimen of the vaccine. Of the 190 respondents who had children, 131 (68.9%) were willing to pay USD\$54.05 for CYD-TDV vaccination of their family. Results of the Bidding Game technique revealed that, in general, the amount the respondents were willing to pay ranged from US\$27.03 (90.00BRL) to US\$108.11 (360.00BRL), representing 54.1% of individuals involved in interview. The minimum and maximum willingness to pay for three doses of CYD-TDV vaccine were of 0.00 and 1,800.00 BRL.

The willingness to pay for dengue vaccine by the Brazilian consumer was estimated at the median value of US\$36.04 (120.00BRL) for the three-dose regimen or US\$12.01 (40.00BRL) per dose. This means that 50% of individuals interviewed reported maximum values of willingness to pay equal to or less than US\$36.04 (Figure 2).

The only variable correlated with willingness to pay with statistical significance (<0.05) was monthly income ($p = 0.003$) when stratified as “<3,” “3–10” and “>10” times the minimum wage, representing family income values under US\$739.50

TABLE 1 | Characteristics of the respondents.

Variable	n	(%)**
Age in years [mean (SD)]	34.6	12.5%
Men	188	37.6%
Has children	197	(38.9%)
Educational level		
Had never attended school	2	0.4%
Complete primary education	46	9.3%
Completed high school	261	52.5%
Complete college or more	188	37.8%
Currently working	372	74.4%
Have health insurance	318	64.5%
Dengue history	162	32.6%
Had dengue and reported having used only the public health system	68	49.3%
Had dengue and reported having used only a private health provider	54	39.1%
Had dengue and reported have used both services	16	11.6%
Reported that other people in the household had dengue	212	43.8%
Family income (number of minimal wages)*		
<1		8.5%
1–2		15.4%
2–3		15.2%
3–5		20.7%
5–10		22.5%
10–20		7.9%
>20		1.2%

*8.6% of respondents refused to answer on family income. **The value of the difference to reach 100% in all questions, are due to answers such as “I do not know” and “I do not want to answer.”

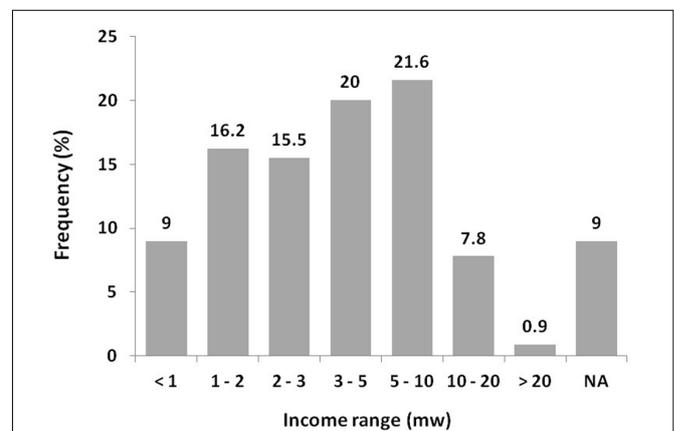
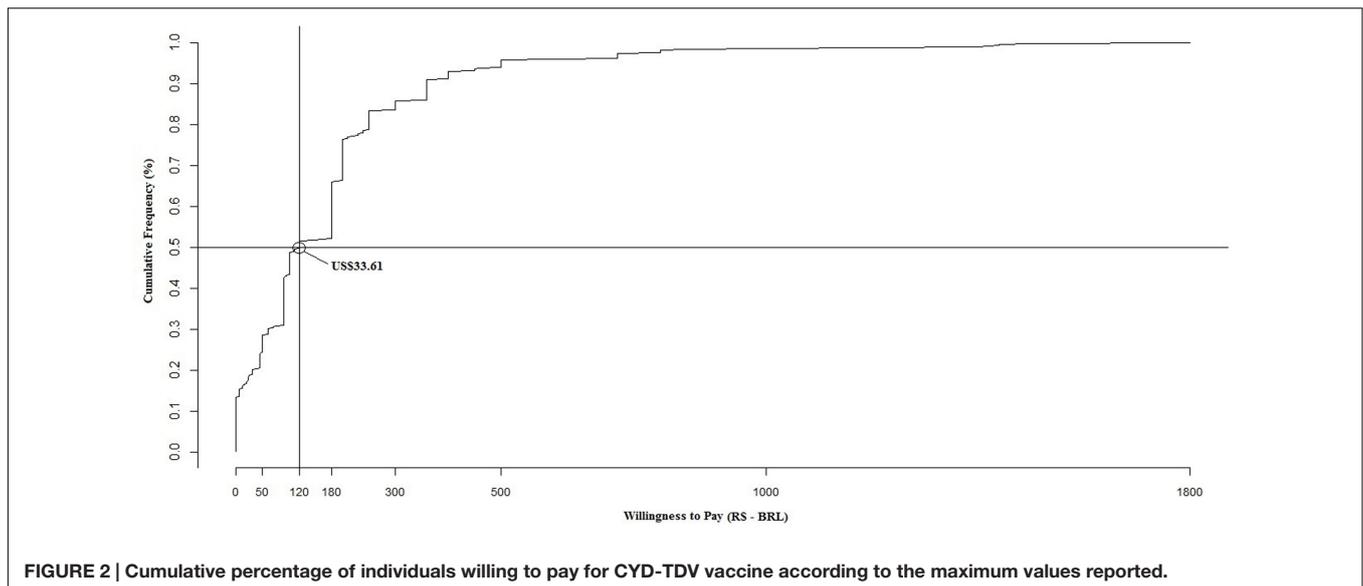


FIGURE 1 | Family income of respondents included in analysis of the willingness to pay for dengue vaccine (CYD-TDV) in this study. *NA, not available – The respondents that answered, “I do not know and I do not want to answer”; mw, minimal wage.

(2,640.00BRL) (30.8%), between US\$792.79 (2,640.00BRL) and US\$2,642.64 (8,800.00BRL) (34.1%) and above US\$2,642.64 (6.9%), respectively, per month. Median values of willingness



to pay for these three groups were respectively US\$30.03 (100.00BRL) and US\$54.05 (180.00BRL) for the highest income groups (**Figure 3**). As expected, the increase of family income contributed to a higher willingness to pay, which is logical and consistent with the published theory (Haab and McConnell, 2002).

DISCUSSION

This study sought to estimate the willingness to pay among Brazilian consumers for the dengue vaccine recently licensed in the country, with the study population having similarities with the profile of the Brazilian population as a whole. This included certain characteristics such as higher percentage of women (51.4%), a low percentage of individuals who have never studied (8.5%) and the percentage of individuals with at least 11 years of education (41.8%) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE], 2014). The percentage of families in our study with income less than 5 times the minimum wage was just under 70% (**Table 1**). This value was below the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) in their profiling family in the national context, where the percentage was 87.9%. This might contribute for a higher median value of willingness to pay for the vaccine compared to the national population (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE], 2014).

In this study, the percentage of respondents who reported having health insurance was 64.5% (Agência Nacional de Saúde Suplementar [ANS], 2016b). The Brazilian private market for health insurance is strictly regulated by the National Regulatory Agency for Private Health Insurance and Plans, which works on behalf of the Ministry of Health. Private health insurance can either be purchased individually or obtained as a work benefit, depending on the employer. The Brazilians that decide to purchase private health insurance may still access public health

services if they wish or need. The Brazilian public health system, named SUS, was established in 1988 by constitution in order to guarantee access to health care to the entire population. The public system maintains primary and outpatient centers, hospitals, diagnostic laboratories and should provide access to pharmaceuticals including vaccines (Rizzotto and Campos, 2016).

The median willingness to pay value for CYD-TDV was US\$33.61 (120.00/11.20BRL dose) for the three-dose scheme and clinical efficacy of 60% (Hadinegoro et al., 2015; Godói et al., 2016). The reason for expressing values in medians in willingness to pay analysis (Palanca-Tan, 2008; Hadisoemarto and Castro, 2013; Lee et al., 2015) is that the mean is sensitive to outliers, which may contribute to an erroneous perception of what the population is indeed willing to pay. The median value of US\$33.61 shows the maximum amount 50% of respondents would be willing to pay; however, this does not represent an estimated average number of people willing to pay for the vaccine (Buckland and Macmillan, 1999).

This study is the first study in Brazil to consider the actual scenario of a possible vaccination with CYD-TDV with clinical information arising from clinical phase III trials (Capeding et al., 2014; Villar et al., 2015) and from the 25 months follow-up study (Hadinegoro et al., 2015). Other studies adopted a hypothetical vaccination scenario with 100% safety and efficacy and with protection for 10 years and for life, as seen, respectively, in the studies conducted in the Philippines (Palanca-Tan, 2008) and Indonesia (Hadisoemarto and Castro, 2013). However, we believe this is an unrealistic scenario given the current clinical information.

The number of doses used in the studies was also variable. A single dose study was conducted in the Philippines (Palanca-Tan, 2008) and Indonesia (Hadisoemarto and Castro, 2013) and three doses in Vietnam, Thailand and Colombia (Lee et al., 2015), which is similar to our study. Among the respondents in our

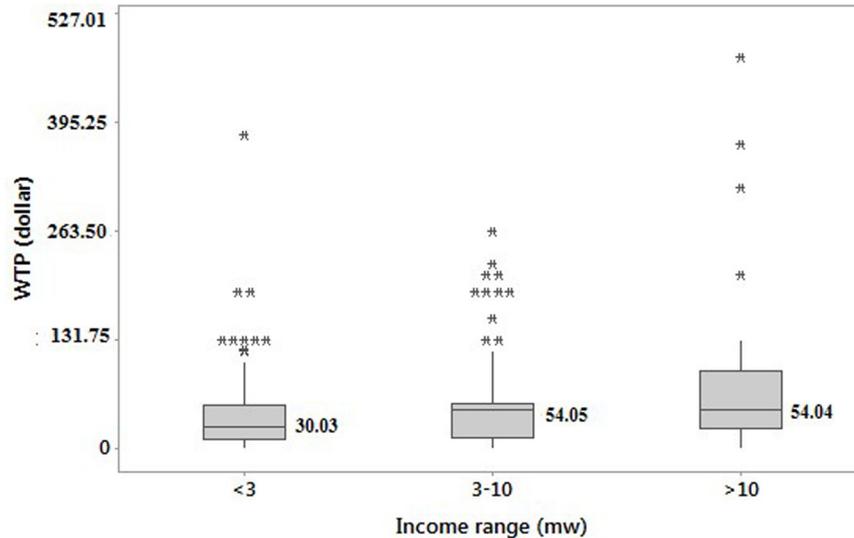


FIGURE 3 | Box plot of the willingness to pay for three doses of CYD-TDV according to family income. NB. The results were statistically significant (<0.05); (*) Extreme values presented for each income range; mw, minimal wage.

study, 7.3% reported not wishing to be vaccinated even if the vaccine was free of charge. The same situation happened in the studies from Vietnam, Thailand, and Colombia (Lee et al., 2015).

The willingness to pay of Brazilian consumers of US\$33.61 (BRL120.00) is closer to that observed in endemic countries such as Vietnam and Colombia. This is between the values found in Vietnam at US\$26.13 and the Philippines at US\$60.00. The observed values in Indonesia, Colombia, and Thailand and were respectively US\$ 1.94, US\$22.60 and US\$ 69.78. The studies published in the context of willingness to pay for dengue, in general, considered a hypothetical dengue vaccine with results of efficacy, safety and protection time better than the results seen with CYD-TDV in phase III clinical trials (Palanca-Tan, 2008; Hadisoemarto and Castro, 2013; Lee et al., 2015). Consequently, again questioning the findings.

The Brazil's regulatory chamber of pharmaceutical products market is an inter-ministerial body responsible for price setting. New-patented innovative products such as Dengvaxia[®] are classified as Class I. As a result, manufacturer prices may not exceed the lowest price in the following markets: Australia, Canada, France, Greece, Italy, New Zealand, Portugal, Spain, or United States of America (Brasil, 2004). However, since CYD-TDV is not marketed in these countries, CMED had no comparison to establish a price for vaccine in Brazil. On July 25th of 2016, CMED reported that the manufacturer price for each Dengvaxia[®] dose in Brazil may vary from US\$37.19 to US\$38.80 (132.76–138.53BRL) according to the States (provinces) tax rates of each of the 26 states of Brazil. For Minas Gerais State, the maximum consumer price is US\$37.71 (134.63BRL). Considering the need for three doses of the vaccine to achieve planned efficacy, the amount paid for each person vaccinated will be at least US\$113.13 (403.89BRL), which represents the willingness to pay of only 17% of the population in this study.

Mahoney et al. (2012) studying the production costs of another dengue vaccine, which is being developed at the Butantan Institute, found that the production scale (15 million doses per year) in ten vials should cost around US\$0.51 to US\$0.65 per vial. When the quantity produced increases to 60 million doses per year, the cost of production could potentially fall to US\$0.20 per dose. The authors demonstrated that vaccines for Japanese encephalitis and type A meningitis are available in developing countries at prices below US\$1.00 per dose. This is much lower than consumer prices demanded by manufacturer in Brazil or established by CMED.

Brazil has a comprehensive immunization program with coverage for an appreciable number of infections. In future scenarios, we believe public health systems purchasing the dengue vaccine should assess carefully the cost-effectiveness ratio in combination with a budget impact analysis, as the efficacy of this new dengue vaccine may be considered insufficient compared to other vaccines for similar conditions or disease burden with appreciably lower prices. Comparisons with other vaccines prices and effectiveness for diseases with similar burden may contribute to political decisions regarding the possibility of incorporating this technology into public health systems at acceptable and reasonable prices, bearing in mind the current economic climate in Brazil and the desire to continue to offer universal healthcare. Such discussions have grown in recent times driven by the increasing prices for new medicines especially new cancer medicines and those for orphan diseases, despite costs of research and production estimated at US\$50 to 100 million per compound by some authors (Experts in Chronic Myeloid Leukemia, 2013; Phelan and Cook, 2014; Godman et al., 2015; Howard et al., 2015; Tefferi et al., 2015; Bruijn et al., 2016).

In a study conducted in Brazil, Araújo et al. (2016) estimated the potential impact of vaccination against dengue. In a more

conservative scenario, the authors estimated a 22% reduction in cases of dengue (routinely vaccinate up to 9 years old and vaccination campaign up to 10 years) and 81% in the liberal scenario (routine to 9 years and vaccination campaign up to 40 years) over 5 years. Furthermore, they demonstrated that vaccination could reduce 233,000 hospitalizations due to the disease during the considered period. CYD-TDV was licensed for individuals with age between 9 and 45 years old (Brasil, 2015a). However, it is important to balance this against the potential budget impact. This especially as it is important to emphasize that all efforts and strategies for vector control by governments and society will need to continue since the vaccine has only 60% efficacy, and especially because of other existing arboviruses, such as Chikungunya and Zika (Tilak et al., 2016), with Zika related to microcephaly epidemics in Brazil (Brasil, 2015b).

The contingent valuation is the most common approach to estimate the monetary value for goods and services from hypothetical questions (Haab and McConnell, 2002; Palanca-Tan, 2008; Hadisoemarto and Castro, 2013; Lee et al., 2015). However, some limitations are noted such as the respondents may not have full information (e.g., disease, severity and frequency of symptoms) or that it may simulate a scenario very distinct and different compared with the real situation (e.g., efficacy of the intervention). To avoid such limitations, the questionnaire used must be complete and up to date and include all relevant situations and conditions related to the intervention or service in the analysis to avoid possible bias (Boyle, 2003). This study was conducted using efficacy results extracted from the analysis of 27,355 individuals from 2 to 16 years old (Hadinegoro et al., 2015). These results were used to grant commercial license to Dengvaxia® for children as well as adults in Brazil and in other countries (Godói et al., 2016). Consequently, helping to address such concerns. Real-world results of the vaccine are currently missing, which may overestimate the value of the WTP (if effectiveness is lower), or underestimate the value (if effectiveness is higher – most unlikely scenario). In addition, the respondent's willingness to pay were constrained within the attributes and levels presented in this study. Lastly, the random sample used may not be fully generalizable to population of Brazil as a whole. However, despite these limitations, we believe our

findings do provide guidance to the Brazilian authorities and the manufacturers of the vaccine on potential pricing and reimbursement strategies.

CONCLUSION

Despite the limitations regarding income differences between citizens in Minas Gerais and Brazil as a whole as well as limitations with the sampling method, we believe this study provides important information about how much consumers are willing to pay for the CYD-TDV vaccine approved in Brazil to avoid the risk of being infected. From the price determined by CMED for commercialization of Dengvaxia® (Minas Gerais), i.e., US\$113.13 for three doses, only 17% of the participants involved in this study were willing to pay for this vaccine, and this from a higher income base than Brazil as a whole. This is a concern given the current resource constrained environment in Brazil. We believe, based on our study findings, that the manufacturers may wish to reconsider their pricing strategy. This is because Brazil constitutes one of the largest markets for dengue vaccine and there are appreciable competing demands on available resources, especially given the current economic situation in Brazil.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

IG, LL, JA, FA, and AGJ devised the study and the instruments as well as wrote the first draft; IG, AS, LL, ER and CB helped undertake the study and the analysis; IG, LL, JA, FA, BG, and AGJ subsequently revised the draft and produced the final manuscript. All authors approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

IG received financial support from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). The write-up was in part supported by a Newton Advanced Fellowship awarded to Professor Augusto Afonso Guerra Junior by the Academy of Medical Sciences, through the UK Governments Newton Fund programme.

REFERENCES

- Agência Brasil (2016). *IBGE: Renda per Capita Média do Brasileiro Atinge R\$ 1.113 em 2015*. Available at: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2016-02/ibge-renda-capita-media-do-brasileiro-atinge-r-1113-em-2015>
- Agência Nacional de Saúde Suplementar [ANS] (2016a). *Cadernos de Informações da Saúde Suplementar – Beneficiários, Operadoras e Planos*. Available at http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Caderno_informacao_saude_suplementar/2014_mes06_caderno_informacao.pdf
- Agência Nacional de Saúde Suplementar [ANS] (2016b). *Dados Gerais – Beneficiários de Planos Privados de Saúde, por Cobertura assistencial (Brasil – 2006-2016)*. Available at: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA] (2016). *Preços Máximos De Medicamentos por Princípio Ativo*. Available at: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2016-06-20.pdf/af0a54e7-249d-4855-ba9a-419f73249967
- Araújo, D. V., Bahia, L., Rendeiro, M., Pinho, A. S., Genovez, V., Gonçalves, T. M., et al. (2016). Estimation of the potential impact of dengue vaccination on clinical outcomes in Brazil. *JBES* 8, 1–13.
- Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil (2016). *Indicadores no Brasil*. Available at: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>
- Beatty, M. E., Beutels, P., Meltzer, M. I., Shepard, D. S., Hombach, J., Hutubessy, R., et al. (2011). Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 84, 473–488. doi: 10.4269/ajtmh
- Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., Moyes, C. L., et al. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496, 7–504. doi: 10.1038/nature12060

- Boyle, K. J. (2003). "Introduction to revealed preference methods," in *A Primer on Non Market Valuation*, eds P. A. Champ, K. J. Boyle, and T. C. Brown (Orono, ME: University of Maine), 259–267.
- Brady, O. J., Gething, P. W., Bhatt, S., Messina, J. P., Brownstein, J. S., Hoen, A. G., et al. (2012). Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6:e1760. doi: 10.1371/journal.pntd.0001760
- Brasil (2002). *Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue*. Available at: http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf
- Brasil (2004). *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 2, de 05 de Março de 2004*. Available at [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2932039/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+2+de+5+de+mar%C3%A7o+de+2004+\(PDF\).pdf/b6d68347-a134-4465-a2f1-e5ed0cab747](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2932039/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+2+de+5+de+mar%C3%A7o+de+2004+(PDF).pdf/b6d68347-a134-4465-a2f1-e5ed0cab747)
- Brasil (2008). *Portaria nº 2.587, de 30 de Outubro de 2008*. Available online at: http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Portaria2587_30.10.2008.pdf
- Brasil (2011). *Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Dengue: diagnóstico e Manejo clínico: criança*. Brasília: Ministério da Saúde. Available at: http://www.sbp.com.br/pdfs/DENGUE_DIAGN%C3%93STICO_E_MANEJO_CL%C3%8DNICO_CRIAN%C3%87AS_2011_MINIST%C3%89RIO_DA_SA%C3%9ADE.pdf
- Brasil (2013). *Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico Adultos e Crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 80 p.* Available at: http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf
- Brasil (2014a). *Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas de 1990 a 2014. 2014a*. Available at <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/29/Dengue-at-2014.pdf>
- Brasil (2014b). *Portaria nº 2757 de 11 de Dezembro de 2014. Dispõe Sobre o Repasse do Piso Variável de Vigilância em Saúde de Recursos Para Qualificação das Ações de Vigilância, Prevenção e Controle da Dengue e Chikungunya. 2014b*. Available at http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2757_11_12_2014.html
- Brasil (2015a). *Anvisa Registra Primeira Vacina Contra Dengue no Brasil*. Available at: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2015/anvisa+registra+primeira+vacina+contra+dengue+no+brasil>
- Brasil (2015b). *Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia. p.123*. Available online at: http://www.crianca.mppr.mp.br/arquivos/File/publi/saude/microcefalia_ministerio_da_ssaud_2015.pdf
- Brasil (2016). *Ministério da Saúde. Taxa de Incidência de Dengue no Brasil*. Available online at: <http://dados.gov.br/dataset/taxa-de-incidencia-da-dengue>
- Brujin, W., Ibáñez, C., Frisk, P., Pedersen, H. B., Alkan, A., Bonanno, P. V., et al. (2016). Introduction and utilization of high priced HCV medicines across Europe; implications for the future. *Front. Pharmacol.* 2016:197. doi: 10.3389/fphar.2016.00197
- Buckland, S. T., and Macmillan, D. C. (1999). Estimating mean willingness to pay from dichotomous choice contingent valuation studies. *Statistician* 48, 109–124.
- Capeding, M. R., Tran, N. H., Hadinegoro, S. R. S., Ismail, H. I., Chot pitayasonondh, T., Chua, M. N., et al. (2014). Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 384, 1358–1365. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61060-6
- Dengue Vaccine Initiative [DVI] (2015). *Statement by the Dengue Vaccine Initiative on the Philippines Regulatory Approval of Sanofi Pasteur's Dengue Vaccine, Denguevaxia. 1-2*. Available at: <http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/Statement%20by%20the%20Dengue%20Vaccine%20Initiative%20on%20Philippines%20FDA%20Regulatory%20Approval%20of%20Dengvaxia.pdf>
- Durbin, A. P., and Whitehead, S. S. (2011). Next-generation dengue vaccines: novel strategies currently under development. *Viruses* 3, 800–814. doi: 10.3390/v3101800
- Experts in Chronic Myeloid Leukemia (2013). The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 121, 4439–4442. doi: 10.1182/blood-2013-03-490003
- Godman, B., Malmström, R. E., Diogene, E., Gray, A., Jayathissa, S., Timoney, A., et al. (2015). Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 8, 77–94. doi: 10.1586/17512433.2015.990380
- Godói, I. P., Lemos, L. L. P., Araújo, V. E., Bonoto, B. C., Godman, B., Guerra Júnior, A. A., et al. (2016). CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J. Comp. Eff. Res.* 1–20.
- Gubler, D. J. (2011). Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21(st) century. *Trop. Med. Health* 39, 3–11. doi: 10.2149/tmh.2011-S05
- Guzman, M. G., Halstead, S. B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D. J., et al. (2010). Dengue: a continuing global threat. *Nat. Rev. Microbiol.* 8, S7–S16. doi: 10.1038/nrmicro2460
- Haab, T., and McConnell, K. (2002). *Valuing Environmental and Natural Resources*. Cheltenham: Edward Elgar Publishing Limited.
- Hadinegoro, S. R., Arredondo-García, J. L., Capeding, M. R., Deseda, C., Chotpitayasonondh, T., Dietze, R., et al. (2015). Efficacy and Long-term safety of dengue vaccine in regions of endemic disease. *N. Engl. J. Med.* 13, 1195–1206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223
- Hadisoemarto, P., and Castro, M. C. (2013). Public acceptance and willingness-to-pay for a future dengue vaccine: a community-based survey in Bandung, Indonesia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, 1–11. doi: 10.1371/journal.pntd.0002427
- Howard, D. H., Bach, P. B., Berndt, E. R., and Conti, R. M. (2015). Pricing in the market for anticancer drugs. *J. Econ. Perspect.* 29, 139–162. doi: 10.1257/jep.29.1.139
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE] (2014). *Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise das condições de vida da População Brasileira*. Available at: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91983.pdf>
- Lee, J. S., Mogasale, V., Lim, J. K., Carabali, M., Sirivichayakul, C., Anh, D. D., et al. (2015). A multi-country study of the household willingness-to-pay for dengue vaccines: household surveys in Vietnam, Thailand, and Colombia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9:1–15. doi: 10.1371/journal.pntd.0003810
- Mahoney, R. T., Francis, D. P., Frazatti-Gallina, N. M., Precioso, A. R., Rawc, I., Watlerd, P., et al. (2012). Cost of production of live attenuated dengue vaccines: a case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. *Vaccine* 30, 4892–4896. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.02.064
- McArthur, M. A., Sztejn, M. B., and Edelman, R. (2013). Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev. Vaccines* 12, 53–933. doi: 10.1586/14760584
- Palanca-Tan, R. (2008). The demand for a dengue vaccine: a contingent valuation survey in Metro Manila. *Vaccine* 26, 914–923. doi: 10.1016/j.vaccine.2007
- Phelan, M., and Cook, C. (2014). A treatment revolution for those who can afford it? Hepatitis C treatment: new medications, profits and patients. *BMC Infect. Dis.* 14(Suppl. 6):S5. doi: 10.1186/1471-2334-14-S6-S5
- R Core Team (2014). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing.
- Rizzotto, M. F. L., and Campos, G. W. S. (2016). The world bank and the Brazilian national health system in the beginning of the 21st century. *Saúde Soc.* 25, 263–276. doi: 10.1590/S0104-12902016150960
- Roland, D., and Bisserbe, N. (2015). Mexico approves sanofi's dengue vaccine but pricing questions remain. *The Wall Street Journal News*, 9th December.
- Simmons, C. P., Farrar, J. J., Chau, N. V., and Wills, B. (2012). Current concepts: dengue. *N. Engl. J. Med.* 366, 1423–1432. doi: 10.1056/NEJMra1110265
- Suaya, J. A., Shepard, D. S., Siqueira, J. B., Martelli, C. T., Lum, L. C. S., Tan, L. H., et al. (2009). Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 80, 846–855.
- Tefferi, A., Kantarjian, H., Rajkumar, S. V., Baker, L. H., Abkowitz, J. L., Adamson, J. W., et al. (2015). In support of a patient-driven initiative and petition to lower the high price of cancer drugs. *Mayo Clin. Proc.* 90, 996–1000. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.001

- Tilak, R., Ray, S. C. S., Tilak, M. G. V. W., and Mukherjiet, A. C. S. (2016). Dengue, chikungunya . . . and the missing entity - Zika fever: a new emerging threat. *Med. J. Armed Forces India* 72, 157–163. doi: 10.1016/j.mjafi.2016.02.017
- Villar, L., Dayan, G. H., Arredondo-García, J. L., Rivera, D. M., Cunha, R., Deseda, C., et al. (2015). Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N. Engl. J. Med.* 372, 113–123. doi: 10.1056/NEJMoa1411037
- Webster, D. P., Farrar, J., and Rowland-Jones, S. (2009). Progress towards a dengue vaccine. *Lancet Infect. Dis.* 9, 678–687. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70254-3
- World Health Organization [WHO] (2016). Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 30, 349–364.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Godói, Santos, Reis, Lemos, Brandão, Alvares, Acurcio, Godman and Guerra Júnior. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.