



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

DANIELLE RUIZ MIYAZAWA FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS PÓS VACINA
DENG VAXIA® EM POPULAÇÃO JOVEM DA CIDADE DE
LONDRINA, PARANÁ**

DANIELLE RUIZ MIYAZAWA FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS PÓS VACINA
DENGVAXIA® EM POPULAÇÃO JOVEM DA CIDADE DE
LONDRINA, PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Dario Capobiango

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

F383p Ferreira, Danielle Ruiz Miyazawa .
Prevalência de reações adversas pós vacina Dengvaxia em população jovem da cidade de Londrina, Paraná / Danielle Ruiz Miyazawa Ferreira. - Londrina, 2022.
58 f. : il.

Orientador: Jaqueline Dario Capobiango.
Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Dengue - Tese. 2. Prevalência das reações adversas pós vacina Dengvaxia - Tese. 3. Vacina da dengue - Tese. I. Capobiango, Jaqueline Dario. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 61

DANIELLE RUIZ MIYAZAWA FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS PÓS VACINA
DENG VAXIA® EM POPULAÇÃO JOVEM DA CIDADE DE
LONDRINA, PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Jaqueline Dario Capobiango
Profa. Dra. Orientadora
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Edna Maria Vissoci Reiche
Profa. Membro 2
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Marcell Alysson Batisti Lozovoy
Prof. Membro 3
Universidade Estadual de Londrina- UEL

Londrina, 09 de fevereiro de 2022.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por ter me dado força e coragem durante toda esta caminhada;

Aos meus pais Kenji e Eunice, que são meus exemplos, pelo amor, carinho, ensinamentos e por depositarem em mim toda confiança, não medindo esforços para me ajudar a conquistar e realizar meus sonhos;

Ao meu esposo Jefferson que esteve ao meu lado em todos os momentos, dando apoio, incentivo, ajudando com os dados da dissertação e sendo compreensivo quando, em vários momentos, abduquei da sua companhia para estudar ou estar com pacientes;

A minha família, em especial meu irmão William e minha cunhada Suelen, que sempre me socorreram com suas experiências acadêmicas quando eu pedia ajuda;

A Profa. Dra Jaqueline Dario Capobiango, minha orientadora e amiga, que desde quando optei pela Pediatria pegou na minha mão e me guiou pelos melhores caminhos e escolhas, me mostrou o amor pelas crianças, pela docência e a importância de seguir sempre estudando e me dedicando, pois, fazendo com amor e conhecimento, tudo dá certo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, que contribuíram com conhecimento e experiências e à Banca Examinadora que me lapidaram para que chegasse esse momento;

Aos professores e alunos que, quando o meu mestrado ainda era um projeto, contribuíram com a coleta de dados, ligações, montagem da planilha;

E por fim, a todos que de alguma forma contribuíram nesse processo de transformação acadêmica.

“Os sonhos são como uma bússola, indicando os caminhos que seguiremos e as metas que queremos alcançar. São eles que nos impulsionam, nos fortalecem e nos permitem crescer”.

Augusto Cury

RESUMO

MIYAZAWA-FERREIRA, Danielle Ruiz. **Prevalência de Reações Adversas Pós Vacina Dengvaxia® em População Jovem da Cidade de Londrina, Paraná.** 2022. 58 páginas. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial)-Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

Objetivo: Demonstrar a frequência de eventos adversos pós vacina da dengue em uma população de adultos jovens, a partir de uma campanha de vacinação na Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Hospital Universitário (HU), em Londrina, Paraná. **Materiais e Métodos:** Estudo de coorte prospectiva com utilização de questionário aplicado aos participante após cada dose da vacina, além da coleta de dados no Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná, *Medview* (Hospital Universitário), *SaúdeWeb* (Prefeitura Municipal de Londrina) e *Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná Versão 0.0.13*. Os dados foram inseridos no programa estatístico *Epi Info 3.5.4* e calculado suas frequências. As associações entre as variáveis e as reações vacinais foram calculadas por meio do teste exato de *Fisher* ou teste qui-quadrado e regressão logística binária no *GraphPad Prism 8.0.1* e *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20*; a medida de associação foi *Odds ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Foi calculado um tamanho de amostra de 700 indivíduos, considerando uma população de 200.000 pessoas nessa faixa etária, com prevalência de 50% de dengue, IC 99% e $p < 0,05$. **Resultados:** Dentre os 1815 participantes, 6,5% apresentaram algum tipo de reação vacinal. Reações mais prevalentes foram cefaleia (59,6%), mal-estar (32,1%), febre (26,6%), mialgia (22%) e dor local (14,6%) e a dor local foi a única reação que esteve presente nas três doses. A frequência de reações conforme as doses foram de 6,1%, 0,6% e 0,4% nas 1ª, 2ª e 3ª doses, respectivamente. A correlação entre as variáveis demonstrou que ser do sexo feminino [OR 1,701 (1,144-2,5416); IC 95%; $p < 0,009$;] aumenta a chance de apresentar reação vacinal; entretanto, a presença de doença de base [OR 0,001(0,000-0,002); IC 95%; $p = 0,000$] diminui essa chance. Variáveis sociodemográficas como cor, renda familiar, faixa etária e escolaridade ou ter tido dengue prévia referida não apresentaram associação com reação vacinal. **Conclusão:** O estudo demonstrou segurança e baixa prevalência de reação adversa com a vacina Dengvaxia® na população estudada.

Palavras-chave: Dengue; Vacina; Epidemiologia; Eventos Adversos.

ABSTRACT

MIYAZAWA-FERREIRA, Danielle Ruiz. **Prevalence of Adverse Reactions of Dengvaxia® Vaccine in the Young Population of the City of Londrina, Paraná (Brazil)**. 2022. 58 pages. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

Objective: To demonstrate the frequency of post dengue adverse events in a population of young adults, from a vaccination campaign at the State University of Londrina (UEL) and University Hospital (HU), in Londrina, Paraná. **Materials and Methods:** This was a prospective cohort study using a questionnaire given to the participants after each dose of vaccine, in addition to data collection from the Paraná Laboratory Environment Manager, Medview (University Hospital), SaúdeWeb (Londrina City Hall), and the Paraná Government Dengue Vaccination Control Application Version 0.0.13. Data were entered into the statistical program Epi Info 3.5.4 and their frequencies calculated. Associations between variables and vaccine reactions were calculated using Fisher's exact test or chi-square test and binary logistic regression in GraphPad Prism 8.0.1 and Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 software; the measure of association was Odds ratio (OR), with 95% confidence interval (95% CI) and 5% significance level ($p < 0.05$). A sample size of 700 individuals was calculated, considering a population of 200,000 people in this age group, with a 50% prevalence of dengue, CI 99% and $p < 0.05$. **Results:** Among the 1815 participants, 6.5% had some type of vaccine reaction. The most prevalent reactions were headache (59.6%), malaise (32.1%), fever (26.6%), myalgia (22%) and local pain (14.6%), and local pain was the only reaction that was present in all three doses. The frequency of reactions according to doses were 6.1%, 0.6%, and 0.4% in the 1st, 2nd, and 3rd doses, respectively. The correlation between variables showed that being female [OR 1.701 (1.144-2.5416); 95% CI; $p < 0.009$;] increased the chance of having a vaccine reaction; however, the presence of underlying disease [OR 0.001(0.000-0.002); 95% CI; $p = 0.000$] decreased this chance. Sociodemographic variables such as race, family income, age group and education, or having had previous reported dengue did not show association with vaccine reaction. **Conclusion:** The study demonstrated safety and low prevalence of adverse reaction with Dengvaxia® vaccine in the study population.

Key-words: Dengue; Vaccine; Epidemiology; Adverse events.

TABELA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição de reações vacinais entre os indivíduos após administração de Dengvaxia®39
Gráfico 2	Frequência dos principais sinais e sintomas relatados após primeira, segunda e terceira doses da vacina Dengvaxia®39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresentação de dados demográficos, socioeconômicos e clínicos e associação com reação vacinal à Dengvaxia®	37
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura e genoma do vírus da dengue.....	16
Figura 2 – Representação esquemática do modelo <i>Antibody Dependent Enhancement</i> (ADE).....	18
Figura 3 – Evolução Clínica e laboratorial da dengue.....	19
Figura 4 – Classificação de casos de dengue e níveis de gravidade	20
Figura 5 – Fluxograma da coleta de dados e análise estatística.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ADE	<i>Antibody-dependent enhancement</i> (Amplificação da resposta dependente de Anticorpo)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Center of Disease Control</i> (Centro de Controle e Prevenção de doenças)
CYD-TDV	Vacina Tetravalente da Dengue
DENV	<i>Dengue Virus</i> (Vírus da dengue)
DG	Dengue Grave
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i> (Ácido Desoxirribonucléico)
DSA	Dengue com Sinais de Alarme
EAPV	Evento Adverso Pós-Vacinação
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agência de regulação alimentos e medicamentos)
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
Hab.	Habitantes
HU	Hospital Universitário
IC	Intervalo de Confiança
IgM	Imunoglobulina da Classe M
NS	<i>Non-structural protein</i> (Proteína Não estrutural)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de chances)
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i> (Organização Pan Americana de Saúde)
PR	Paraná
prM	Pré Membrana
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucleico)
RT-PCR	<i>Real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> (Reação de Cadeia em Polimerase por Transcriptase Reversa)
SE	Semana Epidemiológica
SESA	Secretaria de Estado da Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Pacote Estatístico para Ciências Sociais)
UEL	Universidade Estadual de Londrina
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Dengue	15
1.1.1	Agente Etiológico, Vetor e Transmissão da Dengue	15
1.1.2	Fisiopatologia	17
1.1.3	Quadro Clínico	18
1.2	Epidemiologia	21
1.3	Vacina	22
1.3.1	Eficácia Vacinal	24
1.3.2	Reações Adversas Vacinais	25
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivo Geral	28
3.2	Objetivos Específicos	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1	Aspectos Éticos	29
4.2	Locais do Estudo	29
4.3	Delineamento	30
4.4	Variáveis do Estudo	30
4.5	Análise Estatística	31
5	RESULTADOS	33
Artigo: PREVALÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS PÓS VACINA DENG VAXIA® EM POPULAÇÃO JOVEM DA CIDADE DE LONDRINA, PARANÁ		
6.	CONCLUSÃO	44
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICES	52
	APÊNDICE A	53
	ANEXOS	55
	ANEXO A	56

83 1 INTRODUÇÃO

84 1.1 DENGUE

85 A dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos que nos
86 últimos anos, disseminou-se rapidamente em todos os países membros da
87 Organização Mundial de Saúde (OMS). . A doença distribui-se pelos trópicos de
88 maneira variável, conforme chuvas, temperatura, umidade relativa e urbanização não
89 planejada. Portanto, ocorre principalmente em regiões tropicais e subtropicais (WHO,
90 2021; STAUFFER et al., 2008). Nas últimas décadas, sua incidência cresceu
91 drasticamente em todo o mundo; entretanto, como os casos assintomáticos ou leves
92 são a grande maioria, existe uma grande subnotificação ou até mesmo equívoco no
93 diagnóstico diferencial com outras doenças febris agudas (WAGGONER et al., 2016).

94 Anualmente, ocorrem 390 milhões de infecções pelo vírus da dengue
95 (DENV) em todo o mundo e 500 mil pessoas com dengue necessitarão de internação e
96 20 mil irão a óbito quando a doença for grave (WHO, 2018). A imunidade vitalícia
97 contra o sorotipo adquirido ocorre após a infecção; no entanto, a imunidade cruzada
98 para outros sorotipos é parcial e temporária. Assim, o risco de dengue grave pode
99 ocorrer nas infecções subsequentes (PAHO, 2021a).

100

101 1.1.1 AGENTE ETIOLÓGICO, VETOR E TRANSMISSÃO DA DENGUE

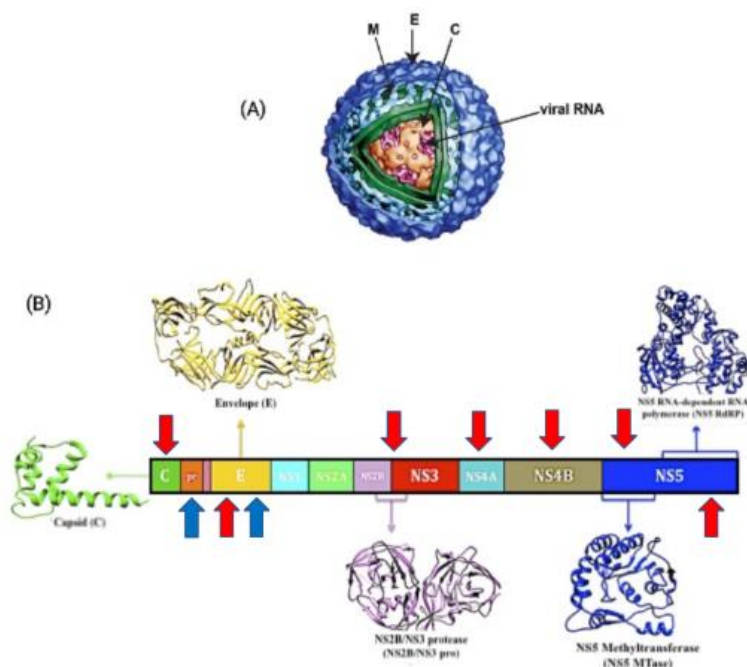
102

103 Pertencente à família *Flaviviridae*, o DENV é um arbovírus humana
104 que possui quatro sorotipos distintos antigenicamente: DENV1, DENV2, DENV3 e
105 DENV4 (BEST, 2016; GUZMAN et al., 2016). Estes sorotipos possuem uma taxa de
106 homologia de sequência de nucleotídeos de 65 a 70% (WEAVER; VASILAKIS, 2009).
107 Esféricos e pequenos, os flavivírus apresentam, aproximadamente, 40 a 60
108 nanômetros de diâmetro e seu material genético é de ácido ribonucleico (RNA) de
109 cadeia única e polaridade positiva (LOPES et al., 2014). DENV é composto por
110 proteínas estruturais como o capsídeo (C), envelope (E), pré-membrana (prM) –
111 responsáveis pela formação do nucleocapsídeo, membrana, maturação e envolvimento
112 do vírus - e não estruturais, chamadas de NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e

113 NS5, com múltiplas funções no ciclo infeccioso (Figura 1) (HARAPAN et al., 2020;
114 MURUGESAN; MANOHARAN, 2020; NORSHIDAH; VIGNESH; LAI, 2021).

115

116



117

118 **FIGURA 1- Estrutura e genoma do vírus da dengue. (A) Diagrama de proteínas estruturais (S)**
119 **partículas do vírus da dengue. M: membrana, E: envelope, C: capsídeo. (B) Diagrama da**
120 **organização e expressão do genoma dos flavivírus: proteínas estruturais (S) e não estruturais**
121 **(NS). Os antígenos-alvo da vacina contra a dengue e as proteínas-alvo antivirais apresentadas**
122 **nesta figura são marcadas com as setas azul e vermelha, respectivamente. (Figura modificada de**
123 **Nncube, N.B. et al., 2018).**

124

125 A transmissão da dengue ao ser humano ocorre por meio da saliva da
126 fêmea do mosquito, principalmente, da espécie *Aedes aegypti* (O'CONNOR et al.,
127 2021). Pertencente à família *Culicidae*, gênero *Aedes*, subgênero *Stegomyia*, espécie
128 *aegypti*, o *Aedes aegypti* é um mosquito diurno, com capacidade de realizar o repasto
129 sanguíneo em inúmeras pessoas em um curto intervalo de tempo (ROCKLÖV et al.,
130 2016). Além da transmissão vetorial, a dengue também pode ser transmitida por
131 transfusão sanguínea, transplantes de órgãos, acidentes com seringas ou exposição
132 mucocutânea (BUSCH et al., 2016; SABINO et al., 2016; WILDER-SMITH et al., 2009).

133 A transmissão sexual da dengue ainda não foi relatada, exceto por um
134 caso documentado com a presença prolongada do vírus no sêmen (LALLE et al.,
135 2018). Além disso, foi demonstrada a liberação do material genético, DENV-RNA, na
136 secreção vaginal de mulheres que tiveram início dos sintomas em até 18 dias após o
137 início da infecção (IANNETTA et al., 2017). A transmissão vertical pode acontecer em

138 cerca de 20% dos casos, principalmente quando a mãe adquire a infecção próxima ao
139 parto (ARRAGAIN et al., 2017; KIMBERLIN; LYNFIELD R, 2021). Logo, o diagnóstico
140 precoce é imprescindível para prevenção da prematuridade ou do óbito fetal
141 (KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; LOKUARACHCHI; JAYASEKARA, 2008;
142 MAROUN et al., 2008).

143 Até 2050, devido às expansões territoriais previstas, o *Aedes Aegypti*
144 poderá colocar aproximadamente 49,1% da população mundial em risco para
145 transmissão das arboviroses (KRAEMER et al., 2019).

146 1.1.2 FISIOPATOLOGIA

147 Após a entrada do DENV no organismo, ocorre infiltração nos
148 macrófagos locais. As células infectadas passam, então, para os gânglios linfáticos,
149 recrutam monócitos e macrófagos, tornando-se alvos da infecção. Ocorre a
150 disseminação da infecção por meio do sistema linfático e ativação de células
151 mononucleares nas primeiras 24 horas da viremia primária. Nos casos graves, a
152 quantidade de vírus é elevada e órgãos vitais são afetados. Proteínas de sinalização,
153 como interferons, citocinas como o fator de necrose tumoral e quimiocinas são
154 liberadas pelos macrófagos. Esses mediadores são responsáveis pelos sintomas e
155 alteram a homeostasia do organismo, podendo levar ao extravasamento de plasma,
156 com inadequado fornecimento de oxigênio para os órgãos críticos (ST. JOHN;
157 ABRAHAM; GUBLER, 2013).

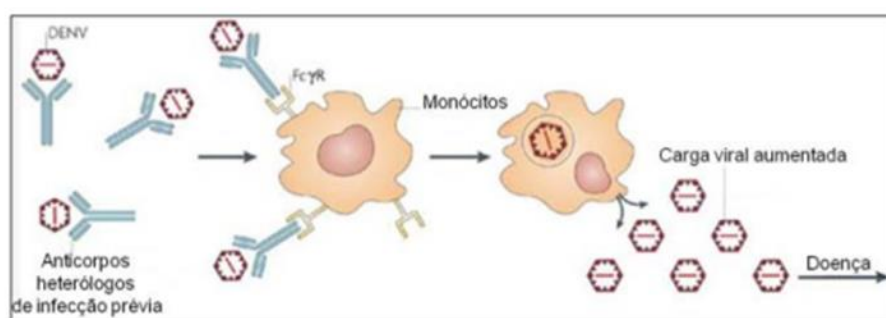
158 O período de incubação intrínseco pode variar de quatro a dez dias;
159 após esse período, a viremia se inicia um dia antes do início da febre e perdura até o
160 quinto dia da doença (PAHO, 2016).

161 A resposta imune adaptativa adquirida após uma infecção com
162 qualquer sorotipo DENV fornece uma imunidade duradoura quando o vírus é
163 homólogo; entretanto, a proteção contra DENV heterólogos é transitória (SNOW et al.,
164 2014). A imunidade heteróloga diminui gradativamente em um ou dois anos após a
165 infecção (ANDERSON et al., 2014). A gravidade da doença foi associada à virulência
166 dos diferentes sorotipos (RICO-HESSE, 2003).

167 Durante a resposta humoral, os anticorpos específicos facilitam a
168 entrada de vírus, intensificando a infecção por DENV. Essa amplificação da resposta
169 dependente de anticorpos - fenômeno denominado *Antibody Dependent Enhancement*

170 (ADE) - pode contribuir para que mais células sejam infectadas, ampliando assim a
 171 ativação do sistema imunológico, principalmente em infecções secundárias ou
 172 posteriores de DENV com diferentes sorotipos (ACOSTA; BARTENSCHLAGER, 2016;
 173 ARREDONDO-GARCÍA et al., 2018; HARENBERG et al., 2016). Assim, anticorpos
 174 anti-DENV não neutralizantes se ligam, mas não neutralizam o vírus, facilitando a
 175 entrada de vírus nas células dendríticas e macrófagos (Figura 2), (CDC, 2020).
 176 Contudo, pesquisadores da Sanofi Pasteur avaliaram, *in vitro*, o soro de crianças
 177 tailandesas previamente vacinadas com vacina contendo DENV atenuados e
 178 demonstraram baixo risco ou ausência do fenômeno ADE. Logo, *in vitro*, não houve
 179 presença de resposta aumentada de anticorpos neutralizantes (GUY et al., 2004,
 180 2011).

181



182

183 **FIGURA 2-** Representação esquemática do modelo para o *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) na
 184 replicação do vírus da dengue (DENV). ADE ocorre quando anticorpos de uma infecção anterior,
 185 heterotípicos e não neutralizantes se ligam às partículas virais numa segunda infecção, mas não as
 186 neutralizam. Pelo contrário, este complexo vírus-anticorpo se liga a receptores celulares de monócitos
 187 circulantes facilitando a infecção destas células, o que resulta em um aumento global na replicação viral que
 188 leva a formas mais graves da doença (WHITEHEAD et al., 2007).

189

190

191

192 1.1.3 QUADRO CLÍNICO

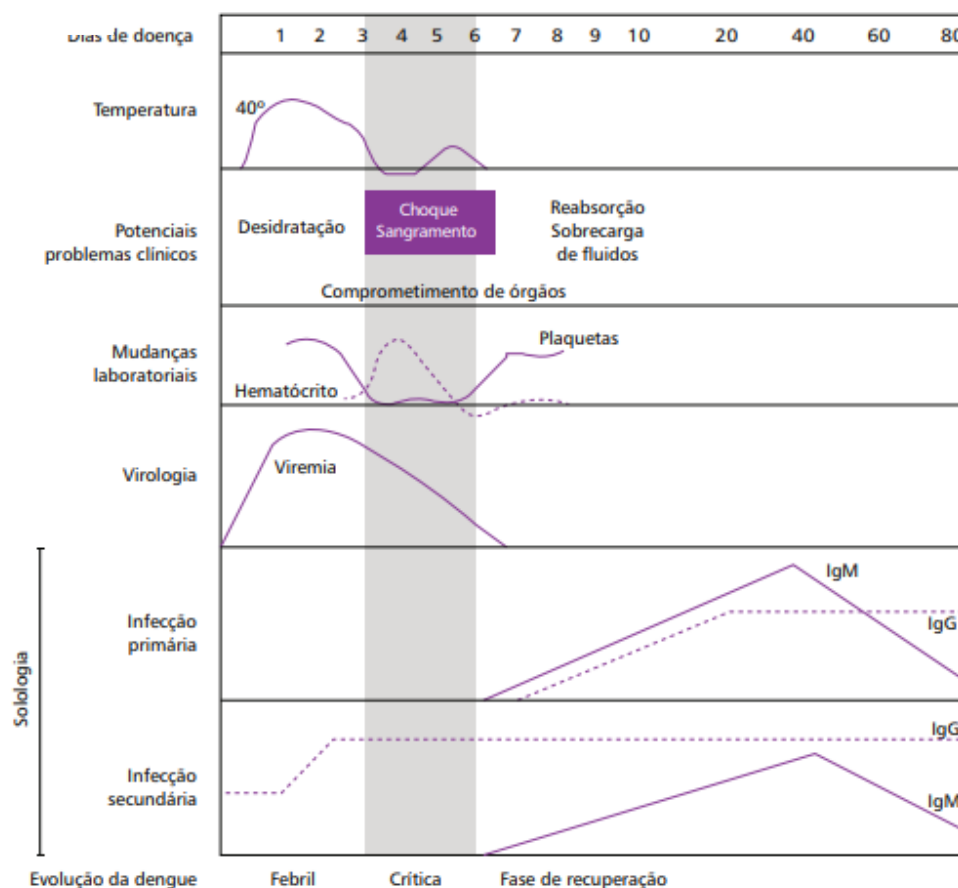
193 Apesar da sua maioria assintomática, a infecção por DENV também
 194 pode apresentar manifestações clínicas, inclusive óbitos se não for diagnosticada
 195 precocemente e conduzida adequadamente (BHATT et al., 2013; WHO, 2014,2021).

196 De início abrupto, os sintomas da dengue incluem febre alta, cefaleia,
 197 adinamia, artralgia, dor retro orbitária, hemorragias, hepatomegalia, insuficiência
 198 circulatória ou óbito (SANTOS; MERCES; CARVALHO, 2015). Os sinais de alarme são
 199 caracterizados por dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, acúmulo de

200 líquidos, hipotensão postural ou lipotimia, hepatomegalia, sangramento de mucosa,
 201 letargia e/ou irritabilidade. Já os casos graves ocorrem pelo extravasamento de plasma
 202 e conseqüente acúmulo de líquidos, com desconforto respiratório, sangramento grave
 203 ou sinais de disfunção orgânica (Figura 3) (MINISTERIO DA SAÚDE, 2016).

204

205



206

207

Figura 3- Evolução Clínica e laboratorial da dengue (WHO, 2009).

208

209

210

211

212

213

214

215

216

Em 2009, a OMS revisou o sistema de classificação da dengue a partir de um estudo prospectivo multicêntrico com mais de 1700 casos confirmados para dengue, cuja classificação, de acordo com seu tipo de intervenção, refletiria melhor a gravidade clínica. Assim, em 2009, a antiga classificação (1997) de dengue clássica, febre hemorrágica da dengue/síndrome do choque foi alterada para dengue com e sem sinais de alarme (DSA) e dengue grave (DG) (WHO, 2009), mostrando sensibilidade para diagnosticar as formas graves em até 92% em comparação aos 39% com a classificação de 1997 (Figura 4) (BASUKI et al., 2010; NARVAEZ et al., 2011).



Figura 4- Classificação de casos de dengue e níveis de gravidade (WHO, 2009).

A dengue pode ser diagnosticada durante a fase febril da doença pela pesquisa do ácido nucleico do vírus com métodos de biologia molecular como a Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa (RT-PCR) e métodos imunológicos para a detecção de proteína não estrutural (NS1) e anticorpos da classe IgM específicos contra o vírus. Os exames de RT-PCR e NS1 são detectáveis do 1º ao 10º dia após início dos sintomas e os anticorpos IgM, após 3º dia do início dos sintomas até o 10º dia, em 99% dos casos (KIMBERLIN DW; ED, LYNFIELD R, 2021). O pico dos anticorpos IgM específicos contra o DENV ocorre em torno de duas semanas, com decréscimo em até três meses nas primo-infecções. Assim, a interpretação dos resultados dos exames laboratoriais deve ser criteriosa e de acordo com a data do início dos sintomas e apresentação clínica do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O tratamento para infecção pelo DENV é baseado principalmente na reposição volêmica adequada, levando-se em consideração o estadiamento da doença segundo os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, assim como no reconhecimento precoce dos sinais de alarme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

239 1.2 EPIDEMIOLOGIA

240 Por ano, estima-se que ocorram de 284 a 528 milhões de novas
241 infecções de dengue e que metade da população mundial viva em áreas de risco
242 (HARAPAN et al., 2020). Conforme modelo de projeção de Messina et al. (2019), entre
243 os anos de 2015 e 2080, aumentaria para 2,25 bilhões de pessoas infectadas. Os
244 dados mais recentes mostram que 400 milhões de pessoas são infetadas por dengue a
245 cada ano, 100 milhões adoecem devido à infecção e 40.000 morrem de dengue grave
246 (MEDSCAPE COMMENTARY, DR. TYLER SHARP, 2016).

247 O maior número de casos de dengue já relatado globalmente foi em
248 2019. A região americana, sozinha, relatou 3,1 milhões de casos, com mais de 25.000
249 casos classificados como grave. Apesar desse número alarmante, as mortes
250 associadas à dengue foram menores do que em 2018 (WHO, 2021). Anualmente, os
251 óbitos ocorrem em pelo menos 2,5% dos casos; entretanto, quando o tratamento é
252 inadequado, essa taxa pode ser superior a 20%, reduzindo-se a menos de 1% quando
253 é adequadamente conduzido (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

254 Em 2019, a Organização Pan-Americana da Saúde mostrou que,
255 somente o Brasil, notificou mais de 2 milhões de casos, seguido do México e Nicarágua
256 (WHO, 2021). Nas Américas, entre as semanas epidemiológicas (SE) 1 a 22 do ano de
257 2021, 92,3% das arboviroses detectadas foram dengue (PAHO, 2021b).

258 No Brasil, até o início do mês de novembro de 2021, na SE 44,
259 ocorreram 491.266 casos prováveis (taxa de incidência de 230,3 casos por 100 mil
260 habitantes) de dengue, com redução de 46,9% dos casos registrados quando
261 comparados ao mesmo período do ano de 2020. Foram confirmados 324 casos de DG
262 e 3.959 casos de DSA. No Paraná, 36.578 casos de dengue foram registrados, com
263 incidência de 315,4 casos/100 mil habitantes (Brasil com 230,3 casos/ 10000 mil
264 habitantes). Em 2021, o Paraná foi o segundo Estado com maior número de óbitos por
265 dengue, registrando 28 casos (SAÚDE, 2021).

266 De acordo com Informe Epidemiológico número 13/2021-2022 do
267 Governo do Paraná, da SE 31 a 45, a maior tipificação do vírus foi DENV-2 (67%),
268 seguido de DENV-1 (33%) (DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA, 2021).

269 Londrina, cidade localizada o norte do Estado do Paraná, foi apontada
270 como uma das cidades da região Sul do Brasil com maior incidência de dengue em
271 2016, chegando a apresentar uma incidência de 669,2 por 100 mil habitantes entre

272 janeiro e março, conforme boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (BRASIL,
273 2016)

274 A Prefeitura Municipal de Londrina, Paraná, por meio da Secretaria
275 Municipal de Saúde (SMS), divulgou o relatório epidemiológico sobre a dengue na
276 cidade durante o ano de 2021, das SE 1 a 44, com 20.088 notificações relacionadas à
277 dengue, das quais 7.275 foram confirmadas, além de oito óbitos em decorrência da
278 dengue, no período avaliado. A maior incidência de casos positivos foi na SE 17, com
279 125,8 casos/100 mil habitantes (SMS, 2021).

280 **1.3 VACINA**

281 A dengue foi identificada como uma das 10 ameaças à saúde global
282 em 2019 pela OMS, destacando a necessidade urgente de uma vacina (WILDER-
283 SMITH, 2020).

284 Para prevenção da dengue, há necessidade do desenvolvimento de
285 uma vacina que seja eficaz contra os quatro sorotipos e proporcione imunidade
286 simultânea entre eles (GUY et al., 2016; SCREATON et al., 2015). A vacina da dengue
287 ideal deveria ser administrada em uma ou duas doses, fornecendo proteção aos quatro
288 sorotipos e exibindo uma eficácia protetora e duradoura, sem reações adversas
289 (CIOMS, 2005; SCREATON et al., 2015).

290 Assim, várias pesquisas em busca de vacinas contra a dengue
291 surgiram com o desenvolvimento de vacinas quiméricas de vírus vivo atenuado (CYD-
292 TDV-Dengvaxia®-Sanofi Pasteur; DENVax – TAKEDA- e LAV Delta 30-Butantan), de
293 subunidade de proteína DEN V180 (DEN1–80E-, Hawaii Biotech Inc./Merck) e de DNA
294 DENV (TORRESI; EBERT; PELLEGRINI, 2017).

295 Após décadas de investigação, a primeira vacina contra a dengue foi
296 licenciada no final do ano de 2015, da Sanofi Pasteur (GUIA PRÁTICO DE
297 ATUALIZAÇÃO et al., 2019). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária
298 (ANVISA) concedeu o registro em 2015 para o laboratório Sanofi Pasteur (SANOFI,
299 2019).

300 A CYD-TDV (Dengvaxia®) é uma vacina tetravalente, de vírus vivo
301 atenuado, adquirida a partir da vacina contra febre amarela 17D (YFV-17D), utilizando
302 a tecnologia de DNA recombinante, cujas sequências que codificam a pré-membrana e
303 o envelope do vírus da vacina da febre amarela são substituídas por sequências

304 homólogas aos sorotipos DENV -1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (CAPEDING et al.,
305 2014; FDA, 2020; HUANG et al., 2021; TULLY; GRIFFITHS, 2021; VILLAR et al.,
306 2015). As proteínas, que normalmente estão presentes dentro da cepa 17D da
307 estrutura polipeptídica da febre amarela, são estruturais e conhecidas como Tailândia
308 PUO-359 / TVP-1140 (tipo 1), Tailândia PUO-218 (tipo 2), Tailândia PaH881 / 88 (tipo
309 3) e Indonésia 1228 (TVP-980) (tipo 4) (GUIRAKHOO et al., 2001). A vacina não
310 contém proteínas NS, justamente locais onde se situam os epítomos de linfócitos T CD8
311 contra DENV; portanto, não induz provavelmente resposta imune mediada por linfócitos
312 T CD8 (WEISKOPF et al., 2013; WEISKOPF; SETTE, 2014; WHITEHEAD, 2016).

313 A vacina Dengvaxia®, de aplicação subcutânea, é uma solução de
314 quatro substâncias monovalentes, concentradas e compostas por vírus purificados,
315 administrada em três doses com intervalos de seis meses (0, 6 e 12 meses) (BRASIL,
316 2017; SANOFI, 2018). Está indicada para pessoas de 9 a 45 anos e está licenciada em
317 vários países da Ásia, América Latina e Europa. Entretanto, em 2017, foi anunciado
318 pela fabricante, que só poderiam receber a vacina pessoas que tivessem tido infecção
319 anterior pelo DENV, pois foi detectada maior gravidade e hospitalizações para pessoas
320 que eram soronegativas e recebiam a vacina (SRIDHAR, 2018). A vacina aumentaria a
321 chance de ter DG quando contraída a infecção até três anos após a vacinação
322 (NORSHIDAH; VIGNESH; LAI, 2021). Logo, em 2018, a OMS emitiu uma nova
323 recomendação de administração da vacina apenas em doentes com exposição prévia à
324 dengue, com base em testes sorológicos. No entanto, a limitação de seu uso apenas
325 para indivíduos soropositivos demonstra a necessidade de uma vacina universal que
326 previna infecção em indivíduos soronegativos (WHO, 2021).

327 Após a administração da vacina da dengue, ocorre produção de
328 anticorpos neutralizantes, uma resposta humoral mediada por células T, promovendo
329 resposta contra os quatro sorotipos do DENV. Além disso, fornece imunidade protetora
330 a longo prazo (NIVARTHI et al., 2021). CYD-TDV induz uma alta proteção contra DENV
331 3 e DENV 4, mas em menor extensão contra DENV 1 e DENV 2 (WILDER-SMITH,
332 2020).

333 Em 2016, 30 municípios do Estado do Paraná foram selecionados para
334 participarem do Programa Estadual de Imunização com Vacina contra Dengue. O
335 público foi selecionado com base no perfil e critérios epidemiológicos, cuja
336 representação foi com 500 mil pessoas e meta de 80% de vacinação. A seleção foi
337 baseada no período entre 2010 e 2016, usando critérios como a incidência de casos de

338 dengue, hospitalização por dengue e distribuição etária dos casos. Definiu-se a faixa
339 etária entre 15 e 27 anos a ser vacinada, por corresponder a 30% do total de casos. A
340 campanha de vacinação aconteceu em três etapas, sendo a primeira em
341 agosto/setembro de 2016, a segunda em março de 2017 e terceira etapa em
342 setembro/outubro de 2017 (BRASIL, 2017).

343 Conforme dados atualizados em 21 de novembro de 2021, atingiu-se
344 97% de vacinados com a 1ª dose, 70% com a 2ª dose e 46% com a 3ª dose.
345 (CELEPAR, 2018)

346

347 **1.3.1 EFICÁCIA VACINAL**

348 Conforme estudo conduzido por Malisheni e colaboradores, quando se
349 comparou o grupo com intervenção da vacina CYD-TDV e o grupo controle, houve
350 redução do risco de contrair a infecção por dengue, com eficácia geral de 54%
351 [intervalo de confiança (IC) de 95%: 40–64; valor $p < 0,001$]. Em relação aos sorotipos,
352 houve diferença entre os quatro sorotipos, sendo mais eficaz contra DENV4 (77%, IC
353 95%: 66-85, valor $p < 0,001$) e DENV3 (75%, IC 95%: 65-82, valor $p < 0,001$) e menos
354 eficaz contra DENV1 (50%, IC 95%: 36–61, valor $p < 0,001$) e DENV2 (34%, IC 95%:
355 14–49, valor $p = 0,002$) (MALISHENI et al., 2017).

356 Thomas e Yoon declaram haver uma eficácia superior e maior
357 benefício da vacina em receptores vacinados soropositivos e em crianças mais velhas,
358 quando comparados com os grupos soronegativos e de menor idade, respectivamente.
359 Demonstraram ainda proteção contra DG e hospitalização, bem como contra qualquer
360 sorotipo de DENV (THOMAS; YOON, 2019).

361 Em dois estudos de eficácia, reatogenicidade e imunogenicidade da
362 vacina da dengue, em mais de 31.000 crianças, entre os 2 e 14 anos de idade, na
363 região da Ásia-Pacífico (ensaio CYD14) e, entre os 9 e 16 anos de idade, na América
364 Latina (ensaio CYD15), demonstraram que a vacinação reduziu significativamente a
365 incidência de dengue confirmada virologicamente e mostraram perfis aceitáveis de
366 segurança e reatogenicidade (CAPEDING et al., 2014; VILLAR et al., 2015).

367 Conduzidos na América Latina, ensaios de fase 3 constataram uma
368 eficácia da vacina de 64,7% (IC de 95%: 58,7- 69,8), enquanto a estimativa de um
369 ensaio no Sudeste Asiático foi de 56,5% (IC de 95%: 43,8 - 66,4). Demonstrou-se ainda

370 uma eficácia maior para participantes com anticorpos neutralizantes da dengue pré-
371 existente (81,9%; IC de 95%: 67,2 - 90,0) em comparação com aqueles que eram
372 soronegativos no momento da vacinação (52,5%; IC 95%: 5,9 - 76,1). Em relação à
373 hospitalização, a comparação entre eficácia para América Latina foi de 80,3% (IC de
374 95%; 64,7 - 89,5) e no Sudeste Asiático foi de 67,2% (IC de 95%: 50,3 - 78,6)
375 (CAPEDING et al., 2014; HADINEGORO et al., 2015; VILLAR et al., 2015).

376 Um estudo realizado com 3927 participantes que receberam a vacina
377 CYD-TDV ou placebo verificou a eficácia da vacina entre os participantes com dengue
378 virologicamente confirmada em uma única infecção prévia (monotípico) e duas ou mais
379 infecções anteriores (multitípica). A eficácia foi de 77,4% (IC 95%: 56,4 -88,2) para
380 monotípico e 89,2% (IC 95%: 71,5 - 95,9) para perfis multitípicos, enquanto para
381 hospitalização foi 75,3% (IC de 95%: 42,7 -90,2) em monotípicos e 81,2% (IC de 95%:
382 21,7 - 96,8) para multitípicos. (DIAZGRANADOS et al., 2021).

383 A eficácia da vacina tem tido variações conforme alguns fatores, como
384 idade, sorotipos e gravidade da doença. Portanto, a realização de teste sorológico
385 antes da vacina é essencial para moradores de países endêmicos (HUANG et al.,
386 2021; WILDER-SMITH, 2020).

387 Estudo probabilístico de 2014 a 2033, realizado com uma população
388 hipotética de Yucatá, no México, considerando a história natural da dengue, as
389 populações locais de humanos e mosquitos, um modelo de vacina semelhante à
390 Dengvaxia®, revelou que, embora com eficácia decrescente e necessidade de dose de
391 reforço, essa vacina poderia reduzir a carga de dengue na população. Estimou-se que,
392 ao longo de 20 anos, haveria uma redução de até 74% dos casos (HLADISH et al.,
393 2016).

394

395 **1.3.2 REAÇÕES ADVERSAS VACINAIS**

396 Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) é qualquer ocorrência
397 médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação
398 causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros
399 heterólogos). Pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma,
400 doença ou achado laboratorial anormal (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020; WHO, 2012).
401 São considerados eventos esperados, a febre, dor e edema locais, ou mesmo eventos

402 mais graves, como convulsões febris, episódio hipotônico-hiporresponsivo, anafilaxia e
403 inesperados, caso não tenham sido identificados anteriormente (MINISTERIO DA
404 SAÚDE, 2020).

405 As reações à vacina Dengvaxia® podem ser sistêmicas ou locais, de
406 gravidade leve a moderada, podendo demorar de 3 a 14 dias para desaparecerem
407 (SBIM, 2020; KHOBRADE, 2021). De acordo com a OMS, as reações sistêmicas
408 mais comuns após a vacina da dengue são cefaleia, mal-estar, mialgia e febre. Já as
409 reações locais são dor, eritema e inchaço, podendo ocorrer em até 50% dos vacinados
410 (WHO, 2016).

411

412 2 JUSTIFICATIVA

413 Diante das altas taxas de prevalência de dengue no mundo,
414 principalmente em áreas endêmicas como o Brasil, e do conhecimento de que a
415 infecção pela dengue pode ter desfechos desfavoráveis, torna-se necessária a
416 realização de estudos que analisem a segurança da vacina da dengue.

417 Fatores ambientais fogem ao controle da Vigilância Sanitária, logo,
418 investir em vacinação, cujo custo é baixo diante dos gastos com internações
419 secundárias à dengue, associada ao absenteísmo no trabalho, também traz
420 repercussões financeiras.

421 Além disso, o uso de vacinas para Dengue ainda está em fase
422 experimental e dados referentes aos efeitos adversos das vacinas em Londrina, no
423 Paraná ou até mesmo no Brasil, são escassos; portanto, conhecimento das
424 características dessas vacinas é fundamental para avaliar sua segurança e avançar no
425 seu desenvolvimento.

426

427

428

429 **3 OBJETIVOS**

430 **3.1 OBJETIVO GERAL**

431 Demonstrar a prevalência de reações adversas pós-vacina da dengue
432 Dengvaxia® em uma população de adultos jovens.

433

434 **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 435 • Evidenciar os eventos adversos após as três doses da vacina de dengue
436 (Dengvaxia®);
- 437 • Identificar as características demográficas, clínicas e socioeconômicas dos
438 pacientes que receberam a vacina Dengvaxia® e que desenvolveram algum
439 tipo de reação adversa.

440

441 4 MATERIAIS E MÉTODOS

442 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

443
444 O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa
445 Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (UEL), número do
446 parecer: 1.730.740, com Certificado de Aprovação para apreciação ética (CAAE)
447 número: 59231516.6.0000.5231, em 16 de setembro de 2016 (ANEXO 1).

449 4.2 LOCAIS DO ESTUDO

450
451 Fundada em 1970, a UEL está localizada na cidade de Londrina, no
452 Estado do Paraná. É uma entidade pública e gratuita, destacando-se nacionalmente
453 em ensino, pesquisa e extensão. Com a necessidade de uma instituição de ensino
454 superior para o desenvolvimento regional, as lideranças do norte do Paraná
455 contribuíram para a criação da UEL. Há mais de 50 anos a Universidade vem
456 cumprindo sua missão de desenvolver novas tecnologias, criar e aprimorar os recursos
457 humanos, assim, faz de Londrina um polo agrícola, de saúde e referência na
458 Tecnologia de Informação e Comunicação. Incentiva a Iniciação Científica em todos os
459 níveis de ensino e está no *ranking* das melhores universidades do país.

460 O HU é o maior órgão complementar da UEL e centro de referência em
461 alta complexidade credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), na região norte do
462 estado do Paraná, Londrina, Brasil. Ativado em 1971, o HU atende pacientes de cerca
463 de 250 municípios do Paraná e de mais de 100 cidades de outros estados do país.
464 Tem obtido reconhecimento nacional decorrente de suas ações e atua em
465 praticamente todas as especialidades médicas. Sua missão como hospital-
466 escola inclui a participação na prática do ensino, pesquisa e extensão. O HU
467 contribui indispensavelmente para a qualidade de vida da população.

468

469 4.3 DELINEAMENTO

470
471 Estudo de coorte prospectiva, realizado durante o período de
472 vacinação contra dengue ocorrido entre agosto/setembro 2016 a setembro/outubro
473 2017. A população estudada foram adultos entre 18 e 27 anos de idade, funcionários
474 ou estudantes da UEL e HU que aceitaram receber a vacina da dengue Dengvaxia®,
475 fornecida gratuitamente, durante a campanha de vacinação contra a dengue, realizada
476 pela Secretaria do Estado do Paraná, em vários municípios, incluindo a cidade de
477 Londrina, Paraná.

478 Não foram elegíveis para vacinação os indivíduos que receberam
479 imunoglobulina humana, sangue ou hemoderivados nos últimos 90 dias; receberam
480 outra vacina nos últimos 30 dias, com febre ($\geq 37,8$ °C) no dia da aplicação da vacina;
481 gestantes, nutrizes, pessoas com deficiência imunológica congênita ou adquirida e
482 reação alérgica grave a qualquer componente da vacina.

483 Conforme os critérios de inclusão e exclusão, participaram do estudo
484 1815 indivíduos. Foi calculado um tamanho de amostra de 700 indivíduos,
485 considerando uma população de 200.000 pessoas nessa faixa etária, com prevalência
486 de 50% de dengue (TAVARES, 2014; SOPERJ, 2019), intervalo de confiança de 99%
487 (IC 99%) e margem de erro de 5%, conforme *Software Epi Info 5.5.6*.

488

489 4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

490
491 As variáveis independentes analisadas foram: sexo, idade, raça, renda
492 familiar, doença de base, presença ou não de dengue prévia e número de doses da
493 vacina.

494 -Faixa etária: as idades dos participantes foram subdividas em 18 a 20
495 anos; 21 a 23 anos; 24 a 27 anos;

496 -Raça: conforme classificação do Censo Brasileiro de 2010, os
497 participantes se autodeclaravam em raça amarela, branca, indígena, parda e preta;

498 -Renda familiar: os salários foram divididos quantitativamente em
499 menos de 1 salário, 1 a 3 salários, 4 a 6 salários, 7 a 9 salários e 10 ou mais salários;

500 -Doença de base: as doenças de base crônicas questionadas foram
501 hipertensão arterial, cardiopatia crônica, hepatopatia crônica, pneumopatia crônica,
502 doença renal crônica, doença neurológica crônica, doença hematológica crônica,
503 doença endócrina crônica e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

504 -Reação vacinal: EAPV é uma ocorrência médica indesejada após a
505 vacinação, podendo ser um sintoma, doença ou achado laboratorial anormal. (WHO,
506 2012). Para vacina Dengvaxia®, foi considerada qualquer reação que ocorreu até 30
507 dias após a vacinação (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2020). A variável dependente foi ter
508 ou não reação vacinal após 1ª, 2ª e 3ª doses da vacina Dengvaxia®.

509

510 **4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

511

512 Dados pessoais, assim como características demográficas, clínicas e
513 socioeconômicas foram coletados por meio de um questionário aplicado previamente à
514 1ª dose da vacina e inseridos no programa Epi Info 3.5.4. Informações como dengue
515 prévia à vacinação, data das doses da vacina e EAPV foram obtidas nos bancos de
516 dados Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná (GAL Paraná), Medview
517 (Hospital Universitário), SaúdeWeb (Prefeitura Municipal de Londrina) e Aplicativo de
518 Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná Versão 0.0.13. Após 30 dias
519 de cada dose da vacina, foi realizada busca fonada a todos os participantes para
520 questioná-los sobre as reações vacinais. Esses dados foram registrados em uma
521 planilha no Programa *Microsoft Excel*, versão 2010.

522 As variáveis categóricas da coorte estudada foram descritas por meio
523 de frequências. Para avaliar as associações entre as variáveis categóricas com reação
524 vacinal foi utilizado o programa *GraphPad Prism* 8.0.1, por meio do Teste de Exato de
525 *Fisher* ou Teste qui-quadrado quando apropriado e o *software Statistical Package for*
526 *the Social Sciences* (SPSS) 20 para cálculo da regressão logística binária, com nível de
527 significância de 5% ($p < 0,05$) na análise bivariada. A medida de associação foi a *Odds*
528 *ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

529



530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541
 542
 543

Figura 5- Fluxograma da coleta de dados e análise estatística realizada durante o estudo.

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; GAL SESA PR: Gerenciador de Ambiente Laboratorial da Secretaria de Saúde do Paraná; IC: intervalo de confiança

544 5 RESULTADOS

545 Os resultados serão apresentados na forma de artigo a ser
546 submetido para publicação na revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

ARTIGO ORIGINAL

579

PREVALÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS PÓS VACINA DENG VAXIA® EM POPULAÇÃO JOVEM DA CIDADE DE LONDRINA, PARANÁ

580

581

582 PREVALENCE OF ADVERSE REACTIONS AFTER DENG VAXIA® VACCINE IN
583 YOUNG POPULATION IN THE CITY OF LONDRINA, PARANÁ

584

585

586 **Resumo**

587 **Objetivo:** Demonstrar a prevalência de eventos adversos com Dengvaxia® e sua correlação com
588 as características sociodemográficas, econômicas e clínicas de uma população jovem de
589 Londrina, Paraná. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva, utilizando questionário aplicado aos
590 participantes e informações do banco de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial do
591 Paraná, *Medview*, *SaúdeWeb* e Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue. Os dados foram
592 analisados no *GraphPad Prism* e SPSS 20. A medida de associação foi *Odds ratio* (OR), com
593 intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Calculou-se um
594 tamanho de amostra de 700 indivíduos, considerando uma população de 200.000 pessoas nessa
595 faixa etária, com prevalência de 50% de dengue, com intervalos de confiança de 99% (IC 99%) e
596 nível de significância de 5%. **Resultados:** Dos 1815 participantes, 6,5% tiveram reações
597 sistêmicas ou locais após a vacina. Houve maior chance de reação na 1ª dose do que nas
598 subsequentes ($p < 0,0001$). Ser do sexo feminino [OR 1,701 (1,144-2,5416), $p < 0,009$] aumentou a
599 chance de reação vacinal; entretanto, ter doença de base [OR 0,001(0,000-0,002), $p = 0,000$] foi
600 protetor para a reação vacinal. **Conclusão:** O estudo demonstrou baixa reação adversa na
601 população vacinada com Dengvaxia®.

602

603 **Palavras-chave:** Dengue; Vacina; Epidemiologia; Eventos Adversos.

604

605 **Abstract**

606 **Objective:** To demonstrate the prevalence of adverse events with Dengvaxia® and its
607 correlation with sociodemographic, economic and clinical characteristics in a young population
608 of Londrina, Paraná. **Methods:** Prospective cohort study, using a questionnaire administered to
609 participants and information from the Paraná Laboratory Environment Manager database,
610 *Medview*, *SaúdeWeb* and Dengue Vaccination Control Application. Data were analyzed in
611 *GraphPad Prism* and SPSS 20. The measure of association was Odds ratio (OR), with 95%
612 confidence interval (CI95%) and 5% significance level ($p < 0.05$). A sample size of 700
613 individuals was calculated, considering a population of 200,000 people in this age group, with
614 50% prevalence of dengue, with 99% confidence intervals (CI 99%) and 5% significance level.
615 **Results:** Of 1815 participants, 6.5% had systemic or local reactions after the vaccine. There was
616 a greater chance of reaction in the 1st dose than in subsequent doses ($p < 0.0001$). Being female
617 [OR 1.701 (1.144-2.5416), $p < 0.009$] increased the chance of vaccine reaction; however, having
618 underlying disease [OR 0.001(0.000-0.002), $p = 0.000$] was protective for vaccine reaction.
619 **Conclusion:** The study demonstrated low adverse reaction in the population vaccinated with
620 Dengvaxia®

621
622
623 **Keywords:** Dengue; Vaccine; Epidemiology; Adverse Events.
624
625
626 **Endereço para correspondência:**
627 Danielle Ruiz Miyazawa Ferreira-Hospital Universitário de Londrina-Av. Robert Koch, 60,
628 Londrina, PR, Brasil, CEP 86038-350
629 *E-mail:* danielle.ruiz.miyazawa@uel.br
630
631

632 INTRODUÇÃO

633
634 Anualmente, ocorrem 390 milhões de infecções pelo vírus da dengue (DENV) em todo o
635 mundo, sendo que 500 mil pessoas com dengue necessitarão de internação e 20 mil irão a óbito
636 quando a doença for severa. ¹ A doença distribui-se pelos trópicos de maneira variável, conforme
637 chuvas, temperatura, umidade relativa e urbanização não planejada. Portanto, ocorre
638 principalmente em regiões tropicais e subtropicais.²

639 Pertencente à família Flaviviridae, gênero Flavivirus, o DENV é um arbovírus
640 (transmitido por artrópodes) com quatro sorotipos distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e
641 DENV-4³, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor da doença.⁴ A imunidade vitalícia contra o
642 sorotipo adquirido ocorre após a infecção; no entanto, a imunidade cruzada para outros sorotipos
643 é parcial e temporária. Assim, o risco de dengue grave pode ocorrer nas infecções subsequentes
644 por outros sorotipos.⁵

645 Além da forma vetorial, a transmissão também pode ocorrer por transfusão sanguínea,
646 transplantes de órgãos, acidentes com seringas, exposição mucocutânea⁶⁻⁸ e transmissão
647 vertical.⁹

648 Os casos mais graves da doença seriam explicados pelo fenômeno *Antibody Dependent*
649 *Enhancement* (ADE) cuja infecção viral é amplificada pela ligação entre vírus e anticorpos,
650 facilitando a entrada do vírus nas células dendríticas e macrófagos, culminando em uma
651 “tempestade de citocinas”.¹⁰

652 A dengue foi identificada como uma das 10 ameaças à saúde global em 2019 pela
653 Organização Mundial de Saúde (OMS) que destacou a necessidade urgente de uma vacina.¹¹ Até
654 2050, devido às expansões territoriais previstas, o *Aedes Aegypti* poderá colocar cerca de 49,13%
655 da população mundial em risco para transmissão das arbovirose.¹²

656 Até o momento, a única vacina licenciada no mundo foi a Dengvaxia® (CYD-TDV). No
657 Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu registro de aprovação
658 em 2015.¹³ A CYD-TDV é uma vacina tetravalente, de vírus vivo atenuado, adquirida a partir da
659 vacina contra febre amarela 17D (YFV-17D).¹⁴⁻¹⁸ É indicada para pessoas de 9 a 45 anos e que
660 tenham tido dengue prévia.^{19,20}

661 Diante das altas taxas de prevalência da dengue, principalmente em áreas endêmicas,
662 como o Brasil, torna-se necessária a realização de estudos que analisem a segurança da vacina da
663 dengue disponível para a população.

664 Esse estudo teve como objetivo demonstrar a prevalência das reações vacinais pós vacina
665 Dengvaxia® em adultos jovens de Londrina, Paraná, e sua correlação com as características
666 demográficas, clínicas e socioeconômicas.
667
668

669 **MÉTODOS**

670

671 Estudo epidemiológico de coorte prospectiva, após administração da vacina Dengvaxia®,
672 cuja população de estudo correspondeu a adultos entre 18 e 27 anos de idade, funcionários ou
673 estudantes da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e do Hospital Universitário de Londrina
674 (HU) que aceitaram receber a vacina da Dengue, fornecida gratuitamente, durante a Campanha
675 de Vacinação contra a Dengue realizada pela Secretaria do Estado do Paraná, entre 2016 a 2018,
676 incluindo a cidade de Londrina, Paraná. Os critérios de escolha para os municípios participarem
677 da Campanha foram as altas taxas de incidência de dengue, hospitalização por dengue e faixa
678 etária mais acometida pela doença. Logo, Londrina e outros 29 municípios do Estado do Paraná
679 foram contemplados por esses critérios. Calculou-se um tamanho da amostra de 700 pessoas,
680 considerando uma população de 200 mil indivíduos dessa faixa etária, com prevalência de 50%
681 de dengue, intervalo de confiança de 99% (IC 99%) e margem de erro de 5%, conforme *Software*
682 *Epi Info 5.5.6*.

683 Não foram elegíveis para vacinação os indivíduos que receberam imunoglobulina
684 humana, sangue ou hemoderivados nos últimos 90 dias; receberam outra vacina nos últimos 30
685 dias, com febre ($\geq 37,8$ °C) no dia da aplicação da vacina; gestantes, nutrízes, pessoas com
686 deficiência imunológica congênita ou adquirida e reação alérgica grave a qualquer componente
687 da vacina.

688 As variáveis independentes analisadas foram: sexo, cor, renda familiar, faixa etária,
689 escolaridade, doença de base (doença cardiovascular, doença neurológica, doença hematológica
690 ou pneumopatia), presença ou não de dengue prévia e número de doses da vacina Dengvaxia®.

691 Os dados foram coletados por meio de um questionário aplicado previamente a vacinação
692 e inseridos no Epi Info 3.5.4. As variáveis categóricas, como características demográficas,
693 socioeconômicas e clínicas da coorte estudada, foram descritas por meio de frequências.

694 Informações como dengue prévia à vacinação e data das doses da vacina foram obtidas
695 em bancos de dados como Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná (GAL), *Medview*
696 (Hospital Universitário), *SaúdeWeb* (Prefeitura Municipal de Londrina) e Aplicativo de Controle
697 de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná Versão 0.0.13. As reações vacinais foram
698 acompanhadas por meio de busca fonada com questionário após 30 dias da 1ª, 2ª e 3ª doses.

699 Para avaliar as associações entre as variáveis categóricas com reação vacinal foi utilizado
700 o programa *GraphPad Prism* 8.0.1, utilizou-se o teste qui quadrado ou teste Exato de Fisher e o
701 programa *SPSS* 20 para cálculo de regressão logística binária, considerando estatisticamente
702 significativa quando $p < 0,05$ na análise bivariada. A medida de associação foi a *Odds ratio* (OR)
703 com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

704 O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres
705 Humanos da Universidade Estadual de Londrina, número do parecer: 1.730.740, com Certificado
706 de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE) número: 59231516.6.0000.5231, em 16 de
707 setembro de 2016.

708

709

710 **RESULTADOS**

711

712 Em 1815 adultos incluídos no estudo, 1815 receberam a 1ª dose da vacina, 1010
713 receberam a 2ª dose e 498 receberam a 3ª dose. Foram encontradas 119 pessoas com eventos
714 adversos, correspondendo a 6,5% do total de vacinados. A frequência de reações conforme a 1ª,
715 2ª e 3ª dose foram 6,1%, 0,6% e 0,4%, respectivamente (Gráfico 1).

716 A maioria dos participantes com reação vacinal era da cor branca; porém, não houve
 717 associação significativa entre as diferentes raças com a presença de reação vacinal. Isso ocorreu
 718 também com as variáveis renda familiar, faixa etária, escolaridade e dengue prévia, não havendo,
 719 portanto, associação com a presença de reação. No entanto, ter doença de base mostrou
 720 associação com menor frequência de reação vacinal (Tabela 1). As doenças de bases mais citadas
 721 foram hipertensão arterial, enxaqueca, anemia e asma. As mulheres apresentaram 70% de chance
 722 a mais de ter uma reação vacinal comparadas aos homens. A maioria das reações ocorreu após a
 723 1ª dose de Dengvaxia®, sendo a cefaleia a mais citada. As reações sistêmicas e locais foram
 724 relatadas em 86% e 14% dos casos, respectivamente. (Gráfico 2).
 725

726

727

728 **Tabela 1: Apresentação de dados demográficos, socioeconômicos e clínicos e associação com reação**
 729 **vacinal à Dengvaxia® em uma população jovem de Londrina, Paraná**

Dados demográficos, socioeconômicos e clínicos	Total		Reação sim (119)	Reação não (1696)	Valor de p	OR (IC 95%)
	n	%	n (%)	n (%)		
Sexo						
Feminino	1059	58,3	83 (69,7)	976 (57,5)	<0,009*	1,701 (1,144-2,546)
Masculino	756	41,7	36 (30,3)	720 (42,5)		
Cor						
Branca (referência)	1201	66,2	79 (66,3)	1122 (66,2)	0,535**	
Amarela	115	6,3	9 (7,5)	106 (6,2)	0,609**	0,829 (0,405-1,700)
Indígena	3	0,2	0 (0)	3 (0,2)	0,999**	113745556,506 (0,000-)
Parda	287	15,8	21 (17,6)	266 (15,7)	0,653**	0,892 (0,541-1,470)
Preta	107	5,9	2 (1,8)	105 (6,2)	0,071**	3,697 (0,896-15,255)
Ignorada	101	5,5	8 (6,8)	94 (5,5)	0,624**	0,827 (0,388-1,764)
Faixa etária						
18-20 anos (referência)	709	39,1	44 (37)	665 (39,2)	0,176**	
21-23 anos	696	38,3	40 (33,6)	656 (38,6)	0,717**	1,085 (0,698-1,687)
24-27 anos	410	22,6	35 (29,4)	375 (22,2)	0,144**	0,709(0,447-1,125)
Renda familiar						
Renda desconhecida	224	12,3	13(10,9)	211(12,4)	0,484**	0,775(0,377-1,587)
<1 salário	53	2,9	4(3,3)	49(2,9)	0,582**	0,818 (0,399-1,676)
1 a 3 salários	535	29,5	38 (32)	497(29,3)	0,600**	0,725(0,218-2,412)
4 a 6 salários (referência)	563	31	38(32)	525(31)	0,968**	
7 a 9 salários	261	14,4	16(13,4)	245(14,4)	0,926**	0,960 (0,411-2,244)
≥10 salários	179	9,9	10 (8,4)	169(10)	0,812**	0,960(0,401-2,045)
Escolaridade						
Escolaridade desconhecida	114	6,3	8(6,8)	106(6,3)	0,377**	1,599(0,564-4,531)
Ensino fundamental completo	2	0,2	0 (0)	2 (0,1)	0,557**	1,186(0,672-2,092)
Ensino médio completo	102	5,6	5 (4,2)	97 (5,7)	0,999**	13143532,778(0,000-)
Ensino superior incompleto (referência)	1400	77,1	91 (76,4)	1309(77,2)	0,931**	
Ensino superior completo	197	10,8	15 (12,6)	182(10,7)	0,846**	1,092(0,448-2,662)
Dengue prévia						

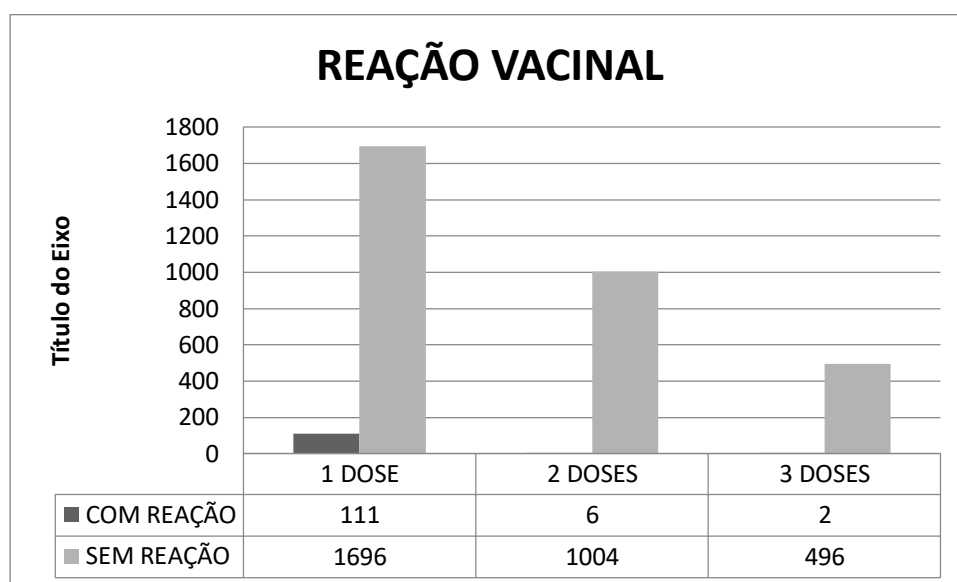
Dengue prévia não (referência)	1659	91,4	108(90,7)	1551 (91,4)	0,935**	
Dengue prévia sim	151	8,3	11 (9,3)	140 (8,2)	0,713**	0,886(0,465-1,687)
Dengue prévia desconhecida	5	0,3	0(0)	5(0,4)	0,999**	112489545,682(0,000-)
Dose						
Primeira dose (referência)	1815	100	111(93,2)	1696(93,8)	0,000**	
Segunda dose	1010	55,6	6(5,1)	1004(99,4)	0,000**	10,857(4,757-24,779)
Terceira dose	498	27,4	2(1,7)	496(99,5)	0,000**	16,090(3,960-65,372)
Doença de base						
Doença de base desconhecida	113	6,2	6(5,1)	31(1,2)	0,000**	0,34(0,012-0,099)
Doença de base sim	37	2,0	11(9,2)	1654(97,5)	0,000**	0,001(0,000-0,002)
Doença de base não(referência)	1665	91,7	102(85,7)	11(1,3)	0,000**	

* Teste qui-quadrado(X^2)

** Regressão logística binária

P<0,05 estatisticamente significante

730



731

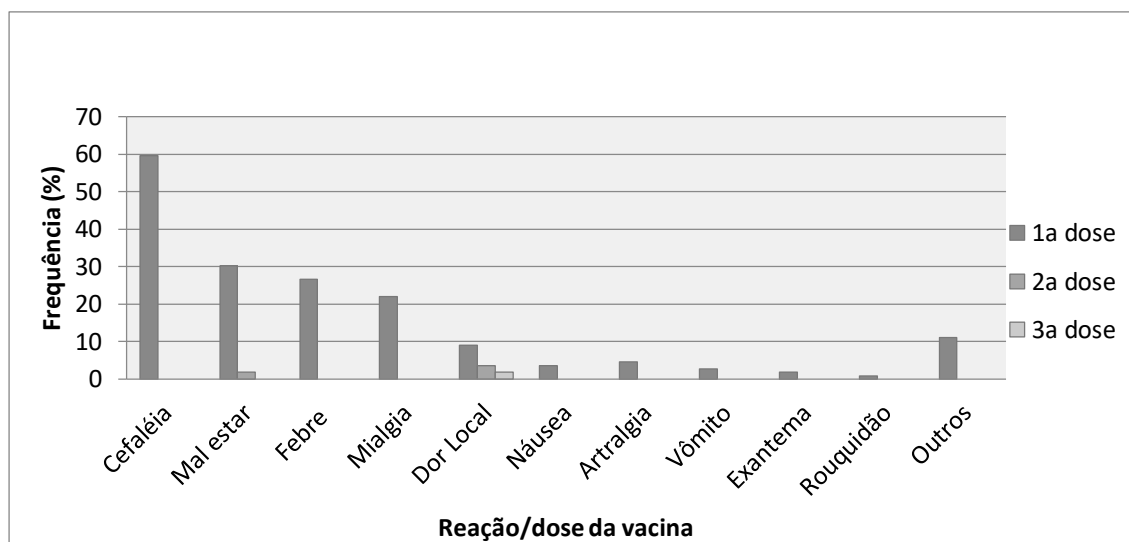
732 **Gráfico 1- Distribuição de reações vacinais entre os indivíduos após administração de Dengvaxia®**
 733 **em uma população jovem de Londrina, Paraná**

734

735

736

737



738

739 **Gráfico 2- Frequência dos principais sinais e sintomas relatados após primeira, segunda e terceira**
 740 **dose da vacina Dengvaxia® em uma população jovem de Londrina, Paraná**

741

742

743 DISCUSSÃO

744

745 Nosso estudo avaliou 1815 pessoas e as principais variáveis correlacionadas com reações
 746 vacinais após 1, 2 e 3 doses da vacina contra dengue. Obtivemos 119 pessoas com reações,
 747 correspondendo a 6,5% do total de vacinados.

748 Em estudo com 188 adultos, divididos em grupo vacinado com a Dengvaxia® e placebo,
 749 observou-se que as reações locais e sistêmicas foram mais frequentes no grupo que recebeu a
 750 vacina (9,5% e 19,0%, respectivamente) em comparação com o grupo que recebeu o placebo
 751 (4,9% e 6,6%, respectivamente). Dor local foi relatada após administração das três doses; porém,
 752 com maior frequência após 1ª dose.²¹ Desse modo, nosso estudo corroborou com a literatura
 753 analisada.

754 Fischinger e colaboradores mostram que mulheres induzem maior resposta imunológica,
 755 consequentemente, mais concentração de anticorpos e mais reações adversas vacinais do que
 756 homens. Outros fatores também são influenciadores da imunidade humoral, como diferenças
 757 hormonais, genéticas e microbioma.²² Discute-se que o maior risco de reações adversas em
 758 mulheres ocorre por um aumento de citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral (TNF- α),
 759 interleucina (IL) -1 β , IL-6, quimiocina CXC 10 (CXCL10) e células dendríticas.²³ Ruggieri e
 760 colaboradores relatam a influência do cromossomo X na resposta humoral e que sua expressão
 761 de genes é dez vezes maior do que a do cromossomo Y. Logo, níveis mais elevados de IgG
 762 basal, assim como maior quantidade de células B, após vacinação ou infecção natural, em
 763 mulheres, gerariam respostas mais intensas de anticorpos.²⁴ Portanto, nossa análise também
 764 apresentou a variabilidade na resposta imune entre os sexos e sua interação com as vacina
 765 demonstrando que o sexo feminino teve mais reações adversas do que o sexo masculino.

766 Nossa pesquisa não demonstrou diferenças estatísticas entre cor, faixa etária, classe social
 767 e escolaridade com reações vacinais.

768 Demonstramos que pessoas com doença de base tiveram menos reações adversas à
 769 vacina em relação às que não tinham doença. Um estudo próximo da linha do Equador, que
 770 avaliou a resposta vacinal contra Influenza, evidenciou uma baixa imunidade pela vacina,
 771 gerando a hipótese de que doenças de base resultariam em resposta atenuada à vacinação contra

772 essa doença.²⁵ Populações de alto risco, como diabéticos e obesos, possuem respostas imunes e
773 adaptativas menores à vacinação, pois seus sistemas imunológicos são desregulados. Estudo
774 realizado entre pacientes com insuficiência cardíaca congestiva demonstrou que a vacinação
775 contra influenza acarretou em discreta resposta mediada por células Th2 e não produziu a mesma
776 quantidade de anticorpos em comparação com os controles saudáveis.²⁶ Nath e colaboradores,
777 em um estudo observacional com indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
778 mostraram uma resposta imune humoral significativamente menor à vacina contra influenza em
779 comparação com participantes saudáveis, com soroconversão de 90% dos participantes
780 saudáveis, mas apenas em 43% dos pacientes com DPOC.^{27,28} Segerstrom e colaboradores
781 relataram como os efeitos psicológicos poderiam levar a respostas mais baixas de anticorpos em
782 pessoas com vulnerabilidades individuais ou comportamentais.^{29,30} Assim, mesmo não sendo
783 encontrado na literatura dados de como as comorbidades podem ser fator protetor para as reações
784 adversas para vacina da dengue, sabe-se que as doenças crônicas diminuem as respostas imunes
785 e adaptativas e conseqüentemente, a resposta vacinal e reações adversas.

786 Apesar de muitos participantes terem recebido a vacina sem conhecimento prévio de sua
787 condição sorológica, o Brasil é considerado endêmico para dengue, portanto, consideramos que
788 muitos dos participantes eram soropositivos para dengue e não sabiam. Estima-se que 70% da
789 nossa população sejam soropositiva para dengue, boa parte dela sem nunca ter tido sintomas e,
790 portanto sem diagnóstico.³¹ A partir de 2018, a ANVISA contraindicou a vacina para quem
791 nunca tinha tido contato anterior com o vírus, pois ser soronegativo para doença poderia
792 apresentar um risco 0,5% maior de hospitalização e 0,2% para dengue grave, em comparação
793 com as pessoas vacinadas previamente infectadas.³² Entretanto nosso estudo, não demonstrou
794 analogia entre ter ou não infecção prévia por dengue com reações vacinais.

795 As reações à vacina Dengvaxia® são frequentes, mas a maioria de gravidade leve a
796 moderada. As reações locais mais comuns são dor, eritema e inchaço com resolução em até 3
797 dias após a vacina, enquanto que as reações sistêmicas mais comuns são febre, cefaleia, mialgia
798 que podem aparecer em até 14 dias.^{33,34} Estudo realizado no Brasil, avaliando 150 crianças e
799 adolescentes após vacina CYD-TDV mostrou que as reações foram menores após cada dose.³⁵
800 Em estudo multicêntrico, cego, realizado em Cingapura com 317 crianças, 187 adolescentes e
801 696 adultos, divididos em grupo com vacina CYD-TDV e placebo demonstrou maior
802 reatogenicidade em todos os grupos de CYD-TDV após a 1ª dose da vacina em comparação ao
803 placebo e tendeu a decair com as doses subsequentes.³⁶ Em sua maioria na 1ª dose, as reações
804 adversas descritas em nossa pesquisa foram cefaleia, mal estar, febre, mialgia e dor local, sendo
805 esta presente nas três doses. De acordo com OMS, as reações sistêmicas mais comuns após
806 CYD-TDV foram dores de cabeça, mal-estar, e mialgia. A febre ocorreu em 5% na população de
807 18 a 60 anos. As reações locais ocorreram em 49,6% no grupo que recebeu CYD-TDV em
808 comparação com 38,5% do grupo placebo,³⁷ corroborando com os dados expostos, exceto pela
809 febre que foi maior em nosso estudo.

810 Esse estudo apresenta achados importantes, sendo relevante, com dados médicos e um
811 número adequado de participantes, entretanto possui algumas limitações. O principal achado foi
812 que a reatividade adversa vacinal observada na população do estudo foi baixa e a vacina se
813 mostrou segura, No entanto, as limitações do estudo foram não ter abrangido crianças e adultos
814 maiores de 27 anos e, por se tratar de uma amostra populacional com a maioria de universitários,
815 houve perdas no seguimento, pois muitos alteraram seus dados cadastrais. Outra limitação foi
816 que, com o anúncio da ANVISA em 2018 sobre a vacinação apenas em pessoas com diagnóstico
817 prévio de dengue, muitos participantes não completaram o esquema vacinal com as 3 doses.
818 Portanto, nosso estudo se limitou a uma faixa etária específica, com perdas de seguimento no
819 decorrer do estudo e desistências no recebimento das doses subsequentes. Diante do contexto
820 mundial e as altas taxas de dengue, estudos envolvendo vacinas contra dengue são
821 imprescindíveis para que se obtenha uma vacina eficaz e pouco reatogênica possa ser

822 administrada a toda população. Além disso, dados referentes aos efeitos adversos das vacinas em
823 Londrina, no Paraná ou até mesmo no Brasil, são escassos, portanto conhecer as características
824 dessas vacinas é fundamental para avançar o seu desenvolvimento.

825 Com base no que foi apresentado, a Dengvaxia® é uma vacina com poucas reações
826 adversas e com pouca gravidade. Logo, seu uso pode ser uma opção enquanto a infecção por
827 dengue cresce exponencialmente e até o momento não há outras vacinas contra dengue
828 aprovadas para uso na população.

829

830

831 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

832

833 Os autores participaram da vacinação dos participantes, oferecimento do TCLE, seguimento dos
834 pacientes, tabulação de dados epidemiológicos, análise de dados e elaboração do artigo.

835

836

837

838

839

REFERÊNCIAS

840 1. World Health Organization. Dengue vaccines: WHO position September 2018. *Wkly.*
841 *Epidemiol. Rec.* 3 (2018).

842

843 2. World Health Organization. Dengue and severe dengue. *WHO Fact Sheet* 117, 1–4
844 (2021).

845

846 3. Guzman, M. G., Gubler, D. J., Izquierdo, A., Martinez, E. & Halstead, S. B. Dengue
847 infection. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2, (2016).

848

849 4. Rocklöv, J. *et al.* Assessing Seasonal Risks for the Introduction and Mosquito-borne
850 Spread of Zika Virus in Europe. *EBioMedicine* 9, 250–256 (2016).

851

852 5. Paho. Dengue - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. (2021). Available
853 at: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>. (Accessed: 21st November 2021).

854

855 6. Busch, M. P. *et al.* Duration of Dengue Viremia in Blood Donors and Relationships
856 between Donor Viremia, Infection Incidence and Clinical Case Reports during a Large
857 Epidemic. *J. Infect. Dis.* 214, 49–54 (2016).

858

859 7. Sabino, E. C. *et al.* Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms
860 During the 2012 Epidemic in Brazil. *J. Infect. Dis.* 213, 694–702 (2016).

861

862 8. Wilder-Smith, A., Chen, L. H., Massad, E. & Wilson, M. E. Threat of dengue to blood
863 safety in dengue-endemic countries. *Emerging Infectious Diseases* 15, 8–11 (2009).

864

865 9. Arragain, L. *et al.* Vertical Transmission of Dengue Virus in the Peripartum Period and
866 Viral Kinetics in Newborns and Breast Milk: New Data. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 6,
867 324–331 (2017).

868

869 10. CDC. Is it Dengue or is it COVID-19? | Dengue | CDC. (2020). Available at:
870 <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/dengue-or-covid.html>. (Accessed: 21st

- 871 November 2021).
- 872
- 873 11. Wilder-Smith, A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and
874 prospects. *Curr. Opin. Virol.* **43**, 71–78 (2020).
- 875
- 876 12. Kraemer, M. U. G. *et al.* Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and
877 *Aedes albopictus*. *Nat. Microbiol.* **4**, 854–863 (2019).
- 878
- 879 13. SANOFI. Dengvaxia®: Um guia de referência rápido para auxiliar Profissionais de Saúde.
880 (2019).
- 881
- 882 14. Capeding, M. R. *et al.* Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in
883 healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled
884 trial. *Lancet (London, England)* **384**, 1358–1365 (2014).
- 885
- 886 15. FDA. DENGIVAXIA | FDA. (2020). Available at: [https://www.fda.gov/vaccines-blood-](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/dengivaxia)
887 [biologics/dengivaxia](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/dengivaxia). (Accessed: 22nd November 2021).
- 888
- 889 16. Hadinegoro, S. R. *et al.* Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions
890 of Endemic Disease. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1195–1206 (2015).
- 891
- 892 17. Huang, C. H., Tsai, Y. Te, Wang, S. F., Wang, W. H. & Chen, Y. H. Dengue vaccine: an
893 update. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* (2021). doi:10.1080/14787210.2021.1949983.
- 894
- 895 18. Tully, D. & Griffiths, C. L. Dengvaxia: the world’s first vaccine for prevention of
896 secondary dengue. *Ther. Adv. vaccines Immunother.* **9**, 251513552110158 (2021).
- 897
- 898 19. Kimberlin DW, B. & ED, Lynfield R, S. M. *Red Book: 2021 Report of the Committee on*
899 *Infectious Diseases*. (American Academy of Pediatrics, 2021).
- 900 20. CDC. Dengue | CDC. (2021). Available at: <https://www.cdc.gov/dengue/>. (Accessed:
901 22nd November 2021).
- 902
- 903 21. Dubey, A. P. *et al.* Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy
904 adults in India: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial. *Hum.*
905 *Vaccines Immunother.* **12**, 512–518 (2016).
- 906
- 907 22. Fischinger, S., Boudreau, C. M., Butler, A. L., Streeck, H. & Alter, G. Sex differences in
908 vaccine-induced humoral immunity. *Semin. Immunopathol.* **41**, 239–249 (2019).
- 909
- 910 23. Flanagan, K. L., Fink, A. L., Plebanski, M. & Klein, S. L. Sex and Gender Differences in
911 the Outcomes of Vaccination over the Life Course. [https://doi.org/10.1146/annurev-](https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718)
912 [cellbio-100616-060718](https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718) **33**, 577–599 (2017).
- 913
- 914 24. Ruggieri, A., Anticoli, S., D’ambrosio, A., Giordani, L. & Mora, M. The influence of sex
915 and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann. Ist. Super. Sanita* **52**, 198–204
916 (2016).
- 917
- 918 25. Hirve, S. *et al.* Influenza seasonality in the tropics and subtropics – When to vaccinate?
919 *PLoS One* **11**, (2016).
- 920

- 921 26. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination.
922 Clin Microbiol Rev. 2019 Mar 13;32(2):e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18.
923 PMID: 30867162; PMCID: PMC6431125.
924
- 925 27. Nath, K. D. *et al.* Clinical factors associated with the humoral immune response to
926 influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct.*
927 *Pulmon. Dis.* **9**, 51–56 (2014).
928
929
- 930 28. Wiggins, K. B., Smith, M. A. & Schultz-Cherry, S. The Nature of Immune Responses to
931 Influenza Vaccination in High-Risk Populations. *Viruses* **13**, (2021).
932
- 933 29. Vardeny, O., Moran, J. J. M., Sweitzer, N. K., Johnson, M. R. & Hayney, M. S. Decreased
934 T-cell responses to influenza vaccination in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*
935 **30**, 10–16 (2010).
936
937
- 938 30. Segerstrom, S. C., Hardy, J. K., Evans, D. R. & Greenberg, R. N. Vulnerability, distress,
939 and immune response to vaccination in older adults. *Brain. Behav. Immun.* **26**, 747–753
940 (2012).
941
- 942 31. SOPERJ. PERGUNTAS & RESPOSTAS VACINAÇÃO CONTRA DENGUE –
943 SOPERJ. *Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro* (2019). Available at:
944 <http://soperj.com.br/perguntas-respostas-vacinacao-contradengue/>. (Accessed: 2nd
945 January 2022).
946
- 947 32. SBMT. ANVISA atualiza bula da vacina contra a dengue - SBMT. *Sociedade Brasileira*
948 *de Medicina Tropical* (2019). Available at: [https://www.sbmt.org.br/portal/material-](https://www.sbmt.org.br/portal/material-informativo-dengvaxia/)
949 [informativo-dengvaxia/](https://www.sbmt.org.br/portal/material-informativo-dengvaxia/). (Accessed: 2nd January 2022).
950
- 951 33. SBIM. Vacina dengue - Família SBIm. *Sociedade Brasileira de Imunização, 2020* (2020).
952 Available at: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-dengue>.
953 (Accessed: 22nd November 2021).
954
- 955 34. Khobragade, A. W. & Kadam, D. D. Efficacy of Tetravalent Dengue Vaccine: A
956 Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J. Community Med.* **46**, 191–194 (2021).
957
- 958 35. Dayan, G. H. *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue
959 vaccine in children and adolescents ages 9-16 years in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **89**,
960 1058–1065 (2013).
961
- 962 36. Leo, Y. S. *et al.* Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine
963 (CYD-TDV) in individuals aged 2-45 y: Phase II randomized controlled trial in
964 Singapore. *Hum. Vaccines Immunother.* **8**, 1259–1271 (2012).
965
- 966 37. WHO. Background paper on Dengue vaccines. Prepared by the SAGE working group on
967 dengue vaccines and WHO secretariat. *World Health Organization* 67 (2016). Available
968 at:
969 [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf)
970 [_Vaccines_2016_03_17.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf). (Accessed: 22nd November 2021).

971 6. CONCLUSÃO

972 Em uma população de jovens adultos vacinados para dengue, 6,5%
973 apresentaram reação adversa. As reações foram significativamente maiores na 1ª
974 dose, reduzindo-se substancialmente nas doses subsequentes.

975 A frequência de reações adversas após a administração da vacina
976 Dengvaxia® foram 86% sistêmicas e 14% locais. Dentre as reações sistêmicas mais
977 comuns, a cefaleia em 59,6%, enquanto que a dor local em 14,6%.

978 Entre os fatores associados à presença de reação adversa vacinal,
979 foram estatisticamente significativos ser do sexo feminino ou não ter doença de base.

980 Portanto, o estudo demonstrou segurança e baixo perfil de
981 reatogenicidade na população estudada com a vacina Dengvaxia®.

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

1001

1002

1003

1004 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

1005 Diante das altas taxas de dengue, torna-se necessário uma vacina que
1006 tenha eficácia e segurança. Conforme demonstrado no nosso estudo, a Dengvaxia® é
1007 uma vacina com poucas reações adversas e de baixa gravidade. Portanto, demonstrou
1008 ser segura e pouco reatogênica. Entretanto, outros estudos envolvendo vacinas contra
1009 dengue precisam ser realizados para avaliar também a efetividade da vacina em
1010 diferentes grupos.

1011 Esse estudo apresenta limitações como não ter abrangido crianças e
1012 adultos maiores de 27 anos e, por se tratar de uma amostra populacional com a
1013 maioria de universitários, houve perdas no seguimento, pois muitos alteraram seus
1014 dados cadastrais. Outra limitação foi que, com o anúncio da ANVISA em 2018 sobre a
1015 vacinação apenas em pessoas com diagnóstico prévio de dengue, muitos participantes
1016 não completaram o esquema vacinal com as três doses. Portanto, nosso estudo se
1017 limitou a uma faixa etária específica, com perdas de seguimento no decorrer do estudo
1018 e desistências no recebimento das doses subsequentes.

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025

1026

1027

1028

1029

REFERÊNCIAS

- 1030
- 1031 ACOSTA, E. G.; BARTENSCHLAGER, R. Paradoxical role of antibodies in dengue virus infections:
1032 considerations for prophylactic vaccine development. **Expert review of vaccines**, v. 15, n. 4, p.
1033 467–482, 2 abr. 2016.
- 1034 ANDERSON, K. B. et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is
1035 associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. **The Journal**
1036 **of infectious diseases**, v. 209, n. 3, p. 360–368, 2014.
- 1037 ARRAGAIN, L. et al. Vertical Transmission of Dengue Virus in the Peripartum Period and Viral
1038 Kinetics in Newborns and Breast Milk: New Data. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases**
1039 **Society**, v. 6, n. 4, p. 324–331, 1 dez. 2017.
- 1040 ARREDONDO-GARCÍA, J. L. et al. Four-year safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine
1041 efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America. **Clinical microbiology and**
1042 **infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and**
1043 **Infectious Diseases**, v. 24, n. 7, p. 755–763, 1 jul. 2018.
- 1044 BASUKI, P. S. et al. Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of
1045 dengue viral infection in Indonesia. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public**
1046 **Health**, v. 41, n. 5, p. 1088–1094, 2010.
- 1047 BEST, S. M. Flaviviruses. **Current biology : CB**, v. 26, n. 24, p. R1258–R1260, 19 dez. 2016.
- 1048 BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–
1049 507, 25 abr. 2013.
- 1050 BRASIL. Ministério da Saúde.. Monitoramento dos casos de Arboviroses urbanas transmitidas
1051 pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika). **Boletim Epidemiológico Arboviroses**, v. 51, n. 24, p.
1052 1–13, 12 nov. 2021.
- 1053 BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Dengue, p.691, . 5ª ed, Brasília, 2021
- 1054 BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-
1055 Vacinação, p. 250, 2020.
- 1056 BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação,p. 176, 2017.
- 1057 BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança, 2016.
- 1058 BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e
1059 febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 27, 2016. Boletim epidemiológico. Brasília, v.
1060 47, n. 31, p 1-4. 2016.
- 1061 BUSCH, M. P. et al. Duration of Dengue Viremia in Blood Donors and Relationships Between
1062 Donor Viremia, Infection Incidence and Clinical Case Reports During a Large Epidemic. **The**
1063 **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 1, p. 49–54, 1 jul. 2016.
- 1064 CAPEDING, M. R. et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in
1065 healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial.

- 1066 **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9951, p. 1358–1365, 11 out. 2014.
- 1067 CDC. **Is it Dengue or is it COVID-19? | Dengue | CDC**. Disponível em:
1068 <<https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/dengue-or-covid.html>>. Acesso em: 21
1069 nov. 2021.
- 1070 CDC. **Dengue 2020 | CDC**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/>>. Acesso em: 22 nov.
1071 2021.
- 1072 CELEPAR. Dengue: Controle de Vacinação. Aplicativo versão 0.0.13. Registro:
1073 eec71b94a79644eb. 2018.
- 1074 CIOMS. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance This report from the
1075 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with WHO
1076 covers the activities and outputs of the CIOMS/WHO Working Group on. 2005.
- 1077 DIAZGRANADOS, C. A. et al. CYD Tetravalent Dengue Vaccine Performance by Baseline Immune
1078 Profile (Monotypic/Multitypic) in Dengue-Seropositive Individuals. **Clinical infectious diseases :
1079 an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 72, n. 10, p. 1730–1737,
1080 18 maio 2021.
- 1081 GUIA PRÁTICO DE ATUALIZAÇÃO. **Dengue**. Disponível em:
1082 <[https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/dengue-e-tema-do-novo-guia-pratico-de-
1083 atualizacao-lancado-pela-sbp/](https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/dengue-e-tema-do-novo-guia-pratico-de-atualizacao-lancado-pela-sbp/)>. Acesso em: 21 nov. 2021.
- 1084 GUIRAKHOO, F. et al. Construction, safety, and immunogenicity in nonhuman primates of a
1085 chimeric yellow fever-dengue virus tetravalent vaccine. **Journal of virology**, v. 75, n. 16, p.
1086 7290–7304, 15 ago. 2001.
- 1087 GUY, B. et al. Evaluation by flow cytometry of antibody-dependent enhancement (ADE) of
1088 dengue infection by sera from Thai children immunized with a live-attenuated tetravalent
1089 dengue vaccine. **Vaccine**, v. 22, n. 27–28, p. 3563–3574, 9 set. 2004.
- 1090 GUY, B. et al. Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue. **Revista Pan-
1091 Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 2, p. 51–64, jun. 2011.
- 1092 GUY, B. et al. Vaccination Against Dengue: Challenges and Current Developments. **Annual
1093 review of medicine**, v. 67, p. 387–404, 14 jan. 2016.
- 1094 GUZMAN, M. G. et al. Dengue infection. **Nature reviews. Disease primers**, v. 2, 18 ago. 2016.
- 1095 HADINEGORO, S. R. et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of
1096 Endemic Disease. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 13, p. 1195–1206, 24 set.
1097 2015.
- 1098 HARAPAN, H. et al. **Dengue: A minireview** Viruses Multidisciplinary Digital Publishing Institute, ,
1099 30 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/12/8/829/htm>>. Acesso em:
1100 21 nov. 2021
- 1101 HARENBERG, A. et al. Cytokine Profile of Children Hospitalized with Virologically-Confirmed
1102 Dengue during Two Phase III Vaccine Efficacy Trials. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n.
1103 7, 26 jul. 2016.

- 1104 HLADISH, T. J. et al. Projected Impact of Dengue Vaccination in Yucatán, Mexico. **PLOS**
1105 **Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004661, 2016.
- 1106 HUANG, C. H. et al. Dengue vaccine: an update. **Expert review of anti-infective therapy**, 2021.
- 1107 IANNETTA, M. et al. Persistent detection of dengue virus RNA in vaginal secretion of a woman
1108 returning from Sri Lanka to Italy, April 2017. **Euro surveillance : bulletin Europeen sur les**
1109 **maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 22, n. 34, 24 ago. 2017.
- 1110 KARIYAWASAM, S.; SENANAYAKE, H. Dengue infections during pregnancy: Case series from a
1111 tertiary care hospital in Sri Lanka. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 4, n. 11, p.
1112 767–775, 2010.
- 1113 KIMBERLIN, D.; BARNETT, E.; LYNFIELD, R., SAWYER M. **Red Book: 2021 Report of the**
1114 **Committee on Infectious Diseases**. 32nd. ed. [s.l.] American Academy of Pediatrics, 2021.
- 1115 KRAEMER, M. U. G. et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and
1116 *Aedes albopictus*. **Nature microbiology**, v. 4, n. 5, p. 854–863, 1 maio 2019.
- 1117 LALLE, E. et al. Prolonged detection of dengue virus RNA in the semen of a man returning from
1118 Thailand to Italy, January 2018. **Eurosurveillance**, v. 23, n. 18, p. 18–00197, 3 maio 2018.
- 1119 LOKUARACHCHI, S.; JAYASEKARA, J. Perinatal dengue infection due to vertical transmission. **Sri**
1120 **Lanka Journal of Child Health**, v. 36, n. 4, p. 146, 24 set. 2008.
- 1121 LOPES, N. et al. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil
1122 General features and epidemiology of emerging arboviruses in Brazil Características generales y
1123 epidemiología de los arbovirus emergentes en Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 5, n. 3, p. 55–64,
1124 2014.
- 1125 MALISHENI, M. et al. Clinical efficacy, safety, and immunogenicity of a live attenuated
1126 tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in children: A systematic review with meta-analysis.
1127 **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. AUG, p. 863, 4 ago. 2017.
- 1128 MAROUN, S. L. C. et al. Case report: Vertical dengue infection. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 6, p.
1129 556–559, nov. 2008.
- 1130 MEDSCAPE COMMENTARY, DR. TYLER SHARP, C. **Dengue | CDC Centers for Disease Control and**
1131 **Prevention**, 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/>>. Acesso em: 21 nov. 2021
- 1132 MURUGESAN, A.; MANOHARAN, M. Dengue Virus. **Emerging and Reemerging Viral Pathogens**,
1133 p. 281, 1 jan. 2020.
- 1134 NARVAEZ, F. et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of Dengue
1135 disease severity. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 11, nov. 2011.
- 1136 NIVARTHI, U. K. et al. A tetravalent live attenuated dengue virus vaccine stimulates balanced
1137 immunity to multiple serotypes in humans. **Nature Communications 2021 12:1**, v. 12, n. 1, p.
1138 1–12, 17 fev. 2021.
- 1139 NNCUBE, N. B.; RAMHARACK, P.; SOLIMAN, M. E. S. Using bioinformatics tools for the discovery
1140 of Dengue RNA-dependent RNA polymerase inhibitors. **PeerJ**, v. 6, n. 9, 2018.

- 1141 NORSHIDAH, H.; VIGNESH, R.; LAI, N. S. Updates on Dengue Vaccine and Antiviral: Where Are
1142 We Heading? **Molecules** **2021**, Vol. **26**, Page **6768**, v. 26, n. 22, p. 6768, 9 nov. 2021.
- 1143 O'CONNOR, O. et al. Potential role of vector-mediated natural selection in dengue virus
1144 genotype/lineage replacements in two epidemiologically contrasted settings. **Emerging**
1145 **microbes & infections**, v. 10, n. 1, p. 1346–1357, 2021.
- 1146 PAHO. Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas. 2. ed. **2nd Edition of**
1147 **the Dengue Guideline**, 2016.
- 1148 PAHO. **Dengue - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em:
1149 <<https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>>. Acesso em: 21 nov. 2021a.
- 1150 PAHO. **2021-july-02-phe-epidemiological-update-arboviro-sis-covid-19-en-2july2021.png**
1151 **(633x832)**. Disponível em: <[https://www.paho.org/sites/default/files/2021-07/2021-july-02-](https://www.paho.org/sites/default/files/2021-07/2021-july-02-phe-epidemiological-update-arboviro-sis-covid-19-en-2july2021.png)
1152 [phe-epidemiological-update-arboviro-sis-covid-19-en-2july2021.png](https://www.paho.org/sites/default/files/2021-07/2021-july-02-phe-epidemiological-update-arboviro-sis-covid-19-en-2july2021.png)>. Acesso em: 21 nov.
1153 2021b.
- 1154 RICO-HESSÉ, R. Microevolution and virulence of dengue viruses. **Advances in virus research**, v.
1155 59, p. 315–341, 2003.
- 1156 ROCKLÖV, J. et al. Assessing Seasonal Risks for the Introduction and Mosquito-borne Spread of
1157 Zika Virus in Europe. **EBioMedicine**, v. 9, p. 250–256, 2016.
- 1158 SABINO, E. C. et al. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During
1159 the 2012 Epidemic in Brazil. **The Journal of infectious diseases**, v. 213, n. 5, p. 694–702, 2016.
- 1160 SANOFI. Dengvaxia®. Disponível em: <[https://www.fda.gov/vaccines-blood-](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/dengvaxia)
1161 [biologics/dengvaxia](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/dengvaxia)>. Acesso em: 22 nov. 2021
- 1162 SANOFI. Dengvaxia®: Um guia de referência rápido para auxiliar Profissionais de Saúde. 2019.
- 1163 SANTOS, E. A.; MERCES, M. C. DAS; CARVALHO, B. T. Fatores socioambientais e ocorrência dos
1164 casos de dengue em Guanambi - Bahia. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 5, n. 3, 2015.
- 1165 SCREATON, G. et al. New insights into the immunopathology and control of dengue virus
1166 infection. **Nature reviews. Immunology**, v. 15, n. 12, p. 745–759, 1 dez. 2015.
- 1167 SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. **Informe epidemiológico 13/2021-2022**. SE 31
1168 a 45. Disponível em:
1169 <[http://www.dengue.pr.gov.br/sites/dengue/arquivos_restritos/files/documento/2021-](http://www.dengue.pr.gov.br/sites/dengue/arquivos_restritos/files/documento/2021-11/informedengue_13_2122.pdf)
1170 [11/informedengue_13_2122.pdf](http://www.dengue.pr.gov.br/sites/dengue/arquivos_restritos/files/documento/2021-11/informedengue_13_2122.pdf)>. Acesso em: 21 nov. 2021. SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL,
1171 A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. **Jornal**
1172 **de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. S22–S35, maio 2007.
- 1173 SMS. **Autarquia Municipal de Saúde de Londrina - Dengue**. Disponível em:
1174 <<https://saude.londrina.pr.gov.br/index.php/dengue.html>>. Acesso em: 21 nov. 2021.
- 1175 SNOW, G. E. et al. Review article: Research on dengue during World War II revisited. **The**
1176 **American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 91, n. 6, p. 1203–1217, 1 dez. 2014.
- 1177 ST. JOHN, A. L.; ABRAHAM, S. N.; GUBLER, D. J. Barriers to preclinical investigations of anti-

- 1178 dengue immunity and dengue pathogenesis. **Nature reviews. Microbiology**, v. 11, n. 6, p. 420–
1179 426, jun. 2013.
- 1180 STAUFFER, F. et al. Interaction between dengue virus fusion peptide and lipid bilayers depends
1181 on peptide clustering. **Molecular membrane biology**, v. 25, n. 2, p. 128–138, fev. 2008.
- 1182 THOMAS, S. J.; YOON, I. K. A review of Dengvaxia®: development to deployment. **Human**
1183 **vaccines & immunotherapeutics**, v. 15, n. 10, p. 2295–2314, 3 out. 2019.
- 1184 TORRESI, J.; EBERT, G.; PELLEGRINI, M. Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention
1185 of dengue. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 13, n. 5, p. 1059–1072, 4 maio 2017.
- 1186 TULLY, D.; GRIFFITHS, C. L. Dengvaxia: the world’s first vaccine for prevention of secondary
1187 dengue. **Therapeutic advances in vaccines and immunotherapy**, v. 9, p. 251513552110158,
1188 jan. 2021.
- 1189 VILLAR, L. et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. **The New**
1190 **England journal of medicine**, v. 372, n. 2, p. 113–123, 8 jan. 2015.
- 1191 WAGGONER, J. J. et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With
1192 Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. **Clinical infectious diseases : an official**
1193 **publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 63, n. 12, p. 1584–1590, 15 dez.
1194 2016.
- 1195 WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of
1196 phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral
1197 disease. **Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and**
1198 **evolutionary genetics in infectious diseases**, v. 9, n. 4, p. 523–540, jul. 2009.
- 1199 WEISKOPF, D. et al. Comprehensive analysis of dengue virus-specific responses supports an
1200 HLA-linked protective role for CD8+ T cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**
1201 **of the United States of America**, v. 110, n. 22, p. E2046–E2053, 28 maio 2013.
- 1202 WEISKOPF, D.; SETTE, A. T-cell immunity to infection with dengue virus in humans. **Frontiers in**
1203 **immunology**, v. 5, n. MAR, 2014.
- 1204 WHITEHEAD, S. S. et al. Prospects for a dengue virus vaccine. **Nature reviews. Microbiology**, v.
1205 5, n. 7, p. 518–528, jul. 2007.
- 1206 WHITEHEAD, S. S. **Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live**
1207 **attenuated dengue vaccine; What makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD™**
1208 **vaccine?Expert Review of Vaccines**Expert Rev Vaccines, , 2 abr. 2016. Disponível em:
1209 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559731/>>. Acesso em: 22 nov. 2021
- 1210 WHO. **Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control - World Health**
1211 **Organization - Google Livros**. Disponível em: <[https://books.google.com.br/books?hl=pt-
BR&lr=&id=dlc0YSlyGYwC&oi=fnd&pg=PP2&dq=World+Health+Organization+Dengue:+Guidelin
1212 es+for+Diagnosis,+Treatment,+Prevention+and+Control+Geneva,+Switzerland+WHO+2009+&o
1213 ts=OOwYFC4Jt3&sig=AV_dfBRnmOpDvQ5e_xgRpmhWw0M&redi](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=dlc0YSlyGYwC&oi=fnd&pg=PP2&dq=World+Health+Organization+Dengue:+Guidelines+for+Diagnosis,+Treatment,+Prevention+and+Control+Geneva,+Switzerland+WHO+2009+&ots=OOwYFC4Jt3&sig=AV_dfBRnmOpDvQ5e_xgRpmhWw0M&redi)>. Acesso em: 21 nov. 2021.
1214
- 1215 WHO. **Dengue and severe dengue**.2021. Disponível em: <

- 1216 room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 21 nov. 2021. .
- 1217 WHO. **Dengue vaccines: WHO position paper**. Weekly Epidemiological Record, n 36, p.457-456,
1218 2018.
- 1219 WHO. **Dengue and severe dengue**, 2014. Disponível em: <[https://www.who.int/news-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue)
1220 [room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue%0Ahttps://www.who.int/health-](https://www.who.int/health-topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab_1)
1221 [topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab_1](https://www.who.int/health-topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab_1)>
- 1222 WHO. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance This report from the
1223 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with WHO
1224 covers the activities and outputs of the CIOMS/WHO Working Group on. 2012.
- 1225 WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. In: **Dengue:**
1226 **Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition**. [s.l.] World Health
1227 Organization, 2009. p. 23–55.
- 1228 WILDER-SMITH, A. et al. **Threat of dengue to blood safety in dengue-endemic**
1229 **countries***Emerging Infectious Diseases*Emerg Infect Dis, , jan. 2009. Disponível em:
1230 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19116042/>>. Acesso em: 21 nov. 2021
- 1231 WILDER-SMITH, A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects.
1232 **Current opinion in virology**, v. 43, p. 71–78, 1 ago. 2020.
- 1233

1234

APÊNDICES

1235

1236

1237

1238

1239

1240

1241

APÊNDICE A

1242 Instrumento de pesquisa utilizado na coleta de dados e Termo de Consentimento Livre
1243 e Esclarecido (TCLE)
1244

Número: _____ Nome: _____

Rg do HU: _____ Data: _____ Telefones: _____ e-mail: _____

Endereço: _____ Cidade: _____ Bairro: _____

Sexo: _____ Cor: () Branca () Preto () Parda () Amarela () Indígena Idade: _____ Data Nascimento: _____

Profissão: _____ Escolaridade: () analfabeto () 1ª a 4ª série incompletos () 5ª a 9ª série incompletos
() Fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Ensino superior incompleto
() Ensino superior completo Renda familiar (salários mínimos): () <1 () 1 a 3 () 4 a 6 () 7 a 9 () 10 ou +

Doença de base: () não () hipertensão arterial () cardiopatia crônica () hepatopatia crônica () pneumopatia crônica () renal crônica () neurológica crônica () hematológica crônica () endócrina crônica () HIV:

CD4 _____ Data: _____ Carga Viral: _____ Data: _____ () Outras: _____

Dengue prévia: () Sim () Não. Número de dengues prévias: _____ Data da última dengue prévia: _____

Meses prévios da última dengue: _____ Diagnóstico confirmado por exames de dengue prévia: () Sim () Não

Local que teve a Dengue – Cidade/Estado: _____

Data 1ª. dose vacina: _____ Data 2ª. dose vacina: _____ Data 3ª. dose vacina: _____

Número doses vacina () 0 () 1 () 2 () 3

Eventos adversos 1ª. dose: 1ª. revisão: __/__/____ (7 dias) () não () dor local () eritema local () inchaço local () prurido local () febre () mal estar () mialgia () cefaleia () náusea () vômito () artralgia () tosse () linfadenopatia () exantema () prurido generalizado () hipotensão arterial () insuficiência respiratória aguda
() edema de glote () broncoespasmo () rouquidão () outros _____

2. Revisão: __/__/____ (30 dias): () não () sim: _____

Eventos adversos 2ª. dose: 1ª. revisão: __/__/____ (7 dias) () não () dor local () eritema local () inchaço local () prurido local () febre () mal estar () mialgia () cefaleia () náusea () vômito () artralgia () tosse () linfadenopatia () exantema () prurido generalizado () hipotensão arterial () insuficiência respiratória aguda
() edema de glote () broncoespasmo () rouquidão () outros _____

2. Revisão: __/__/____ (30 dias): () não () sim: _____

Eventos adversos 3ª. dose: 1ª. revisão: __/__/____ (7 dias) () não () dor local () eritema local () inchaço local () prurido local () febre () mal estar () mialgia () cefaleia () náusea () vômito () artralgia () tosse () linfadenopatia () exantema () prurido generalizado () hipotensão arterial () insuficiência respiratória aguda
() edema de glote () broncoespasmo () rouquidão () outros _____

2. Revisão: __/__/____ (30 dias): () não () sim: _____

Observações eventos adversos: _____

1245

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DENGUE EM UMA POPULAÇÃO DE ADULTOS JOVENS, EM LONDRINA, PARANÁ”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa “Avaliação da prevalência de Dengue em uma população de adultos jovens, em Londrina, Paraná”, a ser realizada em Londrina, Paraná. O objetivo da pesquisa é avaliar se adultos jovens que receberão a vacina de dengue já tiveram contato com o vírus da Dengue e se a vacina irá protegê-los contra a Dengue. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: responder a um questionário e coletar sangue antes de receber a dose de vacina de Dengue e após a vacinação. A sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. No exame de sangue será realizada a pesquisa de anticorpos contra o vírus da Dengue. Esclarecemos ainda, que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação. Os benefícios esperados são conhecer a frequência de pacientes que já tiveram Dengue e a resposta da vacina de Dengue em adultos jovens, em Londrina. Quanto aos riscos, poderá haver dor, sangramento ou hematoma no local da coleta de sangue. Quanto à vacina, poderá ocorrer dor, inchaço, vermelhidão e coceira no local da injeção; também pode ocorrer reação alérgica, febre, dor de cabeça e aumento de ínguas. Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar: Dra. Jaqueline Dario Capobiango. Av. Robert Koch, 60. Telefone: (43) 3371-2274; ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

Londrina, ___ de _____ de 201_.

Jaqueline Dario Capobiango

RG::4.358.935-0

Eu, _____ (RG ou CPF: _____), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

*Termo de Consentimento Livre Esclarecido apresentado, atendendo, conforme normas da Resolução 466/2012 de 12 de dezembro de 2012.

1249

ANEXOS

1250

1251

1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263

1264

1265

1266

1267

1268

1269

1270

1271

1272

1273

1274

1275

1276

1277

1278

1279

1280

1281

1282

1283

1284

1285

1286

1287

1288

1289

1290

1291

1292

1293

1294

1295

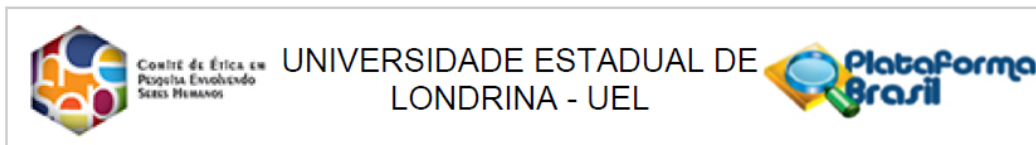
1296

1297

ANEXO A

1298

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DENGUE EM UMA POPULAÇÃO DE ADULTOS JOVENS, EM LONDRINA, PARANÁ

Pesquisador: Jaqueline Dario Capobiango

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59231516.6.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.730.740

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para Inclusão do Termo de Confidencialidade e Sigilo e da Declaração de Responsabilidade para o Uso de Banco de Material Biológico Humano, conforme solicitado por este Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, em função de aprovação ad referendum devido ao caráter emergencial para implementação do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram respondidas adequadamente.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

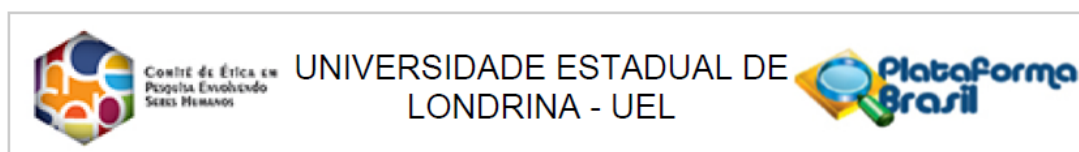
UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

1299



Continuação do Parecer: 1.730.740

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação de sua emenda, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_793258_E1.pdf	13/09/2016 22:36:52		Aceito
Outros	Sigilo.jpg	13/09/2016 22:34:55	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito
Outros	Emenda.jpg	13/09/2016 22:34:20	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Banco.jpg	13/09/2016 22:32:14	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER.pdf	26/08/2016 17:17:21	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.pdf	26/08/2016 17:17:03	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	26/08/2016 09:03:52	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/08/2016 09:02:59	Jaqueline Dario Capobiango	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

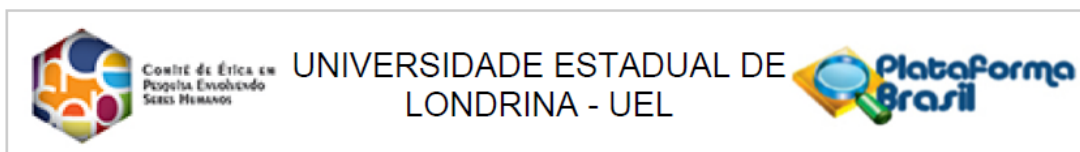
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.730.740

LONDRINA, 16 de Setembro de 2016

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

1302

1303

1304