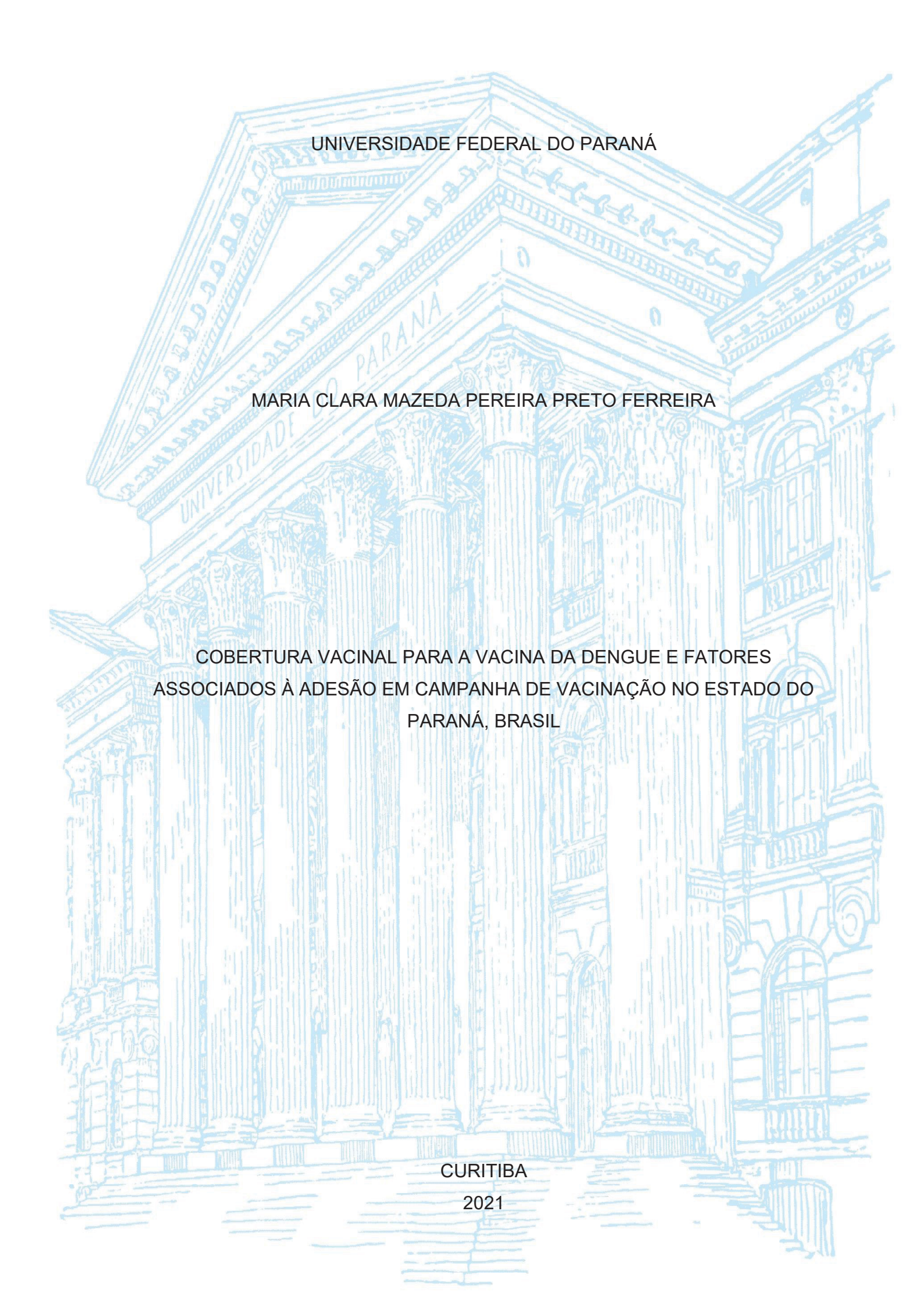




UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA CLARA MAZEDA PEREIRA PRETO FERREIRA

COBERTURA VACINAL PARA A VACINA DA DENGUE E FATORES
ASSOCIADOS À ADEÇÃO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO NO ESTADO DO
PARANÁ, BRASIL

CURITIBA

2021

MARIA CLARA MAZEDA PEREIRA PRETO FERREIRA

COBERTURA VACINAL PARA A VACINA DA DENGUE E FATORES
ASSOCIADOS À ADEÇÃO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO NO ESTADO DO
PARANÁ, BRASIL

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva

Orientadora: Prof. Dr. Karin Regina Luhm
Co-orientadora: Denise Siqueira de Carvalho

CURITIBA

2021

F383 Ferreira, Maria Clara Mazeda Pereira Preto

Cobertura vacinal para a vacina da dengue e fatores associados à adesão em campanha de vacinação no estado do Paraná, Brasil [recurso eletrônico] / Maria Clara Mazeda Pereira Preto Ferreira. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karin Regina Luhm

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Denise Siqueira de Carvalho

1. Cobertura vacinal. 2. Esquemas de imunização. 3. Recusa de vacinação. 4. Vacinas contra dengue. I. Luhm, Karin Regina. II. Carvalho, Denise Siqueira de. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: QW 805

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -
40001016103P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARIA CLARA MAZEDA PEREIRA PRETO FERREIRA** intitulada: **COBERTURA VACINAL PARA A VACINA DA DENGUE E FATORES ASSOCIADOS À ADESAO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL**, sob orientação da Profa. Dra. **KARIN REGINA LUHM**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 17 de Setembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

18/10/2021 14:03:11.0

KARIN REGINA LUHM

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/10/2021 16:57:43.0

SONIA MARA RABONI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

01/10/2021 16:59:04.0

ELISEU ALVES WALDMAN

Avaliador Externo (FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA - USP)

RUA PADRE CAMARGO 280, 3º ANDAR - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-240 - Tel: (41) 3360-7271 - E-mail: mestradoscoletivaufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte Identificação Única: 116107

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 116107

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a lutar pelos meus sonhos e que que fizeram de mim o que sou, agradeço por todos os ensinamentos, todo o amor e por acreditarem em mim.

Ao meu marido, com quem divido a minha vida, os meus sonhos, as minhas lutas, que me apoiou e incentivou durante toda a nossa trajetória, agradeço por todo amor, apoio, paciência e dedicação nestes incríveis oito anos juntos.

Aos meus filhos, Sirem, Miguel e Maria Inês que são a minha força motriz, a razão de eu me querer superar a cada dia, obrigado por existirem.

À minha orientadora, Professora Karin Regina Luhm, pela forma como me acolheu desde o primeiro minuto, pelo exemplo que é enquanto profissional e pessoa, por todos os ensinamentos, pelo grande carinho e amizade, obrigado por ter confiado em mim, ter entrado na minha vida e ficar para sempre.

À minha co-orientadora, Professora Denise Siqueira de Carvalho, agradeço por toda a dedicação e por todos os ensinamentos que proporcionaram reflexões e aprendizagens que muito contribuíram para o presente trabalho.

Ao Professor Marcos Signorelli e Fredi Alexander Diaz Quijano pelos seus preciosos ensinamentos, orientações e contribuições para o trabalho.

A todos os integrantes do grupo de pesquisa da dengue, por me terem recebido de braços abertos e muito me terem ensinado, por estimularem o pensamento crítico, acreditarem em mim e me ajudarem a crescer enquanto pesquisadora.

A todos os colegas e amigos de mestrado, obrigado por compartilharem esta caminhada comigo, enriquecendo-a e melhorando-a.

EPÍGRAFE

*Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes
Mas não esqueço de que minha vida
É a maior empresa do mundo...
E que posso evitar que ela vá à falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver
Apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e
Se tornar um autor da própria história...
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar
Um oásis no recôndito da sua alma...
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.
É saber falar de si mesmo.
É ter coragem para ouvir um “não”!!
É ter segurança para receber uma crítica,
mesmo que injusta...
Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...*

Fernando Pessoa

RESUMO

Introdução: O sucesso das campanhas de vacinação depende do nível de aceitação da vacina para atingir altas coberturas vacinais (CVs). Identificar e compreender os fatores que afetam a aceitação das vacinas pode fornecer informações essenciais para otimização das estratégias de vacinação e aumento da adesão, principalmente em relação a novas vacinas. A vacina da dengue, Dengvaxia®, foi licenciada no Brasil em 2015 e implementada numa iniciativa pioneira, com financiamento público, no estado do Paraná, entre 2016 e 2018. A campanha de vacinação ocorreu em cinco fases em 30 municípios com alta incidência de dengue, em indivíduos dos nove aos 44 anos em dois e dos 15 aos 27 anos nos outros 28, totalizando uma população alvo de 500 mil indivíduos. Este estudo teve como objetivos: 1- avaliar as CVs na campanha; 2- identificar na literatura os fatores associados à aceitação da vacina da dengue; 3- avaliar na campanha o cumprimento de esquema vacinal (EV) oportuno e fatores associados. **Metodologia:** Foram realizados três estudos: 1- estudo transversal descritivo para avaliar as CVs; 2- revisão sistemática (RS) acerca dos fatores que afetam a aceitação da vacina da dengue; 3- estudo de coorte para analisar o cumprimento de EV oportuno e fatores associados. **Resultados:** 1- Na campanha um total de 302.603 indivíduos (60,5%) receberam ≥ 1 dose e a CV para o EV completo foi de 28,6%, refletindo uma proporção de abandono (PA) de 52,8%. A maior CV e menor PA ocorreram nas faixas etárias dos nove aos 14 anos e dos 28 aos 44 anos e em municípios menores. Uma maior proporção de homens iniciou a vacinação, no entanto a PA foi maior nos homens; 2- Foram incluídos na RS dez artigos, publicados entre 2013 e 2020, totalizando 6211 participantes. A taxa de aceitação da vacina foi bastante heterogênea, variando de 21% a 100%. Constatou-se que boa atitude perante a vacinação em geral e eficácia e segurança vacinal estiveram associados a maiores níveis de aceitação; 3- A proporção de cumprimento de EV oportuno entre indivíduos que iniciaram vacinação foi de 50,8%. Pertencer a municípios com menor cobertura da atenção básica esteve associado a maior chance de não completude do EV oportuno. A idade esteve relacionada com o não cumprimento do EV oportuno de forma complexa, com adultos jovens apresentando chances duas vezes superiores de não cumprimento relativamente aos adolescentes mais jovens. **Conclusão:** A heterogeneidade observada na adesão e no EV oportuno relativamente ao sexo, idade, tamanho do município e cobertura da atenção básica sugere a necessidade de estratégias diferenciadas para enfrentar os desafios com novas vacinas e de múltiplas doses. A preponderância da boa atitude perante a vacinação e características da vacina como fatores influenciadores da aceitação alerta-nos para a importância primordial do investimento na disseminação de informação científica acerca da relação risco-benefício da vacinação melhorando a confiança na vacinação para a diminuição da hesitação vacinal.

Palavras-chave: Cobertura vacinal. Programas de imunização. Recusa da vacinação. Vacinas contra Dengue.

ABSTRACT

Introduction: The success of vaccination programs depends on the vaccine acceptance level to achieve high vaccination coverage rates (VCR). Identifying and understanding the factors that affect vaccine acceptance can provide essential information for optimizing vaccination strategies and increasing adherence, especially about new vaccines. The dengue vaccine, Dengvaxia®, was licensed in Brazil in 2015 and implemented in a pioneering initiative, with public funding, in the Paraná state, between 2016 and 2018. The vaccination campaign took place in five phases in 30 municipalities with a high dengue incidence, in individuals aged nine to 44 years in two and from 15 to 27 years in the other 28, totaling a target population of 500 thousand individuals. This study had the following goals: 1- to evaluate the VCR in the vaccination program; 2- identify in literature the factors associated with dengue vaccine acceptance; 3- to evaluate, in the vaccination program, compliance with opportune vaccination schedule (VS) and the associated factors. **Methodology:** Three studies were carried out: 1- descriptive cross-sectional study to assess VCR; 2- systematic review (SR) on the factors that affect dengue vaccine acceptance; 3- cohort study to analyze compliance with opportune VS and associated factors. **Results:** 1- In the vaccination program, a total of 302,603 individuals (60.5%) received ≥ 1 dose, and the VCR for the complete schedule was 28.6%, reflecting a dropout rate (DR) of 52.8%. The highest VCR and lowest DR occurred in the age groups from nine to 14 years old and from 28 to 44 years old and in smaller municipalities. A higher proportion of men started vaccination; however, DR was higher in men; 2- Ten articles, published between 2013 and 2020, were included in the SR, totaling 6211 participants. The vaccine acceptance rate was quite heterogeneous, ranging from 21% to 100%. It was found that good attitude towards vaccination in general and vaccine efficacy and safety were associated with higher levels of vaccine acceptance; 3- The proportion of timely VS compliance among individuals who initiated vaccination was 50.8%. Belonging to municipalities with less primary care coverage was associated with a greater chance of non-completion of the opportune VS. Age was related to non-compliance with the opportune VS in a complex way, with young adults showing twice the chances of non-compliance compared to younger adolescents. **Conclusion:** The observed heterogeneity in adherence and compliance with opportune VS regarding gender, age, municipality size, and primary care coverage suggests the need for differentiated strategies to face the challenges with new vaccines and with multiple doses. The preponderance of a good attitude towards vaccination and vaccine characteristics as factors influencing acceptance highlights the primordial importance of scientific information dissemination about vaccination risk-benefit ratio, improving confidence in vaccination to reduce vaccine hesitation.

Keywords: Vaccine coverage. Immunization programs. Refusal of vaccination. Dengue vaccines

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS MUNICÍPIOS PARTICIPANTES NA CAMPANHA DE VACINAÇÃO DA DENGUE, DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA INDICADA PARA A VACINAÇÃO, PARANÁ, BRASIL. 23	
FIGURA 2 - GRÁFICO ACICLICO DIRECIONADO DO ESTUDO	29

LISTA DE SIGLAS

AL	-	Ângela Legey
CobAB	-	Cobertura da Atenção Básica
CobESF	-	Cobertura da Estratégia da Saúde da Família
CP	-	Clara Preto
DAG	-	Diagrama Acíclico Direcionado
EV		Esquema vacinal
F	-	Feminino
HB	-	Heitor Bonilha
HPV	-	Papilomavírus Humano
IBGE	-	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	-	Intervalo de Confiança de 95%
IDHM	-	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
Ipardes	-	Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
KRL	-	Karin Regina Luhm
M	-	Masculino
OR	-	Odds Ratio
PA	-	Proporção de Abandono
PIB	-	Produto Interno Bruto
PNUD	-	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
%Pop SUS	-	Porcentagem População que usa o SUS/município
RS	-	Revisão Sistemática da Literatura
SAGE-WG	-	Grupo de Trabalho Consultivo Estratégico de Especialistas em Hesitação Vacinal
SESA / PR	-	Secretaria de Estado do Paraná
Sinan	-	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SS	-	Sílvia Shimakura
SISAB	-	Sistema de Informação Atenção Básica
TCU	-	Tribunal de Contas da União
CV	-	Cobertura Vacinal

LISTA DE SÍMBOLOS

- % - Porcentagem
- $\leq$ - Igual ou Menor
- $\geq$ - Igual ou Maior
- p - Valor de significância
- χ^2 - Teste qui-quadrado

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO DO TRABALHO	12
2	INTRODUÇÃO	14
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVO GERAL	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4	METODOLOGIA.....	19
4.1	FATORES ASSOCIADOS À ACEITAÇÃO DA VACINA DA DENGUE – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	19
4.1.1	Desenho do Estudo	19
4.1.2	Estratégia de Pesquisa	19
4.1.3	Seleção de Estudos	20
4.1.4	Extração de Dados	20
4.1.5	Avaliação de Qualidade ou Análise de Risco de Viés	20
4.1.6	Análise / Síntese	21
4.2	COBERTURA VACINAL E ADESÃO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL	21
4.2.1	Desenho do Estudo	21
4.2.2	Período de Estudo	22
4.2.3	Participantes	22
4.2.4	Variáveis e definições	24
4.2.5	Fontes de Dados	25
4.2.6	Análise dos dados	26
4.3	FATORES ASSOCIADOS AO CUMPRIMENTO DE ESQUEMA VACINAL EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL	26
4.3.1	Desenho do Estudo	26
4.3.2	Período de Estudo	26
4.3.3	Participantes	27
4.3.4	Variáveis e definições	27
4.3.5	Fontes de dados	28
4.3.6	Análise dos dados	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31

5.1	FATORES ASSOCIADOS À ACEITAÇÃO DA VACINA DA DENGUE – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	31
5.2	COBERTURA VACINAL E ADESÃO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL	53
5.3	FATORES ASSOCIADOS AO CUMPRIMENTO DE ESQUEMA VACINAL OPORTUNO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL	77
	REFERÊNCIAS.....	97
	ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	103
	ANEXO 2 – ARTIGO PUBLICADO - VACCINATION COVERAGE AND ADHERENCE TO A DENGUE VACCINATION PROGRAM IN THE STATE OF PARANÁ, BRAZIL	111

1 APRESENTAÇÃO DO TRABALHO

Esta dissertação teve como ponto de partida a Campanha de Vacinação para a Dengue realizada no estado do Paraná e necessidade de sua avaliação. Numa iniciativa pioneira a Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA / PR) realizou uma campanha gratuita de vacinação entre agosto de 2016 e dezembro de 2018 em 30 municípios com alta incidência de dengue no estado, totalizando uma população-alvo de 500.000 pessoas.

Pretendeu-se com este trabalho primeiramente analisar os fatores associados à aceitação da vacina da dengue em estudos de aceitação vacinal para melhor compreensão da problemática e posteriormente avaliar as coberturas vacinais (CV) e cumprimento de esquema vacinal (EV) oportuno para a vacina da dengue bem como os fatores associados em campanha de vacinação no estado do Paraná.

Esta dissertação será apresentada em um formato alternativo às normas da Universidade Federal do Paraná, sendo os resultados e discussão apresentados sob a forma de três artigos descritos abaixo:

1. “FATORES ASSOCIADOS À ACEITAÇÃO DA VACINA DA DENGUE – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.” - Revisão sistemática da literatura para identificação e análise dos fatores contextuais, individuais/de influência de grupo e relacionados à vacina/vacinação associados à aceitação da vacina da dengue. Este artigo encontra-se em fase de tradução da língua portuguesa para inglesa com vista a ser submetido a revista especializada em Saúde Pública;
2. “COBERTURA VACINAL E ADESÃO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL.” - Estudo transversal descritivo avaliando a CV e cumprimento de EV oportuno na campanha de vacinação da dengue no estado do Paraná. Este artigo foi publicado na revista internacional, indexada, Vaccine.
3. “FATORES ASSOCIADOS AO CUMPRIMENTO DE ESQUEMA VACINAL OPORTUNO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL.” - Estudo de coorte avaliando o cumprimento de EV oportuno e fatores que lhe estão associados entre os indivíduos que tomaram a primeira dose de vacina na 1ª fase da campanha de vacinação para a dengue no estado do Paraná. Este artigo encontra-se

em fase de revisão pelos autores para posterior submissão a revista especializada em Saúde Pública.

2 INTRODUÇÃO

A dengue é uma das infecções transmitidas por vetores mais frequente sendo responsável por significativo ônus social e econômico (STANAWAY et al., 2016). A sua incidência global aumentou 30 vezes nas cinco últimas décadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Estima-se que ocorram 390 milhões de infecções anualmente (BHATT et al., 2013), e que cerca de 50% da população mundial viva em áreas de risco da doença (BRADY et al., 2012). Os custos mundiais relacionados à morbimortalidade da dengue são de aproximadamente US \$ 8,9 bilhões anuais (SHEPARD et al., 2016). As regiões mais afetadas são o continente Americano, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a). No continente americano em 2019, foram notificadas mais de 3 milhões de infecções por dengue, com 1.538 casos fatais, sendo o Brasil responsável por 71% dos casos e 51% das mortes (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). No mesmo ano, o Paraná foi o sétimo estado com maior número de casos no Brasil apresentando uma taxa de incidência de 398 por 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A dengue é uma doença viral transmitida por artrópodes causada pelos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV 1–4), membros da família *flaviviridae*, gênero flavivirus, que são transmitidos pelos mosquitos *Aedes*. Os diferentes sorotipos, são filogeneticamente distintos, no entanto causam manifestações clínicas e padrões de disseminação sistêmica similares (GOMES et al., 2010; ROTHMAN, 2011). Devido a diferença filogenética, a infecção por um determinado sorotipo confere imunidade de longa duração para aquele mesmo sorotipo, mas não para os demais (TANG; GREWAL; SHRESTA, 2015).

O vírus da dengue pode produzir um largo espectro de doenças sendo a maioria das infecções assintomáticas ou subclínicas. A maioria dos doentes se recupera após uma doença autolimitada, enquanto uma pequena proporção progride para doença grave, caracterizada principalmente por extravasamento de plasma, com ou sem sangramento, podendo originar diminuição do volume intravascular, diminuição da perfusão de órgãos, choque e morte (TUISKUNEN BÄCK; LUNDKVIST, 2013a). Se não tratada, a mortalidade por dengue grave pode chegar a 20%, no entanto com medidas de suporte adequadas, incluindo reidratação intravenosa, a mortalidade reduz-se para menos de 1% (GUZMAN; HARRIS, 2015). Ainda não estão

completamente esclarecidas as causas da variação da gravidade da doença mas infecções sequenciais, com intervalos superiores a 18 meses e com diferentes sorotipos parecem aumentar o risco de doença grave (KATZELNICK et al., 2016; MONTOYA et al., 2013; SALJE et al., 2018). Nas infecções secundárias, as células T e os anticorpos exibem graus variáveis de reações cruzadas entre os quatro sorotipos (Laughlin et al., 2012) podendo aumentar o risco de desenvolvimento de dengue hemorrágica, devido a falta da inativação do vírus (TANG; GREWAL; SHRESTA, 2015). Uma explicação para o aumento deste risco é a hipótese ADE (antibody-dependent enhancement) que preconiza a formação de complexos entre anticorpos e a partícula viral com ligação da porção Fc do anticorpo a receptores celulares, facilitando a penetração do vírus nas células suscetíveis (GOMES et al., 2010; SHUKLA et al., 2020). O aumento da carga viral dentro da célula infectada induz aumento da produção de mediadores inflamatórios aumentando a permeabilidade vascular (TANG; GREWAL; SHRESTA, 2015).

A epidemiologia dos vírus da dengue assemelha-se quanto à circulação viral nas Américas e no Sudeste Asiático sendo que os quatro vírus da dengue de origem asiática são transmitidos endemicamente no ciclo urbano pelo *Aedes aegypti*. No entanto, após décadas de hiperendemicidade em ambas as regiões, os padrões de doenças humanas são marcadamente diferentes (HALSTEAD, 2006). No sudeste da Ásia, a Segunda Guerra Mundial alterou permanentemente a epidemiologia da dengue nessa região. A destruição de cidades, necessidade de abrigar refugiados e o abandono do sistema colonial originaram um grande aumento da população *Aedes aegypti*. Por outro lado, o crescimento populacional nas cidades levou ao aumento do número de hospedeiros humanos para infecção por dengue, tornando-se endêmicos os quatro vírus da dengue (GUBLER DJ, 1997). Após a Segunda Guerra Mundial, as taxas de infecção por dengue continuaram a aumentar resultando em adultos solidamente imunes e poucos registros de surtos de dengue clássica (OOI et al., 2001). Mais recentemente, o forte crescimento econômico em muitos países, juntamente com a melhoria dos padrões de habitação e programas de controle de vetores reduziram as populações de *Aedes aegypti*, diminuindo as taxas anuais de infecção por dengue (OOI et al., 2001; OOI; GOH; GUBLER, 2006) e aumentando o número de adultos suscetíveis a infecções (DJ; KUNO, G., 1997; OOI; GOH; CHEE WANG, 2003). Nas Américas no século XX verificou-se uma crescente pressão contra *Aedes aegypti*, começando com as campanhas em Cuba durante a guerra hispano-

americana, no Panamá durante a construção do Canal e no Brasil com a obra de Oswaldo Cruz e a estratégia de cidade chave da Fundação Rockefeller. Esses esforços culminaram na década de 50 com as campanhas de erradicação promovidas pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (STRODE, 1951). Possivelmente como resultado desses esforços, apenas um único vírus da dengue parece ter permanecido em circulação em meados do século XX (genótipo americano DENV-2). As campanhas de erradicação do *Aedes aegypti* foram abandonadas no início da década de 70 com a descontinuidade das ações de controle intensivo do vetor pelos países americanos (GUBLER DJ, 1997). Isso juntamente com o rápido crescimento da população, aumento da urbanização bem como com o aumento de circulação de pessoas nas últimas décadas levou ao reaparecimento do *Aedes aegypti* em todos os países onde havia sido erradicado (SCHATZMAYR, 2000).

A expressão clínica predominante nas Américas é a dengue clássica em adultos, enquanto no sudeste Asiático predomina a doença grave principalmente em crianças (HALSTEAD, 2006). Em populações de tamanho aproximadamente igual, as taxas de ataque de febre hemorrágica da dengue ou síndrome do choque da dengue são 18 vezes maiores no sudeste da Ásia do que nas Américas (HALSTEAD, 2006). Estes fatos podem ser explicados tendo não só em conta a epidemiologia neste dois continentes mas também o fato de que numa segunda infecção por dengue, a menor idade pode ser um fator de risco intrínseco para a permeabilidade vascular (GUZMÁN et al., 2002; HALSTEAD, 2019).

O aumento contínuo da dengue associado a falta de tratamento específico, a resultados limitados de estratégias de controle de vetores e a elevada carga social e econômica da doença, destacam a importância de uma vacina e de uma estratégia de vacinação adequada (TUISKUNEN BÄCK; LUNDKVIST, 2013b). Esta vacina foi licenciada em dezembro de 2015 e já foi aprovada pelas autoridades regulatórias em 20 países com dengue endêmica, na União Europeia e nos Estados Unidos (THOMAS; YOON, 2019). Em julho de 2016, a Organização Mundial da Saúde recomendou que os países considerassem a introdução da vacina da dengue em contextos geográficos onde os dados epidemiológicos indicassem uma alta carga da doença. No entanto, a implementação da vacinação em programas de saúde pública ocorreu apenas no Brasil (estado do Paraná) e nas Filipinas (THOMAS; YOON, 2019). De 2016 a 2018 a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA / PR) vacinou, numa iniciativa pioneira, mais de 300.000 pessoas gratuitamente em 30 municípios

altamente afetados pela dengue (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017). Em 2017, o fabricante da vacina anunciou, com base nos resultados de uma análise retrospectiva de dados de ensaios clínicos usando novos testes sorológicos, que a vacina poderia mimetizar parcialmente uma infecção primária, aumentando o risco de dengue grave durante uma infecção subsequente, semelhante ao risco observado em associação à segunda infecção natural por dengue (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a). Essa divulgação levou a uma mudança em 2018 na indicação da vacina, visando apenas indivíduos com infecção prévia por dengue, entre os quais a eficácia geral é de 76% (SRIDHAR et al., 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a).

Os programas de vacinação têm como desafio garantir uma elevada adesão para otimizar os seus benefícios para a saúde pública. Esse desafio é ainda maior na implantação de novas vacinas como a vacina da dengue. Dados os desafios crescentes na aceitação das vacinas, em 2012, o Grupo de Trabalho Consultivo Estratégico de Especialistas em Hesitação Vacinal (SAGE-WG) definiu uma matriz de determinantes de hesitação vacinal considerando características contextuais, influências individuais / de grupo e questões específicas da vacina / vacinação (MACDONALD et al., 2015). A exemplo, a implementação da vacina do papilomavírus humano (HPV) enfrentou dificuldades de adesão relativamente à população alvo, indicações, consciência da doença, confiança na vacina e desafios programáticos e sociais, que limitaram a cobertura vacinal (MENDES LOBÃO et al., 2018).

Assim é fundamental conhecer os fatores relacionados à aceitação e adesão das vacinas para melhorar a sua compreensão e abordagem de forma a se otimizar as estratégias de vacinação e aumentar as coberturas vacinais. Embora estudos anteriores sobre a potencial aceitação da vacina (BENOIT et al., 2013; HADISOEMARTO; CASTRO, 2013; HARAPAN et al., 2016; MCMAHON et al., 2019; OLSON et al., 2018; PANCHAPAKESAN et al., 2018; REYES et al., 2020; SUPADMI et al., 2020; VO; TRAN; VO, 2018; YEO; SHAFIE, 2018) tenham identificado interesse geral em uma vacina da dengue, desconhecemos qual será a real adesão da população perante a sua oferta. Além do mais a ausência de sistematização desses estudos de aceitação dificulta a compreensão dos fatores que estão associados a maior aceitação.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as CVs e cumprimento de EV oportuno para a vacina da dengue e fatores associados em Campanha de Vacinação no estado do Paraná, Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar através de revisão sistemática os fatores associados à aceitação da vacina da dengue;
2. Avaliar a CV em campanha de vacinação realizada no estado do Paraná, Brasil;
3. Avaliar o cumprimento de EV oportuno e fatores que lhe estão associados entre os indivíduos que tomaram a primeira dose do EV na 1ª fase da campanha.

4 METODOLOGIA

Como foram aplicados métodos distintos, para cada objetivo serão especificados os métodos utilizados.

4.1 FATORES ASSOCIADOS À ACEITAÇÃO DA VACINA DA DENGUE – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

4.1.1 Desenho do Estudo

Estudo de revisão sistemática da literatura.

4.1.2 Estratégia de Pesquisa

Para responder à questão da pesquisa: “Quais os fatores contextuais, individuais / de influência de grupo e relacionados à vacina / vacinação associados à aceitação da vacina da dengue?” foi utilizada a estratégia PECO - P (População de interesse): Indivíduos que estão tomando decisões relacionadas à vacinação para si próprios e/ou para os seus familiares; E (Exposição): Fatores contextuais, individuais/de influência de grupo e relacionados à vacina/vacinação que podem afetar a aceitação da vacina da dengue; C (Comparador): sem comparador; O (Outcome/Desfecho): aceitação da vacina da dengue.

Foi feita uma pesquisa de artigos em inglês, português e espanhol no Cinahl, Embase, Lilacs, Medline, Scielo e Web of Science. Os bancos de dados foram pesquisados desde a data de origem das bases até dia seis de fevereiro de 2021 com os seguintes termos de pesquisa: ("dengue vaccines" OR "dengue vaccine" OR "vaccines, Dengue") AND (uptake OR hesitanc* OR adherence OR decision* OR accept* OR refus* OR reject* OR behavi* OR barrier* OR choice* OR attitude*) para a Cinahl, Embase, medline e Web of Science; ("dengue vaccines" OR "dengue vaccine" OR "Vaccines, Dengue" OR "Vacunas contra el Dengue" OR "Vacinas contra Dengue" OR "Vacinas contra a Dengue" OR "Vacinas contra o Vírus da Dengue") AND (uptake OR hesitanc* OR hesitação OR vacila* OR adherence OR aderência OR cumplimiento OR decision* OR decisão OR decisión OR accept* OR aceitação OR aceptación OR refus* OR recusa OR rechazo OR reject* OR rejeição OR negación

OR behavi* OR comportamento OR comportamiento OR barrier* OR barreira* OR barrera* OR choice* OR escolha OR opción OR attitude* OR atitude OR actitud) para a Lilacs e Scielo.

4.1.3 Seleção de Estudos

Foram incluídos na revisão sistemática estudos observacionais primários quantitativos (estudos transversais, caso-controle e de coorte). Foram excluídos estudos qualitativos, revisões sistemáticas, literatura cinzenta e todos os estudos com desfecho não relacionado aos nossos objetivos.

Dois revisores independentes (CP e HB) selecionaram os estudos em duas etapas (títulos e resumos seguidos de textos completos) seguindo os critérios de seleção predefinidos. Na primeira etapa cada um dos dois revisores avaliou independentemente o título e o resumo de cada um dos artigos e classificou-os como “incluir”, “excluir” ou “duvidoso”. Essa triagem seguiu o método liberal - se um avaliador classificasse o artigo como “incluir” e o outro como “excluir”, a referência avançava automaticamente para a etapa seguinte, avaliação de texto completo para fins de elegibilidade. Em casos de divergência entre os dois revisores era realizada uma reunião de consenso e caso este não fosse possível a decisão era tomada por um terceiro revisor (KRL).

4.1.4 Extração de Dados

A extração de dados foi realizada de forma independente pelos dois revisores (CP e HB) por meio de um formulário padronizado. Para cada estudo, foram coletadas informações acerca da data de publicação do estudo, país, desenho do estudo, tratamento estatístico dos dados, número de participantes e suas características, nível de aceitação da vacina da dengue, fatores associados à aceitação da vacina da dengue, e limitações do estudo e inseridos em planilha Excel.

4.1.5 Avaliação de Qualidade ou Análise de Risco de Viés

Para avaliar a qualidade e a metodologia dos estudos foi utilizada a ferramenta *JBIC Critical Appraisal Tool for Cross Sectional Studies* (MOOLA et al., 2017) ou a *JBIC*

Critical Appraisal Tool for Prevalence Studies (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2016), de acordo com o fato de se tratar de um estudo analítico ou apenas descritivo, de forma independente pelos dois revisores (CP e HB). Dois estatísticos (AL e SS) analisaram os itens relacionados aos métodos estatísticos. Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão entre os dois revisores ou envolvendo um terceiro revisor (KRL), se necessário. A avaliação da qualidade dos estudos foi utilizada para fins descritivos e não como critério de exclusão.

4.1.6 Análise / Síntese

Para análise e síntese dos dados foi utilizada uma abordagem narrativa.

Os fatores associados à aceitação da vacina da dengue foram avaliados separadamente e categorizados de acordo com a matriz de determinantes da hesitação vacinal do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Hesitação Vacinal (SAGE-WG) (MACDONALD et al., 2015) em três categorias principais: I- fatores contextuais; II-fatores individuais/de influência de grupo; III- fatores relacionados à vacina/vacinação.

O relato desta revisão sistemática seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2021) e o protocolo de estudo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (What are the environmental, individual / group , and vaccine / vaccination factors associated with dengue vaccine acceptance ? CRD42021227917) (CLARA PRETO, HEITOR BONILHA, ANGELA LEGEY, SILVIA SHIMAKURA, DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO, MARCOS SIGNORELLI, 2021).

4.2 COBERTURA VACINAL E ADESÃO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL

4.2.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal descritivo sobre a campanha de vacinação da dengue no estado do Paraná, Brasil, realizada em 30 municípios selecionados a partir de critérios pré-definidos pela Secretaria de estado do Paraná (SESA / PR).

4.2.2 Período de Estudo

Considerando a aplicação de três doses com intervalo de 6 meses entre as doses, a campanha de vacinação foi desenvolvida em cinco fases: 1ª fase - de 13 de agosto a 24 de setembro de 2016; 2ª fase - de 1 de março a 7 de abril de 2017; 3ª fase - de 20 de setembro a 11 de novembro de 2017; 4ª fase - de 20 de março a 29 de junho de 2018; 5ª fase - de 5 de novembro a 20 de dezembro de 2018 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017). As orientações da SESA incluíram a possibilidade de início do EV na primeira (1ªcoorte) ou segunda fases (2ªcoorte).

4.2.3 Participantes

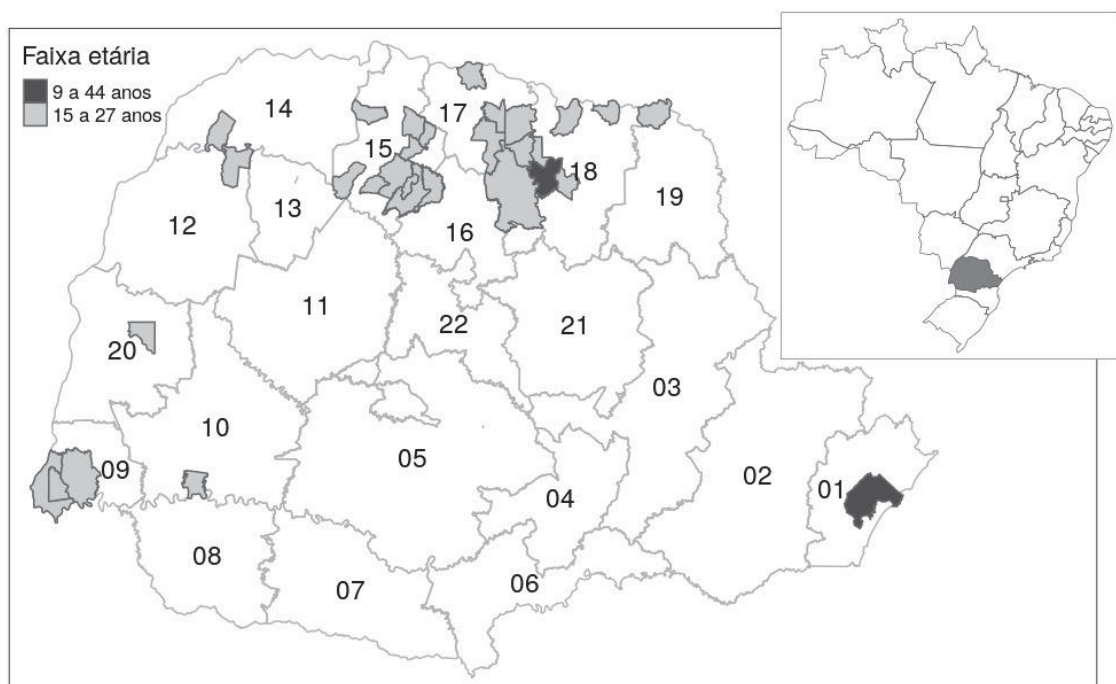
Vinte e oito municípios em nove regionais de saúde com taxas de incidência de dengue acima de 500 por 100.000 habitantes entre agosto de 2015 e julho de 2016 e com três ou mais epidemias no período de cinco anos antes do programa (de julho de 2011 a junho de 2016) tiveram indicação para vacinar a população de 15 a 27 anos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017). Foram também incluídos dois municípios pertencentes a duas regionais de saúde com taxas de incidência de dengue superior a 8.000 / 100.000 habitantes, de agosto de 2015 a julho de 2016, que tiveram indicação de vacinar em uma faixa etária mais extensa, dos nove aos 44 anos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017). A população-alvo totalizou 500.000 pessoas anos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017). A Figura 1 apresenta os municípios que participaram na campanha bem como a respectiva faixa etária indicada para vacinação. Os 30 municípios selecionados pertencem a dez regionais de saúde. Em 2010 o IDHM médio dos municípios selecionados foi de 0,77 com 24 municípios apresentando IDHM alto, cinco IDHM médio e um município muito alto. Dados de 2016 a 2017 apontam que a cobertura dos serviços de atenção básica é muito variável entre municípios sendo que 19 municípios apresentam coberturas superiores a 90% e dois municípios apresentam coberturas abaixo dos 50%. Onze municípios selecionados possuem uma população <10.000 habitantes, doze entre 10.000 e 49.999 habitantes e sete ≥50.000 habitantes, dos quais cinco apresentam mais de 100.000 habitantes.

Entre agosto de 2015 e julho de 2016, os municípios selecionados para a

campanha de vacinação foram responsáveis por 74,3% do total de casos da doença, 82,6% do total de casos graves e 82% do número de óbitos por dengue no estado anos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017).

A campanha de vacinação ocorreu não apenas em unidades de saúde, mas também em escolas, locais de trabalho, praças, igrejas, terminais de ônibus, supermercados e centros comerciais. Foi divulgada por diversos meios de comunicação (televisão, rádio, jornais, *outdoors*, brochuras, carros de som, entre outros) e reuniões comunitárias. Para auxiliar no cumprimento das três doses, foi utilizado um sistema de lembrete que informava as fases seguintes da campanha de vacinação por meio de mensagens telefônicas ou de *e-mail* (comunicação pessoal).

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS MUNICÍPIOS PARTICIPANTES NA CAMPANHA DE VACINAÇÃO DA DENGUE, DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA INDICADA PARA A VACINAÇÃO, PARANÁ, BRASIL.



FONTE: Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA / PR).

LEGENDA: 1- 1ª Regional de Saúde (Regional de Saúde - RS) Paranaguá; 2- 2ª RS Metropolitana; 3- 3ª RS Ponta Grossa; 4- 4ª RS Irati; 5- 5ª RS Guarapuava; 6- 6ª RS União da Vitória; 7- 7ª RS Pato Branco; 8- 8ª RS Francisco Beltrão; 9- 9ª RS Foz do Iguaçu; 10- 10ª RS Cascavel; 11- 11ª RS Campo Mourão; 12- 12ª RS Umuarama; 13- 13ª RS Cianorte; 14- 14ª RS Paranavaí; 15- 15ª RS Maringá; 16- 16ª RS Apucarana; 17- 17ª RS Londrina; 18- 18ª RS Cornélio Procópio; 19- 19ª RS Jacarezinho; 20- 20ª RS Toledo; 21- 21ª RS Telêmaco Borba; 22- 22ª RS Ivaiporã.

4.2.4 Variáveis e definições

As variáveis analisadas foram o número de indivíduos vacinados segundo o número de doses recebidas (uma dose, duas doses ou três doses), CV, PA e proporções de EV oportuno. As CVs e PA foram avaliados de acordo com sexo, faixa etária e porte do município. O cumprimento de EV oportuno foi definido como a aplicação de três doses da vacina em fases consecutivas do programa e com intervalo entre as doses maior ou igual a 160 dias.

As CVs para uma dose (CV_{1dose}), duas doses (CV_{2doses}) e três doses (CV_{3doses}) foram calculadas utilizando o número de indivíduos que receberam apenas uma, duas ou três doses, respectivamente, como numerador, e a população alvo como o denominador (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b). A CV para pelo menos uma ($CV_{\geq 1 dose}$) e pelo menos duas doses ($CV_{\geq 2 doses}$) foi calculada da seguinte forma:

$$CV_{\geq 1 dose} = \frac{\text{Nº de indivíduos com uma, duas ou três doses}}{\text{População alvo}} \times 100$$

$$CV_{\geq 2 doses} = \frac{\text{Nº de indivíduos com duas ou três doses}}{\text{População alvo}} \times 100$$

A PA da primeira para a terceira dose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b) foi estimada da seguinte forma:

$$PA = \frac{\text{Nº de indivíduos com } \geq 1 \text{ dose} - \text{Nº de indivíduos com 3 doses}}{\text{Nº de indivíduos com } \geq 1 \text{ dose}} \times 100$$

O cumprimento de EV oportuno foi definido como a aplicação de três doses da vacina em fases consecutivas do programa e com intervalo entre as doses maior ou igual a 160 dias. A proporção de cumprimento de EV oportuno foi calculada para indivíduos que iniciaram a vacinação na primeira fase ($EVop_{1^{a}fase}$), a segunda fase ($EVop_{2^{a} fase}$) e para todos os indivíduos que iniciaram a vacinação ($EVoport_{total}$) da seguinte forma:

$$EVop_{1^{a}fase} = \frac{\text{Nº de indivíduos com EVop e que iniciaram vacinação na } 1^{a}fase}{\text{Nº de indivíduos iniciaram vacinação na } 1^{a}fase} \times 100$$

$$EVop_{2^{afase}} = \frac{N^o \text{ de indivíduos com EVop e que iniciaram vacinação na } 2^{afase}}{N^o \text{ de indivíduos iniciaram vacinação na } 2^{afase}} \times 100$$

$$EVop_{Total} = \frac{N^o \text{ de indivíduos com EVop}}{N^o \text{ de indivíduos iniciaram vacinação}} \times 100$$

Dada a extensão das fases da campanha por alguns municípios, considerou-se uma margem de 30 dias antes e depois do período oficial de cada fase com pertencente à própria fase.

4.2.5 Fontes de Dados

Os dados sobre as doses administradas segundo sexo, faixa etária e município, bem como as datas de aplicação, foram obtidos do cadastro vacinal nominal desenvolvido para o registro desta campanha e disponibilizado pela SESA / PR, com correção das duplicatas de registro. Os dados populacionais por faixa etária, sexo e município foram os mesmos utilizados pela SESA / PR para definir a população alvo da campanha de vacinação. Estes foram calculados multiplicando-se o percentual da população por idade e sexo, para cada município, obtido através da estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2012, pela população total, estimada pelo Tribunal de Contas da União (TCU) para o ano de 2015.

Os municípios foram agrupados por porte populacional de acordo com a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): <10.000 habitantes (inclui as classes 1 e 2); de 10.000 a 49.999 habitantes (inclui as classes 3 e 4); ≥ 50.000 habitantes (inclui as classes 5, 6 e 7). Para a análise da CV de acordo com o porte do município, foi considerada apenas a faixa etária de 15 a 27 anos, pois a vacinação foi indicada nesta faixa etária para todos os municípios participantes na campanha.

4.2.6 Análise dos dados

Os dados foram tabulados e analisados no programa Microsoft Excel (Microsoft Office 365). As variáveis foram apresentadas em número absoluto e percentual de acordo com a idade, sexo e município. Para verificar a existência de correlação entre a CV e o tamanho da população (log) dos municípios, calculou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Para comparar a CV, PA e cumprimento de EV oportuno entre faixas etárias, sexo e municípios agrupados por tamanho da população, foram calculados intervalos de confiança de 95% (IC95%) e utilizado o teste χ^2 . Valores de p bilateral $<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.3 FATORES ASSOCIADOS AO CUMPRIMENTO DE ESQUEMA VACINAL EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL

4.3.1 Desenho do Estudo

Estudo de coorte com indivíduos que participaram na campanha de vacinação da dengue no estado do Paraná, Brasil, realizada em 30 municípios selecionados a partir de critérios pré-definidos pela SESA / PR.

4.3.2 Período de Estudo

Considerando a aplicação de três doses com intervalo de 6 meses entre as doses, a campanha de vacinação foi desenvolvida em cinco fases: 1ª fase - de 13 de agosto a 24 de setembro de 2016; 2ª fase - de 1 de março a 7 de abril de 2017; 3ª fase - de 20 de setembro a 11 de novembro de 2017; 4ª fase - de 20 de março a 29 de junho de 2018; 5ª fase - de 5 de novembro a 20 de dezembro de 2018 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017). A SESA definiu a possibilidade de início do esquema de vacinação na primeira (1ª coorte) ou segunda fase da campanha (2ª coorte) (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017). Para auxiliar no cumprimento das três doses, foi utilizado um sistema de lembrete que informava as fases seguintes da campanha de vacinação por meio de mensagens telefônicas ou de e-mail (PRETO et al., 2021).

Este estudo ocorreu desde o início da campanha (13-08-2016) até ao final da terceira fase da campanha acrescida de um mês (11-12-2017), correspondendo ao período potencial de vacinação oportuna da 1ªcoorte.

4.3.3 Participantes

População vacinada para vacina da dengue, residente nos 30 municípios que integraram a campanha, nas faixas etárias indicadas, que iniciou vacinação na primeira fase da campanha (1ªcoorte). Os municípios com taxas de incidência de dengue acima de 500 por 100.000 habitantes entre agosto de 2015 e julho de 2016 e com três ou mais epidemias nos 5 anos prévios à campanha de vacinação (de julho de 2011 a junho de 2016) tiveram indicação para vacinar a população na faixa etária dos 15 aos 27 anos (28 municípios) e os municípios com taxas de incidência de dengue superior a 8.000/ 100.000 habitantes tiveram indicação de vacinar em uma faixa etária mais extensa, dos nove aos 44 anos (dois municípios (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2017)).

Limitou-se o estudo aos indivíduos da primeira coorte da campanha de forma a diminuir os fatores confundidores. Em novembro de 2017 o laboratório produtor da vacina da dengue divulgou um estudo que indicava a possibilidade de aumento do risco de dengue grave e hospitalizações em indivíduos vacinados soronegativos (SRIDHAR et al., 2018). Como a divulgação ocorreu no intervalo entre a terceira e a quarta fases da campanha de vacinação os indivíduos que iniciaram a vacinação na primeira fase tiveram oportunidade de completar o EV antes dessa notícia, diferente dos que iniciaram na segunda fase (2ªcoorte).

4.3.4 Variáveis e definições

As variáveis de exposição analisadas foram sexo, idade e cobertura da atenção básica (CobAB). A CobAB é um indicador utilizado pelo ministério da saúde do Brasil para o monitoramento do acesso aos serviços públicos de atenção básica, e é estimado pelo percentual da população coberta por equipes da Estratégia Saúde da Família e por equipes de Atenção Básica em relação à estimativa populacional. Foram definidas como possíveis covariáveis relativas ao contexto dos municípios a taxa incidência de dengue por 100.000 habitantes nos oito anos prévios à campanha de

vacinação, a proporção de população urbana, o porte do município e o nível socioeconômico definido pelo indicador Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Estabeleceu-se como variável de desfecho o cumprimento de EV oportuno definida pelo recebimento de três doses da vacina em fases consecutivas da campanha e com intervalo entre as doses maior ou igual a 160 dias. Dada a extensão das fases da campanha por alguns municípios, considerou-se uma margem de 30 dias antes e depois do período oficial de cada fase com pertencente à própria fase.

4.3.5 Fontes de dados

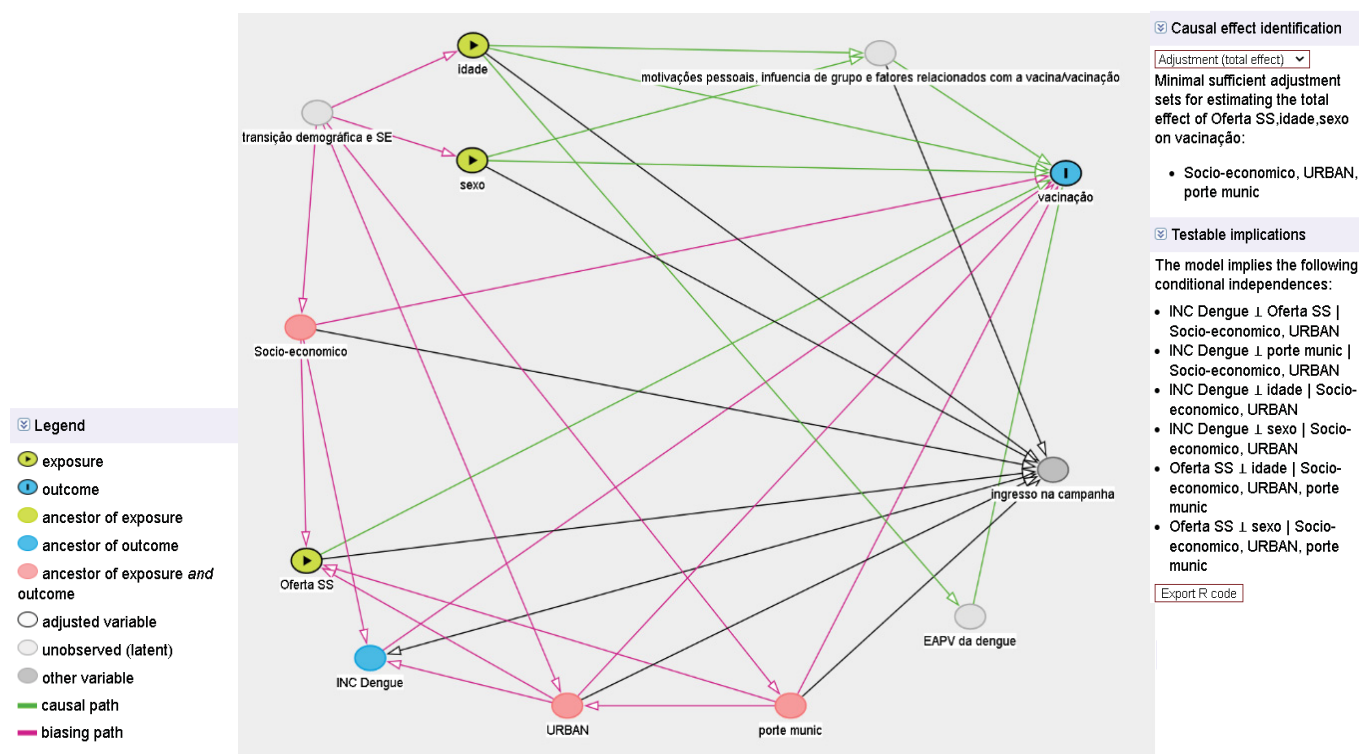
Os dados sobre as doses administradas segundo sexo, idade e município, bem como as datas de aplicação, foram obtidos do cadastro vacinal nominal disponibilizado pela SESA / PR e acerca da CobAB por município através do e-gestor - Sistema de Informação da Atenção Básica (SISAB), no período de agosto de 2016 a junho de 2018. Os dados das covariáveis de contexto dos municípios tiveram como fontes o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a estimativa do Tribunal de Contas da União para o ano de 2015 e o Atlas para o desenvolvimento humano no Brasil em 2010 do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD).

4.3.6 Análise dos dados

Os dados foram tabulados e analisados no programa Microsoft Excel e no Software de Estatística Stata®. Para análise descritiva foi calculada a proporção de cumprimento de EV oportuno por sexo, faixa etária e faixa de CobAB.

Para explicitação do papel das variáveis no quadro conceitual da questão da pesquisa e definição das variáveis a incluir no modelo de análise ajustada foi aplicado o gráfico acíclico direccionado (DAG) (TEXTOR et al., 2016). Na elaboração do gráfico foram acrescentadas variáveis não medidas, mas que podem ter influência sobre o desfecho, incluindo: ingresso na campanha; transição demográfica e socioeconômica; motivações pessoais, influência de grupo, fatores relacionados com a vacina/vacinação; e efeitos adversos pós vacina (Figura 2).

FIGURA 2 - GRÁFICO ACICLICO DIRECIONADO DO ESTUDO



FONTE: O autor (2021)

LEGENDA: EAPV – Efeitos adversos pós-vacina; INC – Incidência; Munic – município; SE – socioeconômica; SS – Serviços de Saúde; URBAN – urbanização.

Foi considerada a agregação por município para se poder avaliar variáveis tanto individuais quanto contextuais em análise multinível. Foram testadas as implicações de independência necessárias para aceitar o modelo do gráfico elaborado utilizando a regressão de Poisson, regressão linear ou regressão logística, dependendo da natureza das variáveis. Nenhuma relação de dependência foi identificada permitindo assim a definição do conjunto mínimo de covariáveis para análise ajustada (nível socioeconômico; proporção de população urbana/município e porte município) (TEXTOR et al., 2016). Uma vez que o DAG sugere que o ingresso à campanha poderia induzir um viés de seleção levando a um viés de colisão, foi feita análise com ponderação das observações segundo a proporção de indivíduos que iniciaram vacinação por sexo e faixa etária em cada município em relação à população alvo, através da ponderação pelo inverso da probabilidade de ingresso na campanha. Assim a análise ponderada, ao mitigar o viés de colisão, nos permite identificar os determinantes causais de não cumprimento de EV adequado, enquanto a não ponderada nos permite identificar os preditores de não cumprimento de EV oportuno nos que iniciaram vacinação.

As variáveis de contexto do município (CobAB, IDHM, número de habitantes, percentagem de população urbana e a incidência de dengue) foram padronizadas através da sua divisão pelo respetivo desvio padrão. Para avaliar a associação entre sexo, faixa etária, CobAB, covariáveis e não cumprimento de EV oportuno, foram aplicados modelos de regressão logística univariável e ajustada multinível. Foi analisada a linearidade da associação entre as variáveis de exposição e a variável de desfecho e quando não verificada, a relação foi explorada através de transformações da variável por meio de funções poliméricas.

Em todos os testes de hipóteses foi considerado um nível de significância de $\alpha \leq 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná sob o parecer nº 2.308.662 (Anexo 1).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a sua discussão serão apresentados sob a forma artigos.

5.1 FATORES ASSOCIADOS À ACEITAÇÃO DA VACINA DA DENGUE – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Fatores associados à aceitação da vacina da dengue – revisão sistemática da literatura

Clara Preto; Heitor Bonilha; Marcos Signorelli; Silvia Emiko Shimakura; Ângela Legey; Denise Siqueira de Carvalho; Karin Regina Luhm

Resumo

Identificar e compreender os fatores que afetam a aceitação das vacinas pode fornecer informações essenciais para otimização das estratégias de vacinação e aumento da adesão, principalmente em relação a novas vacinas. Esta revisão sistemática teve como objetivo identificar fatores associados à aceitação da vacina da dengue. Foram incluídos estudos observacionais primários quantitativos e excluída literatura cinzenta e estudos com desfecho não relacionado aos nossos objetivos. Foram pesquisados artigos nas bases Cinhal, Embase, Lilacs, Medline, Scielo e Web of Science, sendo a última pesquisa efetuada a seis de fevereiro de 2021. Para avaliar a qualidade e metodologia dos estudos foi aplicada a ferramenta *JBI Critical Appraisal Tool*. Utilizou-se uma abordagem narrativa para análise e síntese dos dados. Foram incluídos na revisão dez artigos, publicados entre 2013 e 2020, totalizando 6211 participantes. A taxa de aceitação da vacina foi bastante heterogênea, variando de 21% a 100%. Constatou-se que boa atitude perante a vacinação em geral e eficácia e segurança vacinal estão associados a maiores níveis de aceitação. A relação entre a aceitação e outros fatores como nível socioeconômico, escolaridade, conhecimento acerca de dengue, práticas preventivas contra a dengue e experiência com a dengue foi controversa. Esta revisão apresenta algumas limitações tais como a heterogeneidade quanto à qualidade dos estudos incluídos, tipo de participantes, tamanho e tipo da amostra e instrumentos de avaliação utilizados. A preponderância da boa atitude perante a vacinação e características da vacina como fatores influenciadores da aceitação alerta-nos para a importância primordial do investimento na disseminação de informação científica acerca da relação risco-benefício da vacinação e desmitificação de crenças. Assim, será possível melhorar a confiança na vacinação para a diminuição da hesitação vacinal. Esta revisão foi registrada na plataforma PROSPERO: “What are the environmental, individual/group, and vaccine/vaccination factors associated with dengue vaccine acceptance?” (CRD42021227917) e não recebeu qualquer financiamento.

Palavras-chave: Aceitação da vacina; Revisão sistemática; Vacina contra a dengue.

Abstract

Identifying and understanding the factors that affect vaccine acceptance can provide essential information for optimizing vaccination strategies and increasing adherence, especially about new vaccines. This systematic review aimed to identify factors associated with dengue vaccine acceptance. Quantitative primary observational studies were included, and gray literature and studies with outcomes unrelated to our objectives were excluded. Articles were searched in the Cinhal, Embase, Lilacs, Medline, Scielo, and Web of Science databases, and the last research was carried out on February 6, 2021. To assess the quality and methodology of the studies, the JBI Critical Appraisal Tool was applied. A narrative approach was used for data analysis and synthesis. Ten articles published between 2013 and 2020 were included in the review, totaling 6211 participants. The vaccine acceptance rate was quite heterogeneous, ranging from 21% to 100%. It was found that a good attitude towards vaccination in general and vaccine efficacy and safety are associated with higher acceptance levels. The relationship between acceptance and other factors such as socioeconomic status, education, dengue knowledge, preventive practices against dengue, and experience with dengue was controversial. This review has some limitations, such as heterogeneity regarding the quality of the included studies, type of participants, sample size and type, and assessment instruments used. The preponderance of a good attitude towards vaccination and vaccine characteristics as factors influencing acceptance alerts us to the primordial importance of scientific information dissemination about the vaccination risk-benefit and demystifying beliefs. Thus, it will be possible to improve vaccination confidence to reduce vaccine hesitation. This review was recorded on the PROSPERO platform: "What are the environmental, individual/group, and vaccine/vaccination factors associated with dengue vaccine acceptance?" (CRD42021227917) and has not received any funding.

Keywords: Vaccine acceptance; Systematic review; Dengue vaccine

Introdução

A dengue é uma das infecções transmitidas por vetores mais frequente sendo responsável por significativo ônus social e econômico [1]. A incidência global de dengue aumentou 30 vezes nas cinco últimas décadas [2]. De acordo com estimativas recentes, ocorrem 390 milhões de infecções por dengue anualmente [3], e cerca de 50% da população mundial vive em áreas de risco da doença [4]. As áreas mais severamente afetadas são as regiões das Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental [5]. Os custos mundiais relacionados à morbimortalidade da dengue são de aproximadamente US \$ 8,9 bilhões anuais [6].

O aumento contínuo da dengue associado a falta de tratamento específico, a resultados limitados de estratégias de controle de vetores e a elevada carga social e

econômica da doença, destacam a importância de uma vacina e de uma estratégia de vacinação adequada [7]. A única vacina da dengue disponível, Dengvaxia®, vacina tetravalente recombinante viva atenuada [8], apresenta uma eficácia de 65% [9]. Foi licenciada em dezembro de 2015 e já foi aprovada pelas autoridades regulatórias em 20 países com dengue endêmica, na União Europeia e nos Estados Unidos [8]. A vacina está indicada para indivíduos de nove a 45 anos de idade, com pelo menos uma infecção documentada de dengue, em um esquema de três doses com intervalo de 6 meses entre as administrações [5].

Os programas de vacinação têm como desafio garantir uma elevada adesão para otimizar os seus benefícios para a saúde pública. Este desafio é ainda maior na implantação de novas vacinas como a vacina da dengue. A exemplo, a implementação da vacina do *papilomavírus humano* (HPV) enfrentou dificuldades de adesão relativamente à população alvo, indicações, consciência da doença, confiança na vacina e desafios programáticos e sociais, que limitaram a cobertura vacinal [10]. A ausência de avaliação econômica e de estudos de aceitação pública da vacina da dengue podem gerar incertezas na escolha das melhores estratégias de vacinação [11]. Assim, identificar e compreender os fatores que afetam a aceitação da vacina da dengue pode fornecer informações essenciais aos formuladores de políticas para otimizarem as estratégias de vacinação da dengue e maximizarem os recursos.

Embora existam poucos estudos sobre os fatores que afetam a aceitação da vacina da dengue, estes têm aumentado nos últimos anos e os seus resultados muitas vezes são conflitantes. Desse modo, e dada a ausência de uma revisão recente da literatura ao nosso conhecimento, pretendemos, com este estudo de revisão sistemática, identificar fatores contextuais, individuais/de influência de grupo e relacionados à vacina/vacinação associados à aceitação da vacina da dengue.

Metodologia

O relato desta revisão sistemática seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [12] e o protocolo de estudo foi registrado na plataforma International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42021227917) (PROSPERO) (What are the environmental, individual / group , and vaccine / vaccination factors associated with dengue vaccine acceptance ? CRD42021227917) [13].

Estratégia de pesquisa

Para responder à questão da pesquisa: “Quais os fatores contextuais, individuais/de influência de grupo e relacionados à vacina/vacinação associados à aceitação da vacina da dengue?” foi utilizada a estratégia PECO - P (População de interesse): Indivíduos que estão tomando decisões relacionadas à vacinação para si próprios e/ou para os seus familiares; E (Exposição): Fatores contextuais, individuais/de influência de grupo e relacionados à vacina/vacinação que podem afetar a aceitação da vacina da dengue; C (Comparador): sem comparador; O (Outcome/Desfecho): aceitação da vacina da dengue.

Foi feita uma pesquisa de artigos em inglês, português e espanhol no CINAHL, Embase, LILACS, Medline, SciELO, Scopus e Web of Science. Os bancos de dados foram pesquisados desde a data de origem das bases até 6 de fevereiro de 2021 com os seguintes termos de pesquisa: ("dengue vaccines" OR "dengue vaccine" OR "vaccines, Dengue") AND (uptake OR hesitanc* OR adherence OR decision* OR accept* OR refus* OR reject* OR behavi* OR barrier* OR choice* OR attitude*) para as bases Cinahl, Embase, medline e Web of Science; ("dengue vaccines" OR "dengue vaccine" OR "Vaccines, Dengue" OR "Vacunas contra el Dengue" OR "Vacinas contra Dengue" OR "Vacinas contra a Dengue" OR "Vacinas contra o Vírus da Dengue") AND (uptake OR hesitanc* OR hesitação OR vacila* OR adherence OR aderência OR cumplimiento OR decision* OR decisão OR decisión OR accept* OR aceitação OR aceptación OR refus* OR recusa OR rechazo OR reject* OR rejeição OR negación OR behavi* OR comportamento OR comportamiento OR barrier* OR barreira* OR barrera* OR choice* OR escolha OR opción OR attitude* OR atitude OR actitud) para a Lilacs e Scielo.

Seleção de estudos

Foram incluídos na revisão sistemática estudos observacionais primários quantitativos (estudos transversais, caso-controle e de coorte). Foram excluídos estudos qualitativos, revisões sistemáticas, literatura cinzenta e estudos com desfecho não relacionado aos nossos objetivos.

Dois revisores independentes (CP e HB) selecionaram os estudos em duas etapas (títulos e resumos seguidos de textos completos) seguindo os critérios de seleção predefinidos. Na primeira etapa cada um dos dois revisores avaliou independentemente o título e o resumo de cada um dos artigos e classificou-os como

“incluir”, “excluir” ou “duvidoso”. Nessa triagem foi feita uma triagem utilizando o método liberal - se um avaliador classificasse o artigo como “incluir” e o outro como “excluir”, a referência avançava automaticamente para a próxima etapa, avaliação de texto completo para fins de elegibilidade. Em casos de divergência entre os dois revisores era realizada uma reunião de consenso e caso este não fosse possível a decisão era tomada por um terceiro revisor (KRL).

Extração de dados

A extração de dados foi realizada de forma independente pelos dois revisores (CP e HB) por meio de um formulário padronizado. Para cada estudo, foram coletadas informações acerca da data de publicação do estudo, país, desenho do estudo, tratamento estatístico dos dados, número de participantes e suas características, nível de aceitação da vacina da dengue, fatores associados à aceitação da vacina da dengue, e limitações do estudo e inseridos em planilha Excel.

Avaliação de qualidade ou análise de risco de viés

Para avaliar a qualidade e a metodologia dos estudos foi utilizada a ferramenta *JBI Critical Appraisal Tool for analytical Cross Sectional Studies* [14]] ou a *JBI Critical Appraisal Tool for Prevalence Studies* [15], de acordo com o fato de se tratar de um estudo transversal analítico ou apenas descritivo, de forma independente pelos dois revisores (CP e HB). Dois estatísticos (AL e SS) analisaram os itens relacionados aos métodos estatísticos. Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão entre os dois revisores ou envolvendo um terceiro revisor (KL), se necessário. A avaliação da qualidade dos estudos foi utilizada para fins descritivos e não como critério de exclusão.

Análise / Síntese

Para análise e síntese dos dados foi utilizada uma abordagem narrativa. Os fatores associados à aceitação da vacina da dengue foram avaliados separadamente e categorizados de acordo com a matriz de determinantes da hesitação vacinal do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Hesitação Vacinal (SAGE-WG) em três categorias principais: I-fatores contextuais; II-fatores individuais/de influência de grupo; III- fatores relacionados à vacina/vacinação[16].

Resultados

A estratégia de busca nas bases identificou um total de 635 publicações, das quais 241 foram excluídas por se tratarem de duplicatas.

Após avaliação de título e resumo resultaram 13 artigos para revisão de texto completo. Destes, dez preencheram os critérios de inclusão. O fluxograma completo do processo de seleção é apresentado na Figura 1.

Características dos estudos

Todos os estudos usaram desenhos transversais sendo que dois [17,18] somente descreveram as proporções de aceitação e oito [19–26] incluíram análise estatística.

O quadro 1 descreve as principais características dos estudos incluídos. Os estudos ocorreram de 2013 a 2020. O tamanho da amostra variou entre 202 a 1.055 participantes, com uma mediana de 573. A técnica de amostragem utilizada para a maioria dos estudos foi não probabilística. Foram realizados em nove países, cinco estudos no continente asiático e quatro no continente americano. Todos ocorreram em países endêmicos para a dengue exceto um [24] que ocorreu nos Estados Unidos em viajantes para países endêmicos. A Indonésia foi palco de três estudos [19,20,25]. Os estudos foram bastante heterogêneos em relação aos participantes incluindo a população geral, chefes de família ou cônjuge, pacientes de clínicas, profissionais de saúde, funcionários do governo e viajantes. O desfecho (aceitação da vacina da dengue) foi avaliado para o próprio indivíduo em dois estudos [21,24], para os seus filhos em três estudos [19,20,22] e para ambos em três estudos [17,18,23]. Em dois estudos não está claro a quem se refere a aceitação [25,26].

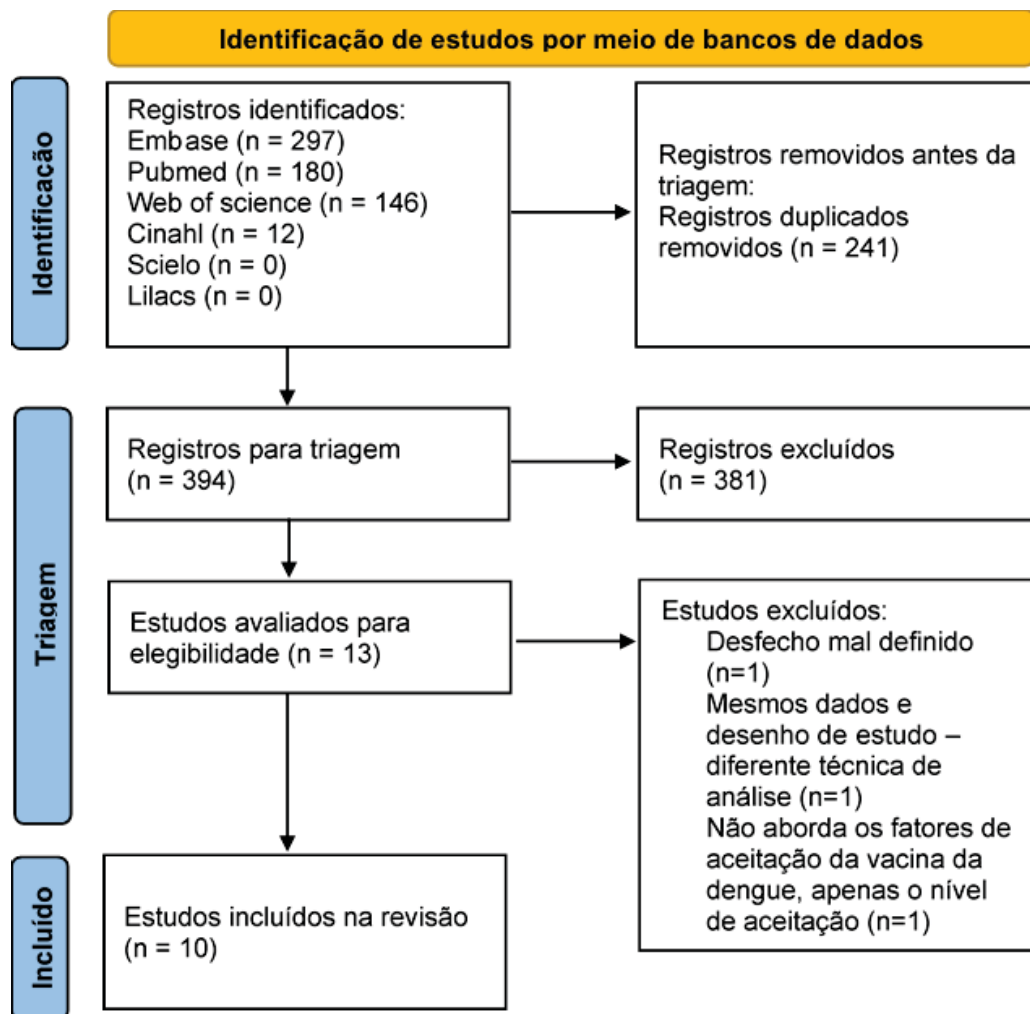


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática
Fonte: O autor (2021)

Quadro 1: Características dos estudos e nível de aceitação da vacina

Primeiro autor	Ano	Participantes	Amostra	Localização	Questão principal	Características da vacina	Nível de aceitação
Quang[17]	2018	Transeuntes regulares nas principais avenidas, parques, mercados e cafés. Os participantes tinham pelo menos 18 anos, declaravam ter renda, não apresentavam sintomas específicos ou diagnóstico de dengue, tinham nacionalidade vietnamita e eram capazes de se comunicar com fluência.	1055, amostra não probabilística	Províncias do sul no Vietnã, Vietnã	• Você tomaria uma vacina da dengue ou vacinaria os seus filhos? • Quais os fatores que influenciariam a sua decisão de aceitação da vacinação?	• 100% seguro e eficaz • Injeção de dose única	• 82,46%
McMahon[18]	2019	Pacientes, profissionais de saúde e funcionários do governo das clínicas de saúde participantes	573, amostra não probabilística para funcionários de governo, amostra probabilística para restantes participantes	Colômbia Venezuela	• Você tomaria uma vacina da dengue? • Você vacinaria o seu (s) filho (s) com a vacina da dengue? • Você seria vacinado se tivesse que receber múltiplas doses? • Você seria vacinado se a proteção contra a doença durasse menos de dois anos? • Você estaria disposto a pagar pela vacina da dengue?	X	• Para o próprio: Colômbia: 88,0 a 98,2% ; Venezuela: 83,3 a 94,3% • Para os seus filhos: Colômbia: 82,5 a 96,4%; Venezuela: 94,4 a 100%
Hadisoemarto,[19]	2013	Chefe de família ou seu cônjuge	500, amostra não probabilística	Bandung, Indonésia	• Você vacinaria o seu (s) filho (s) com a vacina da dengue? • Classifique quatro características da vacina de acordo com sua importância relativa.	• 100% segura e eficaz contra a dengue • Aplicação de dose única	• 94,2%
Harapan[20]	2016	Habitantes saudáveis	652, não descrita forma de amostragem	Aceh, Indonésia	• Você vacinaria o seu (s) filho (s) com a vacina da dengue? • Mencione três características importantes da vacina da dengue que seriam os principais motivos para sua aceitação.	• Segura e eficaz contra a dengue	• 77,3%
Panchapakesa[21]	2018	Singapurenses ou residentes permanentes em Singapura	1000, amostra probabilística	Singapura	• Qual é a probabilidade de você ser vacinado contra a dengue no próximo ano?	X	• 21,0% provavelmente ou definitivamente se vacinaria • Indecisos 49,5%
Reyes[22]	2020	Cuidadores primários com criança (s) com idade(s) entre 9	202, amostra não probabilística	Barangay altamente urbanizado, Filipinas	• Você estaria disposto a se beneficiar de uma vacina gratuita da	X	• 95,54%

		e 14 anos, residentes atuais Foram excluídos os cuidadores primários cujos filhos já haviam sido vacinados para a Dengue			dengue para seus filhos?		
Yeo[23]	2018	Malaio adultos que residem em Penang há mais de 5 anos	400, amostra não probabilística	Penang, Malásia	• Você concorda em ser vacinado com a vacina da dengue hipoteticamente ideal? • Você concorda em vacinar os seus filhos com a vacina da dengue hipoteticamente ideal?	• 100% segura e eficaz contra a dengue	• Para o próprio: 88,4% • Para os seus filhos: 93,6%
Benoit[24]	2013	Viajantes das clínicas do viajante com idade ≥ 2 anos, que já haviam visitado uma área endêmica de dengue por ≥ 2 semanas e com planos de viagens ≥ 2 semanas para áreas endêmicas de dengue	427, amostra não probabilística	Boston, EUA	• Se uma vacina da dengue estivesse disponível com as seguintes características, você estaria interessado em recebê-la?	Quatro cenários: • 1: 75% de eficácia com 1:200.000 de efeitos adversos graves • 2: 75% de eficácia com 1:5 de efeitos adversos ligeiros • 3: 90% de eficácia com 1:200.000 de efeitos adversos graves • 4: 90% de eficácia com 1:5 de efeitos adversos ligeiros • Injeção	1: 54,1% 2: 85,5% 3: 69,3% 4: 95,3%
Supadmi[25]	2020	Um paciente ou familiar de um paciente no local da pesquisa (centro de atenção primária) com idade entre 18 e 60 anos, com habilidades adequadas de leitura, escrita e disposta a preencher o questionário	838, amostra não probabilística	Yogyakarta e Jacarta, Indonésia	Não está claro.	X	• Boa aceitação da vacina: 68-81%.
Olson [26]	2018	Famílias com crianças de 6 semanas a 17 anos de idade em comunidades rurais	564, amostra probabilística	Planícies costeiras da Guatemala, Guatemala	• Se houvesse uma vacina gratuita que protegesse duas em cada quatro pessoas com dengue, você vacinaria os seus filhos? • Se houvesse uma vacina gratuita que protegesse três em cada quatro pessoas com dengue, você vacinaria os seus filhos?	• 50% eficácia • 75% eficácia	Para todos os arbovírus • 50% eficácia -> 75% • 75% eficácia -> 88%

Fonte: O autor (2021)

Risco de viés

O quadro 2 apresenta a avaliação da qualidade e metodologia dos estudos, respondendo às oito questões do *JBICritical Appraisal Tool for Analytical Cross Sectional Studies* [14] (oito estudos) e às nove questões do *JBICritical Appraisal Tool for Prevalence Studies* [15] (dois estudos).

Quadro 2: Avaliação da qualidade e metodologia dos estudos através da *JBICritical Appraisal Tool* para estudos de prevalência e estudos transversais analíticos

JBICritical para estudos transversais analíticos									
Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	
Hadisoemarto,[19]	S	S	S	NA	S	S	S	S	
Harapan[20]	N	S	S	NA	S	S	N	U	
Panchapakesa[21]	S	N	S	NA	S	S	S	S	
Reyes[22]	S	S	S	NA	S	S	S	S	
Yeo[23]	S	S	S	NA	S	N	S	N	
Benoit[24]	S	S	S	NA	S	N	S	U	
Supadmi[25]	S	S	S	NA	S	N	U	N	
Olson [26]	S	N	S	NA	N	S	S	S	
JBICritical para estudos de prevalência									
Estudo	Q1*	Q2*	Q3*	Q4*	Q5*	Q6*	Q7*	Q8*	Q9*
Quang[17]	N	N	S	S	NA	NA	S	N	S
McMahon[18]	N	N	N	S	S	NA	U	N	U

Fonte: O autor (2021)

Legenda: N – Não; NA – Não se aplica; S – Sim; U – Não está claro

Relativamente aos estudos transversais analíticos, a maioria definiu adequadamente os critérios de inclusão dos indivíduos na amostra (Q1 – 7 de 8 estudos) e descreveu em detalhe os participantes e locais de estudo (Q2 – 6 de 8 estudos). Todos os estudos avaliados mediram a exposição de forma válida e confiável (Q3) e seis mediram os resultados de maneira adequada (Q7). A maioria dos estudos identificou os fatores de confusão (Q5 – 7 de 8 estudos) e relatou estratégias para lidar com os mesmos (Q6 – 5 de 8 estudos). Apenas metade dos estudos apresentaram claramente uma análise estatística adequada (Q8). A Q4, que avalia a utilização de critérios objetivos e padronizados para a medição da condição, não pôde ser avaliada devido aos participantes não serem incluídos nos estudos com base numa condição específica.

Relativamente aos estudos descritivos a amostra não era representativa da população e não foi selecionada de forma adequada em nenhum dos estudos (Q1* e Q2*), sendo que o seu tamanho foi adequado apenas em um dos estudos (Q3*). Os dois estudos descreveram em detalhe os participantes e locais de estudo (Q4*) mas

apenas um mediu claramente a exposição de forma válida e confiável (Q7*). Nenhum dos estudos apresentou análise estatística adequada uma vez que não apresentaram os intervalos de confiança (Q8*). A taxa de resposta para a mostra geral foi alta nos dois estudos (Q9*) e para os subgrupos da mostra no estudo que apresenta subgrupos (Q5*). A Q6* é equivalente à Q4 para estudos transversais analíticos não podendo também ser avaliada devido aos participantes não serem incluídos nos estudos com base numa condição específica.

Aceitação da vacina da dengue

A proporção de aceitação da vacina da dengue variou entre 21% e 100%, com diferenças nas proporções segundo eficácia, risco de efeitos adversos graves, entre outros. Para o próprio indivíduo a aceitação variou entre 21% e 98% e para os filhos entre 77% e 100%. O estudo que relatou a aceitação de 21% [21], apresentou uma porcentagem de indecisos alta (49,5%). (Quadro 1)

Fatores associados à aceitação da vacina da dengue

O quadro 3 apresenta os fatores avaliados pelos estudos e sua associação à aceitação da vacina. Oito estudos [19–26] avaliaram a aceitação da vacina segundo fatores de contexto e fatores individuais/ de influência de grupo. Sete estudos avaliaram a aceitação segundo fatores relacionados à vacina/vacinação [17–21,24,26].

I. Fatores contextuais

Nenhum estudo encontrou associação entre aceitação da vacina da dengue e sexo, estado civil e situação de emprego.

Dos seis estudos que avaliaram a influência da idade na aceitação da vacina, cinco [19–21,23–25] não encontraram qualquer associação e um relatou uma associação negativa para pais acima de 44 anos [22].

Cinco estudos avaliaram a relação entre o nível de escolaridade e a aceitação da vacina da dengue [19–21,23,25] sendo que somente um [19] relatou uma associação entre as variáveis, verificando-se que indivíduos com ensino médio completo apresentaram menor probabilidade de aceitar a vacina quando comparados a níveis inferiores de educação. Essa associação não foi observada para níveis superiores.

Quatro estudos avaliaram a relação entre o nível socioeconômico e/ou renda familiar mensal [19,20,23,25] e a aceitação da vacina sendo encontradas associações positivas para nível socioeconômico intermediário (4º quintile) [20] e maior renda familiar [20,25].

Dos quatro estudos que avaliaram a relação entre a ocupação e a aceitação da vacina, um [24] constatou maior aceitação por parte de viajantes em negócios comparativamente a turistas, outro [20] verificou uma menor aceitação por parte de trabalhadores de empresas privadas comparativamente a agricultores e dois [23,25] não identificaram relação entre as variáveis.

Relativamente à nacionalidade/região de origem, um estudo nos Estados Unidos em viajantes para regiões endêmicas [24] constatou maior probabilidade de aceitação da vacina em indivíduos nascidos nos Estados Unidos e menor probabilidade entre indivíduos de origem africana e asiática comparativamente aos norte-americanos. Um outro estudo na Malásia [23] verificou uma relação negativa entre a nacionalidade chinesa e a aceitação da vacina, comparativamente aos malaios. Por outro lado, um estudo realizado em Singapura [21] não constatou qualquer relação entre as variáveis.

Os estudos que avaliaram a relação entre o tamanho da família e o nível de aceitação da vacina [22,26] constataram uma relação positiva para famílias maiores.

II. Fatores individuais/de influência de grupo

Dos seis estudos que avaliaram a influência do conhecimento acerca de dengue e a aceitação da vacina dois relataram relação positiva entre as variáveis [23,25], um negativa [22] e três não encontraram relação [19–21]. Um desses estudos [25] avaliou também a influência do conhecimento acerca da vacina constatando a existência de uma relação positiva com a aceitação da vacina.

Dois estudos na Indonésia [20,25] verificaram que indivíduos com mais práticas preventivas contra a dengue/ boa atitude em relação à prevenção tinham maiores níveis de aceitação da vacina. No entanto outros estudos [19,20,23] não encontraram qualquer associação entre as variáveis.

Uma boa atitude perante a vacinação em geral, indicando que os entrevistados consideram as vacinas importantes e seguras, mostrou-se associada a maior aceitação da vacina da dengue, como constatado pelos quatro estudos que avaliaram esta relação [19,20,22,23].

Embora um estudo tenha relatado que os indivíduos com experiência com dengue apresentem maior aceitação da vacina [19] a maioria dos estudos que estudaram esta associação não encontraram relação entre as variáveis [20,22–24].

III. Fatores associados à vacina/vacinação

O estudo de Benoit [24] nos EUA em viajantes para regiões endêmicas revela um aumento da aceitação da vacina perante o hipotético aumento da eficácia da mesma e com a diminuição da gravidade dos efeitos adversos. Olson [26] na Guatemala verificou uma relação positiva entre a aceitação e a eficácia vacinal. Dois outros estudos na Indonésia [19,20] apontaram a eficácia e a segurança como características mais importantes para a aceitação da vacina. Concordantemente, estudos no Vietnã e em Singapura [17,21] refere como o fator mais importante na aceitação a relação risco/benefício da vacina.

Um estudo na Colômbia e na Venezuela [18] revelou que aceitação da vacina diminui quando esta é paga. Um preço acessível é também considerado pelos participantes como característica importante na decisão de aceitação da vacina [17,19,20].

Verificou-se menor aceitação da vacina no caso de necessidade de múltiplas doses [18]. Tratar-se de vacina de dose única é também citada como uma característica que afeta a decisão de vacinar [17,19,20].

Quadro 3: Fatores avaliados pelos estudos e sua associação à aceitação da vacina

Fator	Positivos	Negativos	Sem associação
Fatores contextuais			
Sexo	-----	-----	[19–21,23–25]
Idade	-----	[22] (>44anos)	[19–21,23–25]
Escolaridade	-----	Ensino médio completo [19]	[20,21,23,25]
Nacionalidade/ Região de origem	Origem nos EUA [24] ¹	Origem Africana e Asiática [23] ² Origem chinesa [24]	[21]
Estado civil	-----	-----	[20,22,23]
Renda familiar/ nível socioeconômico	Nível socioeconômico intermediário e renda familiar mensal alta [20] Nível socioeconômico alto [25]	-----	Nível socioeconômico [19] Renda familiar mensal [23]
Situação de emprego	-----	-----	[22,23,25]
Ocupação	Viajantes em negócios/turistas [24]	Funcionário do setor privado [20]	[23,25]
Tamanho da família	[22] [26] ³	-----	-----
Local de residência (suburbano/cidade)	-----	-----	[20]
Ter crianças	-----	-----	[23]
Crianças mais velhas (>11anos)	[26] ³	-----	-----
Fatores individuais/ de influência de grupo			
Conhecimento acerca da dengue	[23][25] ⁴	[22]	[19,20] Noção de conhecimento [21]
Conhecimento acerca da vacina	[25]	-----	-----
Práticas preventivas contra dengue/ Boa atitude em relação à prevenção da dengue	[20][25]	-----	[19,22,23] [26] ⁵
Boa atitude em relação à vacinação em geral	[19,20,22,23]	-----	-----
Experiência prévia com dengue	[19]	-----	[20,22–24]
Noção da gravidade da dengue	-----	-----	[21]
Noção de susceptibilidade à dengue	[21]	-----	-----
Fonte de informação médica acerca dos arbovírus	[26] ³	-----	-----
Vacina infantil no posto de saúde	[26]	-----	-----
Saúde infantil no Sistema público	-----	[26] ⁶	-----
Vacinação para encefalite japonesa	-----	[24] ⁷	-----
Vacinação para febre amarela	-----	-----	[24]
Fatores associados à vacina/vacinação			
Eficácia/ Percepção dos benefícios da vacina	[17] ⁸ [19] ⁷ [20] ⁷ [21] ⁸ [24] ⁹ [26] ⁹	-----	-----
Maior segurança/ Percepção de poucas barreiras	[17] ⁸ [19] ¹⁰ [20] ¹⁰ [21] ¹¹ [24] ¹²	-----	-----
Esquema de dose única	[17] ¹³ [18] ¹⁴ [19] ¹⁵ [20] ¹⁶	-----	-----
Vacina paga/preço	-----	[17] ¹⁷ [18] ¹⁸ [19] ¹⁹ [20] ²⁰	-----
Proteção vacinal com duração inferior a dois anos	-----	[18] ²¹	-----

Fonte: O autor (2021)

¹ Vacina com 75% de eficácia e efeitos adversos *minor*

² Vacina com 75% de eficácia

³ Apenas para vacina com 50% de eficácia

⁴ Em três (West Jakarta; Bantul; Kulon Progo) das 4 províncias avaliadas

⁵ Apenas para vacina com 75% de eficácia e efeitos adversos *major*

⁶ “Relação risco/benefício” autorreferida como característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

⁷ “100% de proteção” autorreferido como característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

⁸ Percepção de benefícios da vacina

⁹ Aumento hipotético da eficácia da vacina de 75% para 90%

*10 “Presença mínima de efeitos adversos” autorreferido como a 3ª característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

*11 Percepção de poucas barreiras para a vacina

*12 Diminuição da taxa e gravidade dos efeitos adversos de 1:200.000 efeitos adversos graves para 1:5 efeitos adversos *minor*

*13 “Esquema-vacinal” autorreferido como a 5ª característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

*14 Análise apenas descritiva: Na Colômbia e na Venezuela para profissionais de saúde

*15 “Dose única” autorreferido como a 4ª característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

*16 “Dose única” autorreferido como a 5ª característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

*17 “Custos” autorreferido como 4ª característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

*18 Análise apenas descritiva

*19 “Preço acessível” autorreferido como a 2ª característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

*20 “Preço acessível” autorreferido como a 4ª característica mais importante na decisão de aceitação da vacina

*22 Análise apenas descritiva. Na Colômbia para pacientes e profissionais de saúde, na Venezuela apenas para profissionais de saúde

Discussão

O objetivo deste estudo é identificar e sistematizar os fatores associados à aceitação da vacina da dengue. A taxa de aceitação da vacina foi bastante heterogênea entre os estudos variando de 21% a 100%. O tamanho da família, boa atitude perante a vacinação, conhecimento acerca da vacina, eficácia, segurança, esquema de dose única, maior tempo de proteção e preço acessível estão associados a maior nível de aceitação.

A relação entre aceitação da vacina com idade, nível de escolaridade, nível socioeconômico e/ou renda familiar mensal, nacionalidade/origem, conhecimento acerca de dengue, práticas preventivas contra a dengue/atitude em relação à prevenção de dengue e experiência com dengue é controversa. Não parece haver associação entre sexo, estado civil, situação de emprego e o nível de aceitação da vacina da dengue. Estes resultados podem refletir não apenas a aceitação para a vacina da dengue, mas também para outras vacinas com múltiplas doses oferecidas nessa faixa etária. Os achados do presente estudo reforçam a importância do conhecimento e enfrentamento dos fatores relacionados à hesitação vacinal, definida como o atraso em aceitar ou a recusa das vacinas recomendadas quando elas estão disponíveis nos serviços de saúde [16,27]. Este fenômeno que varia ao longo do tempo, do local e dos tipos de vacinas, constitui uma ameaça global e crescente para a manutenção das coberturas vacinais [27].

Embora a taxa de aceitação da vacina da dengue tenha sido muito heterogênea entre os estudos, se restringirmos a nossa análise à aceitação da vacina quando é fornecida a informação que a vacina é eficaz e segura as taxas de aceitação são bastante altas, variando de 77,3 a 95,5%. Este facto enfatiza a importância destas duas características que foram também consideradas pelos participantes como as características da vacina que mais influenciam a decisão de vacinação. No único estudo realizado acerca da cobertura vacinal da dengue em campanha gratuita de vacinação em massa [28] as taxas de cobertura foram de 60,5% para pelo menos 1 dose, 44,2% para pelo menos 2 doses e 28,6% para a série completa de 3 doses. Embora estas coberturas sejam mais baixas que o preconizado na maioria dos estudos de aceitação da vacina, a eficácia vacinal de 65% [9], o facto de se tratar de uma vacina com um esquema de três doses [5] e as dúvidas quanto à sua segurança em indivíduos soronegativos [29] podem justificar estes resultados. Estudos anteriores realizados com outras vacinas (COVID 19 [30], papilomavírus humano (HPV) [31], rotavírus [32] e hepatite B [33]) apontam também para escolha de vacinas com maior grau e duração de eficácia[31–33], menos efeitos adversos [30–33], menores custos [32,33] e com esquemas de vacinação mais simples [33].

A relação entre a renda familiar/nível socioeconômico bem como escolaridade e aceitação da vacina mostrou-se controversa e inconsistente. Essas inconsistências estão também patentes na revisão sistemática de Larson acerca dos fatores que afetam a hesitação vacinal na infância [34], que demonstra que esses fatores podem funcionar tanto como barreiras quanto como facilitadores da vacinação. Assim, é importante avaliar a evolução desta associação no tempo e no espaço. No Brasil aquando do início do aumento da cobertura vacinal, em 1982, existia um forte gradiente social com maiores coberturas vacinais entre as crianças de nível socioeconômico mais alto, iniciando-se este processo em cidades mais populosas [35]. Assim, a hipótese da equidade inversa propõe que famílias de nível socioeconômico mais alto e com maior escolaridade tendem a adoptar mais precocemente novas posturas em relação à saúde (neste caso hesitação vacinal) que, eventualmente, se expandirão posteriormente por toda a sociedade [36]. No século 20, a introdução de múltiplas vacinas reduziu significativamente a morbimortalidade e surtos de doenças na infância. Em grande parte, devido a esta situação os pais vêm questionando a necessidade e a segurança das vacinas na última década [34]. As decisões em relação à vacinação são influenciadas por múltiplos fatores, tais como: a

nível individual, a experiência anterior com vacinas, o relacionamento com o sistema de saúde; a nível comunitário, as normas sociais; e por fatores externos, como políticas de vacinação [37]. Desta forma a hesitação vacinal, exige uma abordagem complexa e multidisciplinar constituindo um enorme desafio emergente de saúde pública.

Foi identificada uma relação positiva consistente entre o tamanho da família e a aceitação da vacina. Segundo Gust [38] pais de famílias menores relatam não ter informação suficiente sobre vacinas o que poderá ser justificado por não terem tido oportunidades anteriores de se familiarizarem com o processo de imunização através de crianças mais velhas. Outra explicação poderá estar relacionada com o fato de famílias de maior renda geralmente terem menos filhos [39] e a renda ser um possível fator associado à aceitação.

A menor aceitação da vacina por parte de migrantes está em consonância com estudos anteriores que relatam menores níveis de aceitação de certos grupos raciais ou étnicos [40–43]. Essas desigualdades podem refletir diferenças culturais na percepção da vacinação, do risco da doença ou na experiência com a tomada de decisões médicas. Outro fator que pode afetar esta associação é a diferença de nível socioeconômico segundo nacionalidade/região de origem. Embora no estudo realizado nos EUA [24] tenha sido avaliada a relação entre renda familiar e aceitação da vacina não demonstrando associação, nenhum dos estudos realizou análise ajustada que pudessem avaliar o papel do nível socioeconômico como possível variável de confusão.

A atitude do indivíduo em relação à vacinação é um dos fatores individuais/de influência de grupo mais associados à aceitação da vacina da dengue, refletindo maior abertura para a aceitação de novas vacinas. Estes resultados estão em consonância com estudos de outras vacinas tais como do HPV [44–46] e influenza [47]. Também a adoção de outros comportamentos preventivos, representando maior adesão às práticas e serviços de saúde, poderá contribuir para a adesão à vacinação, conforme ilustrado por Buffarini [48] num estudo no Brasil constatando associação positiva entre o número de consultas pré-natais, a administração de vacinas obrigatórias na gravidez e a adesão à vacinação durante o primeiro ano de vida.

O conhecimento acerca da doença não demonstrou relação consistente com a aceitação da vacina da dengue. Estudos de aceitação relativos à vacina do HPV e influenza também apresentaram resultados discordantes apontando para a não

associação [44,49–51] ou encontraram uma associação positiva [45]. Isso pode sugerir que a percepção de risco ou gravidade através da experiência prévia da doença é mais importante na tomada de decisão individual da vacina do que o conhecimento da doença. Na presente revisão, contrariamente a estudos prévios com a vacina do HPV [49,51,52], a relação positiva entre experiência prévia com a doença e aceitação da vacina não foi consistente. Talvez o facto dos estudos não terem em conta a gravidade da infecção anterior de dengue possa justificar estes achados.

Esta revisão apresenta algumas limitações. Os estudos incluídos na revisão apresentam bastante heterogeneidade na qualidade, ao tipo de participantes, tamanho e tipo da amostra e instrumentos de avaliação utilizados. Ainda, apesar da utilização do mesmo desfecho, esse por vezes refere-se ao próprio indivíduo, outras vezes aos filhos ou a ambos, não tendo sido feito uma análise separada. A pequena quantidade de estudos incluídos, todos com metodologia transversal, constitui uma limitação sendo que inferências causais entre fatores e a aceitação da vacina deverão ser feitas com prudência. O fato de se tratar de uma nova vacina pode justificar o pequeno número de estudos encontrados. Ressalta-se que entre 2017 e 2018 [5], durante o período de inclusão de estudos definido para esta revisão sistemática, ocorreu divulgação pelo laboratório produtor da vacina da dengue da possibilidade de aumento do risco de dengue grave e hospitalizações em indivíduos vacinados soronegativos [53] levando à mudança na recomendação da vacina, com indicação somente para indivíduos soropositivos. Isto pode ter contribuído para diferenças entre os estudos relativamente ao nível de aceitação e fatores associados.

Conclusão

No nosso estudo verificamos que uma boa atitude perante a vacinação em geral e a eficácia e segurança vacinal contribuíram para maiores níveis de aceitação da vacina da dengue. Fatores contextuais como o nível socioeconômico e escolaridade, refletindo desigualdades sociais, têm vindo a exercer influências discrepantes dado o processo em curso de equidade inversa que se prevê que, em breve, se expandirá para toda a sociedade. Assim é importante investir na disseminação de informação científica reforçando a relação risco-benefício da vacinação, esclarecendo dúvidas, desmitificando crenças e melhorando a confiança nas vacinas para a diminuição da hesitação vacinal.

Bibliografia

- [1] Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16:712–23. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8).
- [2] World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. 2012.
- [3] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496:504–7. <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
- [4] Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2012;6:e1760. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>.
- [5] World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly Epidemiological Record* 2018;36:457–476.
- [6] Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16:935–41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8).
- [7] Tuiskunen Bäck A, Lundkvist Å. Dengue viruses – an overview. *Infection Ecology & Epidemiology* 2013;3:19839. <https://doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>.
- [8] Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2019;15:2295–314. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>.
- [9] Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine* 2015;373:1195–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>.
- [10] Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS ONE* 2018;13:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206726>.
- [11] Lee JS, Mogasale V, Lim JK, Carabali M, Sirivichayakul C, Anh DD, et al. A multi-country study of the household willingness-to-pay for dengue vaccines: Household surveys in Vietnam, Thailand, and Colombia. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2015;9:1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003810>.
- [12] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine* 2009;6. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- [13] Clara Preto, Heitor Bonilha, Ângela Legey, Silvia Shimakura, Denise Siqueira de Carvalho, Marcos Signorelli KL. What are the environmental , individual / group , and vaccine / vaccination factors associated with dengue vaccine acceptance ?

PROSPERO: CRD42021227917 2021:1–5.
https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42021227917
Review.

[14] Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual 2017:1–7.

[15] Joanna Briggs Institute. Checklist for Prevalence Studies. Checklist for Prevalance Studies 2016:7.

[16] MacDonald NE, Eskola J, Liang X, Chaudhuri M, Dube E, Gellin B, et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* 2015;33:4161–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036>.

[17] Vo TQ, Tran QV, Vo NX. Customers' preferences and willingness to pay for a future dengue vaccination: A study of the empirical evidence in Vietnam. *Patient Preference and Adherence* 2018;12:2507–15. <https://doi.org/10.2147/PPA.S188581>.

[18] McMahon E, Encinales L, Encinales CN, Vielma S, Pacheco N, Geraldine L, et al. A Dengue Vaccine: Will It be Accepted and Is It Feasible? Lessons from Barranquilla, Colombia, and 2019.

[19] Hadisoemarto PF, Castro MC. Public Acceptance and Willingness-to-Pay for a Future Dengue Vaccine: A Community-Based Survey in Bandung, Indonesia. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2013;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002427>.

[20] Harapan H, Anwar S, Setiawan AM, Sasmono RT. Dengue vaccine acceptance and associated factors in Indonesia: A community-based cross-sectional survey in Aceh. *Vaccine* 2016;34:3670–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.026>.

[21] Panchapakesan C, Sheldenkar A, Cayabyab YM, Ng JS, Lu J, Lwin MO. A comparison between the predictors of vaccine uptake intentions for influenza and dengue. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018;15. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122694>.

[22] Reyes MSGL, Lee KMG, Pedron AML, Pimentel JMT, Pinlac PA V. Factors associated with the willingness of primary caregivers to avail of a dengue vaccine for their 9 to 14-year-olds in an urban community in the Philippines. *Vaccine* 2020;38:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.001>.

[23] Yeo HY, Shafie AA. The acceptance and willingness to pay (WTP) for hypothetical dengue vaccine in Penang, Malaysia: A contingent valuation study. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2018;16:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0163-2>.

[24] Benoit CM, Macleod WB, Hamer DH, Sanchez-Vegas C, Chen LH, Wilson ME, et al. Acceptability of hypothetical dengue vaccines among travelers. *Journal of Travel Medicine* 2013;20:346–51. <https://doi.org/10.1111/jtm.12056>.

[25] Supadmi W, Perwitasari DA, Abdulah R, Suwantika AA. Knowledge, acceptance and willingness to pay for Dengue vaccine in Yogyakarta and Jakarta. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* 2020;17:1–9. <https://doi.org/10.2427/13274>.

[26] Olson D, Rick AM, Krager S, Lamb M, Asturias EJ. Vaccine Demand and Willingness-to-pay for Arbovirus Vaccines: A Cross-sectional Survey in Rural

Guatemala. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2018;37:1184–9. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002169>.

[27] Sato APS. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil? *Revista de Saúde Pública* 2018;52:1–9.

[28] Preto C, Maron de Mello A, Cesário Pereira Maluf EM, Teixeira Krainski E, Graeff G, de Sousa GA, et al. Vaccination coverage and adherence to a dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil. *Vaccine* 2021;39:711–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.030>.

[29] Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine* 2018;379:327–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>.

[30] Kreps S, Prasad S, Brownstein JS, Hswen Y, Garibaldi BT, Zhang B, et al. Factors Associated With US Adults' Likelihood of Accepting COVID-19 Vaccination. *JAMA Network Open* 2020;3:e2025594. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25594>.

[31] de Bekker-Grob EW, Hofman R, Donkers B, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJM, Raat H, et al. Girls' preferences for HPV vaccination: A discrete choice experiment. *Vaccine* 2010;28:6692–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.001>.

[32] Veldwijk J, Lambooi MS, Bruijning-Verhagen PCJ, Smit HA, Wit GA de. Parental preferences for rotavirus vaccination in young children: A discrete choice experiment. *Vaccine* 2014;32:6277–83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.004>.

[33] Guo N, Zhang G, Zhu D, Wang J, Shi L. The effects of convenience and quality on the demand for vaccination: Results from a discrete choice experiment. *Vaccine* 2017;35:2848–54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.006>.

[34] Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine* 2014;32:2150–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.081>.

[35] Silveira MF, Buffarini R, Bertoldi AD, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, et al. The emergence of vaccine hesitancy among upper-class Brazilians: Results from four birth cohorts, 1982–2015. *Vaccine* 2020;38:482–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.070>.

[36] Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, Silva AC, Tomasi E. Explaining trends in inequities: Evidence from Brazilian child health studies. *Lancet* 2000;356:1093–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02741-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02741-0).

[37] Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: An overview. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2013;9:1763–73. <https://doi.org/10.4161/hv.24657>.

[38] Gust DA, Kennedy A, Shui I, Smith PJ, Nowak G, Pickering LK. Parent attitudes toward immunizations and healthcare providers: The role of information. *American Journal of Preventive Medicine* 2005;29:105–12. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.04.010>.

[39] Huber S, Bookstein FL, Fieder M. Socioeconomic status, Education, and reproduction in modern women: An evolutionary perspective. *American Journal of Human Biology* 2010;22:578–87. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21048>.

- [40] Laz TH, Rahman M, Berenson AB. An update on human papillomavirus vaccine uptake among 11–17 year old girls in the United States: National Health Interview Survey, 2010. *Vaccine* 2012;30:3534–40. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.067>.
- [41] Zimet GD, Mays RM, Winston Y, Kee R, Dickes J, Su L. Acceptability of human papillomavirus immunization. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 2000;9:47–50. <https://doi.org/10.1089/152460900318957>.
- [42] Read DS, Joseph MA, Polishchuk V, Suss AL. Attitudes and Perceptions of the HPV Vaccine in Caribbean and African-American Adolescent Girls and their Parents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2010;23:242–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2010.02.002>.
- [43] Joseph NP, Clark JA, Bauchner H, Walsh JP, Mercilus G, Figaro J, et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding HPV Vaccination: Ethnic and Cultural Differences Between African-American and Haitian Immigrant Women. *Women's Health Issues* 2012;22:e571–9. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2012.09.003>.
- [44] Jaspers L, Budiningsih S, Wolterbeek R, Henderson FC, Peters AAW. Parental acceptance of human papillomavirus (HPV) vaccination in Indonesia: A cross-sectional study. *Vaccine* 2011;29:7785–93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.107>.
- [45] Dahlström LA, Tran TN, Lundholm C, Young C, Sundström K, Sparén P. Attitudes to HPV vaccination among parents of children aged 12–15 years - A population-based survey in Sweden. *International Journal of Cancer* 2010;126:500–7. <https://doi.org/10.1002/ijc.24712>.
- [46] Brewer NT, Fazekas KI. Predictors of HPV vaccine acceptability: A theory-informed, systematic review. *Preventive Medicine* 2007;45:107–14. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2007.05.013>.
- [47] Peretti-Watel P, Raude J, Sagaon-Teyssier L, Constant A, Verger P, Beck F. Attitudes toward vaccination and the H1N1 vaccine: Poor people's unfounded fears or legitimate concerns of the elite? *Social Science and Medicine* 2014;109:10–8. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.02.035>.
- [48] Buffarini R, Barros FC, Silveira MF. Vaccine coverage within the first year of life and associated factors with incomplete immunization in a Brazilian birth cohort. *Archives of Public Health* 2020;78:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00403-4>.
- [49] Khurana S, Sipsma HL, Caskey RN. HPV vaccine acceptance among adolescent males and their parents in two suburban pediatric practices. *Vaccine* 2015;33:1620–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.038>.
- [50] Khan AA, Varan AK, Esteves-Jaramillo A, Siddiqui M, Sultana S, Ali AS, et al. Influenza vaccine acceptance among pregnant women in urban slum areas, Karachi, Pakistan. *Vaccine* 2015;33:5103–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.014>.
- [51] Dempsey AF. Factors That Are Associated With Parental Acceptance of Human Papillomavirus Vaccines: A Randomized Intervention Study of Written Information About HPV. *PEDIATRICS* 2006;117:1486–93. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1381>.
- [52] Griffioen AM, Glynn S, Mullins TK, Zimet GD, Rosenthal SL, Fortenberry JD, et al. Perspectives on decision making about human papillomavirus vaccination among

11- to 12-year-old girls and their mothers. *Clinical Pediatrics* 2012;51:560–8. <https://doi.org/10.1177/0009922812443732>.

[53] Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine* 2018:327–40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800820>.

5.2 COBERTURA VACINAL E ADESÃO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL

Vaccine

Volume 39, Issue 4, 22 January 2021, Pages 711-719

VACCINATION COVERAGE AND ADHERENCE TO A DENGUE VACCINATION PROGRAM IN THE STATE OF PARANÁ, BRAZIL (Anexo 2)

Clara Preto^a; Angela Maron de Mello^b; Eliane Mara Cesário Pereira Maluf^c; EliasTeixeira Krainski^d; Gabriel Graeff^e; Gabriela Amanda de Sousa^a; Lineu Roberto da Silva^c; Magda Clara Vieira da Costa-Ribeiro^a; Marilene da Cruz Magalhães Buffon^a; Silvia Emiko Shimakura^a; Sonia Mara Raboni^c; Denise Siqueira de Carvalho^a; Karin Regina Luhm^a

a. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - Curitiba, Rua Padre Camargo, 280 - Alto da Glória, Curitiba, PR 80060-240, Brasil

b. Departamento Nacional de Auditoria de Saúde Pública do Brasil / Ministério da Saúde, Rua Cândido Lopes, 208 - Centro, Curitiba, PR 80020-060, Brasil

c. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Saúde Pública, Rua Padre Camargo, 280 - Alto da Glória, Curitiba, PR 80060-240, Brasil

d. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Estatística, Rua Padre Camargo, 280 - Alto da Glória, Curitiba, PR 80060-240, Brasil

e. Fundação de Apoio da Universidade Federal do Paraná (FUNPAR), Rua João Negrão, 280 - Centro, Curitiba, PR 80010-200, Brasil

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.030>

Resumo

O sucesso das campanhas de vacinação depende do nível de aceitação da vacina para atingir altas coberturas vacinais (CVs). A hesitação vacinal constitui um desafio, especialmente no que diz respeito a novas vacinas. A vacina da dengue, Dengvaxia®, foi licenciada no Brasil em 2015 e implementada numa iniciativa pioneira, com financiamento público, no estado do Paraná, entre 2016 e 2018. A campanha de vacinação ocorreu em cinco fases nos 30 municípios mais afetados pela dengue no estado, em indivíduos dos nove aos 44 anos em dois municípios e dos 15 aos 27 anos nos outros 28 municípios, totalizando uma população alvo de 500 mil indivíduos. Foi realizado um estudo transversal descritivo para avaliar a cobertura vacinal e a adesão à vacina da dengue nesta campanha. CV, proporção de abandono (PA) e cumprimento de EV oportuno foram analisados por sexo, faixa etária e tamanho do município. Um total de 302.603 indivíduos (60,5%) receberam ≥ 1 dose, 44,2% receberam ≥ 2 doses e 28,6% 3 doses. A PA foi de 52,8%. Entre os indivíduos que

iniciaram a vacinação, 40,6% cumpriram o EV. A maior CV, maior cumprimento de EV oportuno e menor PA ocorreram nas faixas etárias dos nove aos 14 anos e dos 28 aos 44 anos e em municípios menores. Uma proporção maior de homens iniciou a vacinação (masculino 64,0%; feminino 57,1%) no entanto, a PA foi maior nos homens (masculino 55,4%; feminino 49,9%), e uma maior porcentagem de mulheres completou o EV oportuno (sexo masculino 37,8%; sexo feminino 43,6%). Foram observadas diferenças no cumprimento do EV oportuno de acordo com a fase de início do EV (primeira fase 50,8%; segunda fase 18,8%). A heterogeneidade observada na adesão e cumprimento de EV relativamente ao sexo, idade e tamanho do município sugere a necessidade de estratégias diferenciadas para enfrentar os desafios com novas vacinas e de múltiplas doses.

Palavras-chave: Vacinas contra Dengue; Cobertura vacinal; Programas de imunização; Adesão à vacinação; *Compliance* vacinal; Proporção de abandono da vacinação

1. Introdução

A dengue, doença infecciosa sistêmica aguda, vem crescendo dramaticamente em todo o mundo [1] e é considerada um grave problema de saúde pública. Existem cerca de 390 milhões de infecções em todo o mundo, entre as quais 96 milhões são sintomáticas [2]. Atualmente, cerca de 3,9 bilhões de pessoas, em 128 países, estão sob risco de infecção pelo vírus [3], [4]. No continente americano em 2019, foram notificadas mais de 3 milhões de infecções por dengue, com 1.538 casos fatais, sendo o Brasil responsável por 71% dos casos e 51% das mortes [5]. Nas últimas décadas, epidemias na população brasileira, geradas por diferentes sorotipos, levaram ao aumento da frequência de casos e da gravidade da doença [6]. Um estudo sobre a carga da dengue no Brasil, entre 2000 e 2015, indica 21,9 anos potenciais de vida perdidos por morte prematura ou invalidez por cada 100.000 habitantes em 2015 [7].

O cenário atual da dengue, associado à falta de tratamento específico e aos resultados limitados das estratégias de controle de vetores utilizadas nas últimas décadas, enfatiza a importância do desenvolvimento de vacinas eficazes [8]. A primeira vacina da dengue disponível no mercado, Dengvaxia®, desenvolvida pela *Sanofi Pasteur*, é uma vacina tetravalente recombinante viva atenuada [9] e apresenta uma eficácia geral de 65% [10]. É indicada para indivíduos entre nove e 45 anos, em esquema de três doses com intervalo de 6 meses entre as administrações. Foi licenciada em vários países desde 2015, incluindo o Brasil [9]. Em julho de 2016, a

Organização Mundial da Saúde recomendou que os países considerassem a introdução da vacina da dengue em contextos geográficos onde os dados epidemiológicos indicam uma alta carga da doença. A implementação da vacinação em programas de saúde pública, entretanto, aconteceu apenas em dois países, Brasil e Filipinas [9]. No Brasil, a Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA / PR) decidiu lançar a vacina gratuitamente, em uma iniciativa pioneira, por meio de uma campanha de vacinação que ocorreu entre agosto de 2016 e dezembro de 2018 nos 30 municípios mais afetados pela dengue no estado [11]. Em 2017, o fabricante da vacina anunciou, com base nos resultados de uma análise retrospectiva de dados de ensaios clínicos usando novos testes sorológicos, que a vacina poderia mimetizar parcialmente uma infecção primária, aumentando o risco de dengue grave durante uma infecção subsequente, semelhante ao risco observado em associação à segunda infecção natural por dengue [12]. Essa divulgação levou a uma mudança em 2018 na indicação da vacina, visando apenas indivíduos com infecção prévia por dengue, entre os quais a eficácia geral é de 76% [12], [13].

O sucesso das campanhas de vacinação na redução da prevalência e incidência de doenças evitáveis por vacinação depende do nível de aceitação da vacina para atingir boas coberturas vacinais (CVs). Dados os desafios crescentes na aceitação da vacina, em 2012, o Grupo de Trabalho Consultivo Estratégico de Especialistas em Hesitação Vacinal (SAGE-WG) definiu uma matriz de determinantes de hesitação vacinal considerando características contextuais, influências individuais / de grupo e questões específicas da vacina / vacinação [14]. Como acontece com a introdução de qualquer nova vacina, a implementação de um programa público de vacinação da dengue tem que enfrentar o desafio de garantir alta adesão de forma a maximizar o benefício para a saúde pública. Embora estudos anteriores sobre a potencial aceitação da vacina [15], [16], [17], [18], [19] tenham identificado interesse geral em uma vacina da dengue, desconhecesse qual será real adesão da população perante a sua oferta. Várias introduções de novas vacinas, como a vacina do HPV, encontraram desafios de adesão relacionados à população alvo, indicações, conscientização sobre a doença, bem como complicações programáticas e sociais que limitaram o atingimento de boas coberturas vacinais desde início [20].

Considerando a importância de se conhecer a adesão da população à vacina da dengue, o objetivo deste estudo foi avaliar a CV, a proporção de abandono (PA) e

o cumprimento de esquema vacinal (EV) oportuno em campanha de vacinação realizada no estado do Paraná, Brasil.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal descritivo sobre a campanha de vacinação da dengue no estado do Paraná, Brasil, realizada em 30 municípios selecionados a partir de critérios pré-definidos pela SESA / PR (Figura 1). Vinte e oito municípios em nove Unidades Regionais de Saúde com taxas de incidência de dengue acima de 500 por 100.000 habitantes entre agosto de 2015 e julho de 2016 e com três ou mais epidemias no período de 5 anos antes do programa (de julho de 2011 a junho de 2016) tiveram indicação para vacinar a população de 15 a 27 anos [11]. Foram também incluídos dois municípios pertencentes a duas Regionais de Saúde com taxas de incidência de dengue superior a 8.000 / 100.000 habitantes, de agosto de 2015 a julho de 2016, que tiveram indicação de vacinar em uma faixa etária mais extensa, dos nove aos 44 anos [11]. Entre agosto de 2015 e julho de 2016, os municípios selecionados para a campanha de vacinação foram responsáveis por 74,3% do total de casos da doença, 82,6% do total de casos graves e 82% do número de óbitos por dengue no estado [11]. O sorotipo DENV-1 predominou na epidemia que antecedeu a campanha de vacinação. A população-alvo totalizou 500.000 pessoas [11].

Considerando a aplicação de três doses com intervalo de 6 meses entre as doses, a campanha de vacinação foi desenvolvida em cinco fases: 1ª fase - de 13 de agosto a 24 de setembro de 2016; 2ª fase - de 1 de março a 7 de abril de 2017; 3ª fase - de 20 de setembro a 11 de novembro de 2017; 4ª fase - de 20 de março a 29 de junho de 2018; 5ª fase - de 5 de novembro a 20 de dezembro de 2018 [11]. As orientações da SESA incluíram a possibilidade de início do EV na primeira ou segunda fases da campanha [11].

A campanha de vacinação ocorreu não apenas em unidades de saúde, mas também em escolas, locais de trabalho, praças, igrejas, terminais de ônibus, supermercados e centros comerciais. Foi divulgada por diversos meios de comunicação (televisão, rádio, jornais, *outdoors*, brochuras, carros de som, entre outros) e reuniões comunitárias. Para auxiliar no cumprimento das três doses, foi utilizado um sistema de lembrete que informava as fases seguintes da campanha de vacinação por meio de mensagens telefônicas ou de *e-mail* (comunicação pessoal).

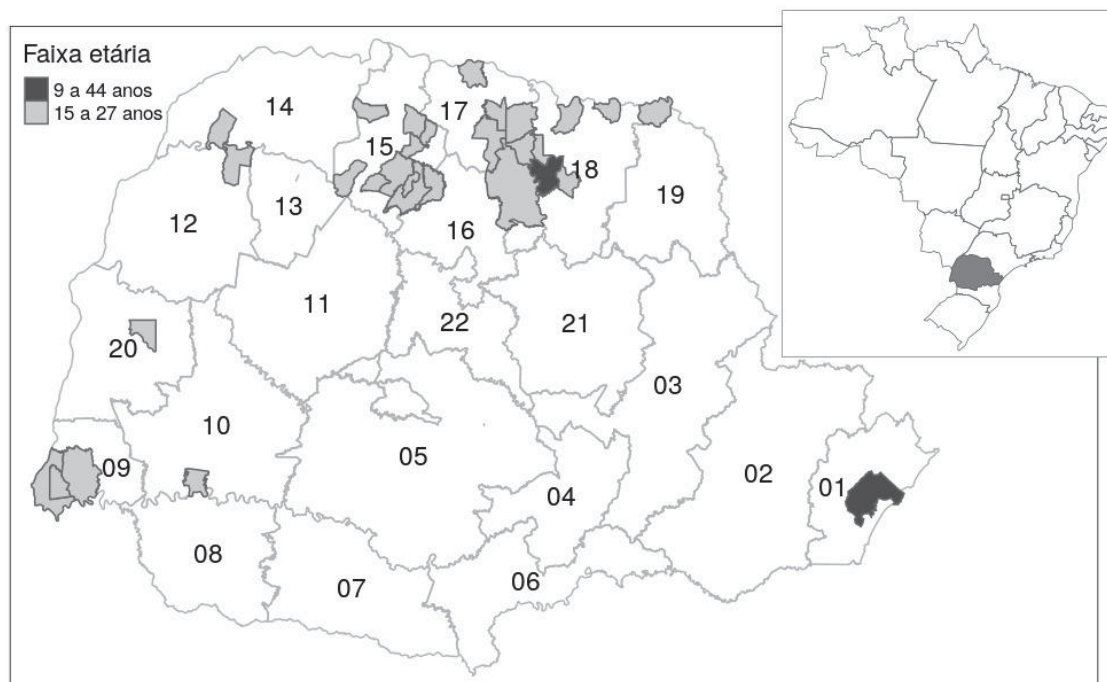


Figura. 1. Distribuição geográfica dos municípios participantes na campanha de vacinação da dengue, de acordo com a faixa etária indicada para a vacinação, Paraná, Brasil.

Fonte: Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA / PR).

Legenda: 1- 1ª Regional de Saúde (Regional de Saúde - RS) Paranaguá; 2- 2ª RS Metropolitana; 3- 3ª RS Ponta Grossa; 4- 4ª RS Irati; 5- 5ª RS Guarapuava; 6- 6ª RS União da Vitória; 7- 7ª RS Pato Branco; 8- 8ª RS Francisco Beltrão; 9- 9ª RS Foz do Iguaçu; 10- 10ª RS Cascavel; 11- 11ª RS Campo Mourão; 12- 12ª RS Umuarama; 13- 13ª RS Cianorte; 14- 14ª RS Paranaíba; 15- 15ª RS Maringá; 16- 16ª RS Apucarana; 17- 17ª RS Londrina; 18- 18ª RS Cornélio Procopio; 19- 19ª RS Jacarezinho; 20- 20ª RS Toledo; 21- 21ª RS Telêmaco Borba; 22- 22ª RS Ivaiporã.

As variáveis analisadas foram o número de indivíduos vacinados segundo o número de doses recebidas (uma dose, duas doses ou três doses), CV, PA e proporções de cumprimento de EV oportuno. CV e PA foram avaliados de acordo com sexo, faixa etária e porte do município.

A CV para uma dose (CV_{1dose}), duas doses (CV_{2doses}) e três doses (CV_{3doses}) foram calculadas utilizando o número de indivíduos que receberam apenas uma, duas ou três doses, respectivamente, como numerador, e a população alvo como o denominador [21]. A CV para pelo menos uma ($CV_{\geq 1 dose}$) e pelo menos duas doses ($CV_{\geq 2 doses}$) foi calculada da seguinte forma:

$$CV_{\geq 1 dose} = \frac{\text{Nº de indivíduos com uma, duas ou três doses}}{\text{População alvo}} \times 100$$

$$CV_{\geq 2 doses} = \frac{\text{Nº de indivíduos com duas ou três doses}}{\text{População alvo}} \times 100$$

A PA da primeira para a terceira dose [21] foi estimada da seguinte forma:

$$PA = \frac{\text{Nº de indivíduos com } \geq 1 \text{ dose} - \text{Nº de indivíduos com 3 doses}}{\text{Nº de indivíduos com } \geq 1 \text{ dose}} \times 100$$

O cumprimento de EV oportuno foi definido como a aplicação de três doses da vacina em fases consecutivas do programa e com intervalo entre as doses maior ou igual a 160 dias. A proporção de cumprimento de EV oportuno foi calculada para indivíduos que iniciaram a vacinação na primeira fase (EVop_{1ª fase}), a segunda fase (EVop_{2ª fase}) e para todos os indivíduos que iniciaram a vacinação (EVoport_{Total}) da seguinte forma:

$$EVop_{1ª fase} = \frac{\text{Nº de indivíduos com EVop e que iniciaram vacinação na 1ª fase}}{\text{Nº de indivíduos iniciaram vacinação na 1ª fase}} \times 100$$

$$EVop_{2ª fase} = \frac{\text{Nº de indivíduos com EVop e que iniciaram vacinação na 2ª fase}}{\text{Nº de indivíduos iniciaram vacinação na 2ª fase}} \times 100$$

$$EVop_{Total} = \frac{\text{Nº de indivíduos com EVop}}{\text{Nº de indivíduos iniciaram vacinação}} \times 100$$

Dada a extensão das fases da campanha por alguns municípios, considerou-se uma margem de 30 dias antes e depois do período oficial de cada fase com pertencente à própria fase.

Os dados sobre as doses administradas segundo sexo, faixa etária e município, bem como as datas de aplicação, foram obtidos do cadastro vacinal nominal disponibilizado pela SESA / PR, com correção das duplicatas de registro. Os dados populacionais por faixa etária, sexo e município foram os mesmos utilizados pela SESA / PR para definir a população alvo da campanha de vacinação. Estes foram calculados multiplicando-se o percentual da população por idade e sexo, para cada município, obtido através da estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística (IBGE) para o ano de 2012, pela população total, estimada pelo Tribunal de Contas da União (TCU) para o ano de 2015.

As faixas etárias foram categorizadas de acordo com os critérios definidos pela SESA / PR: nove a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 27 anos e 28 a 44 anos, de acordo com a população alvo de cada município. Os municípios foram agrupados por porte populacional de acordo com a classificação do IBGE: <10.000 habitantes (inclui as classes 1 e 2); de 10.000 a 49.999 habitantes (inclui as classes 3 e 4); ≥ 50.000 habitantes (inclui as classes 5, 6 e 7) [22]. Em relação a esses critérios, onze municípios possuíam uma população <10.000 habitantes, doze entre 10.000 e 49.999 habitantes e sete ≥ 50.000 habitantes, dos quais cinco com mais de 100.000 habitantes. Para a análise da CV de acordo com o porte do município, foi considerada apenas a faixa etária de 15 a 27 anos, pois a vacinação foi indicada nesta faixa etária para todos os municípios participantes na campanha.

Os dados foram tabulados e analisados no programa *Microsoft Excel* (*Microsoft Office 365*). As variáveis foram apresentadas em número absoluto e percentual de acordo com a idade, sexo e município. Para verificar a existência de correlação entre a CV e o tamanho da população (log) dos municípios, calculou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Para comparar a CV, PA e cumprimento de EV oportuno entre faixas etárias, sexo e municípios agrupados por tamanho da população, foram calculados intervalos de confiança de 95% (IC95%) e utilizado o teste χ^2 . Valores de p bilateral $<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (parecer de aprovação do Comitê de Ética nº 2.308.662).

4. Resultados

Durante a campanha de vacinação, 302.603 indivíduos foram vacinados com pelo menos uma dose da vacina nos 30 municípios, entre os quais 68,0% iniciaram a vacinação na primeira fase, 31,9% na segunda fase e os restantes (0,1%) em

diferentes momentos não recomendados para iniciação da vacinação na campanha. A Figura 2 mostra a distribuição da CV nos 30 municípios para uma, duas e três doses. Globalmente 81.355 indivíduos receberam apenas uma dose (CV_{1dose} 16,3%), 78.383 receberam apenas duas doses (CV_{2doss} 15,7%) e 142.865 completaram o EV, ou seja, três doses (CV_{3doses} 28,6%). A Tabela 1 apresenta $CV_{\geq 1dose}$, $CV_{\geq 2doses}$ e CV_{3doses} no geral e segundo o município, mostrando que 60,5% da população alvo recebeu pelo menos uma dose da vacina e 44,2% pelo menos duas doses. A $CV_{\geq 1dose}$ variou de 44,4% a 103,7%, com 11/30 municípios com $CV_{\geq 1dose}$ acima de 80%, três dos quais acima de 100%. A distribuição de $CV_{\geq 2doses}$ variou de 28,7% a 94,2% entre os 30 municípios e a CV_{3doses} de 16,4% a 89,4%.

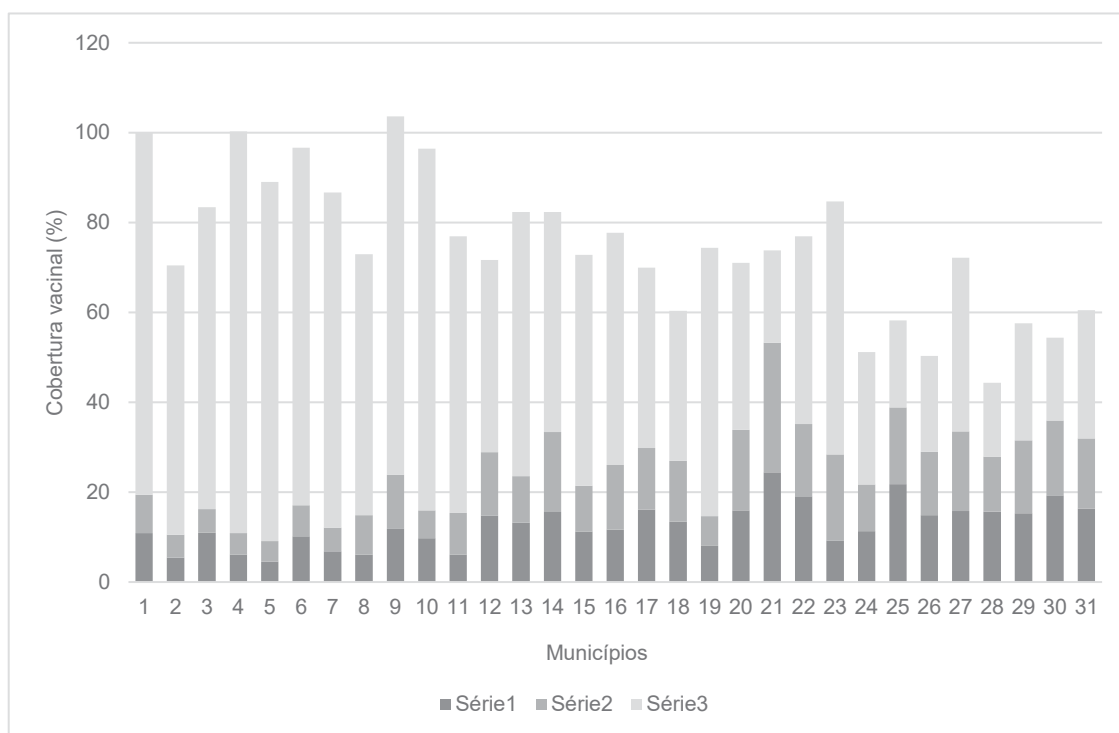


Figura. 2. Cobertura vacinal para uma dose, duas doses e três doses nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, 2016–2018.

Fonte: Dados populacionais - Estimativa da Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (SESA / PR) para definição do público-alvo de vacinação: multiplicação do percentual da população por faixa etária e sexo, de cada município (estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas para o ano de 2012) pela população total (estimativa do Tribunal de Contas da União para o ano de 2015); Banco nominal de vacinados - Secretaria de Estado de Saúde do Paraná

Tabela 1: População total, população alvo, doses aplicadas e cobertura vacinal para pelo menos uma dose, pelo menos duas doses e três doses nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná 2016-2018

Cidade/tamanho	Regional de Saúde	População município	População alvo	≥1 dose		≥2 doses		3 doses	
				N	TCV (%)	N	TCV (%)	N	TCV (%)
Tamanho <10,000 habitantes									
Munhoz de Melo	15 ^h	3.909	817	818	100,1	729	89,2	659	80,6
Leópolis	18 ^h	4.165	865	810	70,5	563	65,1	519	60,0
Iguaraçu	15 ^h	4.275	978	816	83,4	709	72,5	657	67,2
Cruzeiro do Sul	14 ^h	4.637	1.012	1.015	100,3	953	94,2	905	89,4
São Jorge do Ivaí	15 ^h	5.674	1.054	938	89,0	890	84,5	842	79,9
Matipá	20 ^h	5.793	1.153	1.114	96,6	997	86,5	917	79,5
Tapira	12 ^h	5.851	1.139	988	86,7	910	79,9	850	74,6
Itambaracá	18 ^h	6.852	1.366	997	73,0	913	66,8	794	58,1
Boa Vista da Aparecida	10 ^h	7.968	1.487	1.541	103,7	1.365	91,8	1.187	79,8
Santa Isabel do Ivaí	14 ^h	8.896	1.758	1.695	96,4	1.524	86,7	1.415	80,5
São Sebastião da Amoreira	18 ^h	8.952	1.998	1.537	76,9	1.414	70,8	1.230	61,6
Tamanho 10,000 – 49,999 habitante									
Santa Fé	15 ^h	11.431	2.482	1.779	71,7	1.413	56,9	1.061	42,7
Jataizinho	17 ^h	12.504	2.767	2.279	82,3	1.912	69,1	1.626	58,8
Paracatu	17 ^h	13.973	2.902	2.389	82,3	1.936	66,7	1.421	49,0
Bela Vista do Paraíso	17 ^h	15.612	3.223	2.347	72,8	1.984	61,5	1.657	51,4
Assaí	17 ^h	16.212	8.918	6.928	77,7	5.886	66,0	4.605	51,6
Sertãoópolis	17 ^h	16.373	3.440	2.408	70,0	1.855	53,9	1.381	40,1
Santa Terezinha de Itaipu	9 ^h	22.570	5.184	3.127	60,3	2.428	46,8	1.729	33,4
Cambará	19 ^h	25.170	5.273	3.923	74,4	3.497	66,3	3.148	59,7
São Miguel do Iguaçu	9 ^h	27.197	6.218	4.416	71,0	3.423	55,0	2.311	37,2
Mandaguari	15 ^h	34.289	7.257	5.356	73,8	3.583	49,4	1.491	20,5
Mariápolis	15 ^h	34.388	7.519	5.784	76,9	4.347	57,8	3.138	41,7
Paçandu	15 ^h	39.291	9.121	7.724	84,7	6.877	75,4	5.131	56,3
Tamanho ≥ 50,000 habitantes									
Ibiporã	17 ^h	52.330	11.175	5.716	51,2	4.449	39,8	3.286	29,4
Sarandi	15 ^h	90.376	20.877	12.147	58,2	7.600	36,4	4.029	19,3
Cambé	17 ^h	103.822	22.492	11.324	50,3	7.971	35,4	4.806	21,4
Paranaguá	1 ^h	150.660	91.317	65.890	72,2	51.455	56,3	35.273	38,6
Foz do Iguaçu	9 ^h	263.782	61.676	27.365	44,4	17.724	28,7	10.140	16,4
Maringá	15 ^h	397.437	93.003	53.519	57,5	39.292	42,2	24.223	26,0
Londrina	17 ^h	548.249	121.525	66.113	54,4	42.649	35,1	22.434	18,5
TOTAL		1.942.638	500.000	302.603	60,5	221.248	44,2	142.865	28,6

Fonte: Dados populacionais - Estimativa da Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (SESA / PR) para definição do público-alvo de vacinação: multiplicação do percentual da população por faixa etária e sexo, de cada município (estimado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas para o ano de 2012) pela população total (estimativa do Tribunal de Contas da União para o ano de 2015); Banco nominal de vacinados - Secretaria de Estado de Saúde do Paraná.

Legenda: ≥1 dose - pelo menos 1 dose; ≥2 doses - pelo menos 2 doses; IC - intervalo de confiança; 1^o - Paranaguá; 9^o - Foz do Iguaçu; 10^o - RS Cascavel; 12^o - Umuarama; 14^o - Paranaíba; 15^o - RS Maringá; 17 - Londrina; 18^o - Cornélio Procopio; 19^o - Jacarezinho; 20 - Toledo.

Obs.: A vacina foi indicada nas cidades de Assaí e Paranaguá para indivíduos entre 9 e 44 anos e nas demais 28 cidades para indivíduos entre 15 e 27 anos

A Figura 3 mostra a CV por dose de acordo com sexo, faixa etária e tamanho dos municípios. Enquanto uma porcentagem ligeiramente maior de homens iniciou a vacinação ($CV \geq 1$ dose: masculino 64,0%, IC 95% 63,8% – 64,1%; feminino 57,1 /%, IC 95% 57,0% – 57,3% - $p < 0,01$) e recebeu pelo menos duas doses ($CV \geq 2$ doses: masculino 45,2%, IC 95% 45,1% – 45,5%; feminino 43,2%, IC 95% 43,0% – 43,4% - $p < 0,01$), essa diferença desapareceu para a terceira dose. Ambos os sexos apresentaram níveis equivalentes de conclusão do EV (masculino 28,5%, IC 95% 28,3% – 28,7%; feminino 28,6%, IC 95% 28,5% – 28,8% - $p = 0,27$).

Foram observadas diferenças significativas na distribuição específica por idade para todas as coberturas ($p < 0,01$). As faixas etárias mais jovens e mais velhas mostraram maior nível de aceitação e adesão ao EV. A $CV_{\geq 1 \text{ dose}}$ e $CV_{\geq 2 \text{ doses}}$ foram significativamente superiores na faixa etária dos 28 aos 44 anos ($CV_{\geq 1 \text{ dose}}$ 89,3%, IC 95% 88,9% - 89,6%; $CV_{\geq 2 \text{ doses}}$ 69,9%, IC 95% 69,4% - 70,4%), seguida pela faixa etária dos 9 aos 14 anos ($CV_{\geq 1 \text{ dose}}$ 74,4%, IC 95% 74,0% – 75,3%; $CV_{\geq 2 \text{ doses}}$ 64,6%, IC 95% 63,9% – 65,2%). Estas faixas etárias apresentaram também as maiores $CV_{3 \text{ doses}}$ (9–14 anos de idade - 49,9%, IC 95% 49,2% – 50,6%; 28–44 anos - 48,8%, IC 95% 48,3% – 49,3%), não se verificando diferenças significativas entre elas. Por outro lado, as CVs foram significativamente menores na faixa etária dos 25 aos 27 anos de idade ($CV_{\geq 1 \text{ dose}}$ 48,0%, IC 95% 47,6% – 48,3%; $CV_{\geq 2 \text{ doses}}$ 32,1%, IC 95% 31,8% – 32,4%; $CV_{3 \text{ doses}}$ 19,3%, 95% IC 19,1% – 19,6%).

Analisando as CVs por tamanho de município, verifica-se uma correlação inversa, embora fraca, para $CV_{3 \text{ doses}}$ ($r = -0,35$), assim municípios menores apresentam CVs mais elevadas, diminuindo progressivamente com o aumento do tamanho do município. O agrupamento dos municípios por porte intensificou essa relação verificando-se diferenças significativas entre as categorias ($p < 0,01$) para qualquer dose da vacina ($CV_{\geq 1 \text{ dose}}$, $CV_{\geq 2 \text{ doses}}$ e $CV_{3 \text{ doses}}$). Para o EV completo a CV variou de 73,2% (IC95% 72,4% – 73,9%) em municípios com menos de 10.000 habitantes a 21,5% (IC95% 21,3% – 21,6%) em municípios com 50.000 ou mais habitantes.

A Tabela 2 apresenta a $CV_{3 \text{ doses}}$, PA e cumprimento de EV oportuno por sexo, faixa etária e tamanho do município. Entre os indivíduos que iniciaram a vacinação, 52,8% não completaram o EV de três doses. Consistentemente com os achados da CV, verificou-se maior PA entre os homens (homens 55,4%, IC 95% 55,2% - 55,7%; mulheres 49,9%, IC 95% 49,6% - 50,1% - $p < 0,01$). A PA foi significativamente

diferente entre as faixas etárias ($p < 0,01$). Verificou-se maior PA nas faixas etárias dos 25 aos 27 anos (59,7%, IC95% 59,3% -60,2%) e dos 20 aos 24 anos (59,3%, IC 95% 58,9% -59,6%), sem diferenças significativas entre elas. A menor PA ocorreu na faixa etária dos nove aos 14 anos (33,2%, IC de 95% 32,4% a 34,0%). Observou-se aumento progressivo da PA com o aumento do tamanho do município ($p < 0,01$). Entre os indivíduos que iniciaram a vacinação, 47,2% completaram o EV e, destes, 86,0% o completaram em fases consecutivas do programa e com intervalo entre doses igual ou superior a 160 dias (cumprimento de EV oportuno 40,6%). O cumprimento de EV oportuno seguiu a mesma tendência da $CV_{3\text{doses}}$ em relação à faixa etária e tamanho do município, no entanto uma maior porcentagem de mulheres completou o EV oportuno (sexo masculino 37,8%, IC 95% 32,4% -34,0%; sexo feminino 43,6%, IC 95% 43,4% -43,9% - $p < 0,01$). Foram observadas diferenças significativas ($p < 0,01$) na proporção de cumprimento de EV oportuno quando comparados os indivíduos que iniciaram o EV nas primeira e segunda fases, verificando-se maior adesão nos que iniciaram na primeira fase (1ª fase - 50,8%; 2ª fase -18,8%).

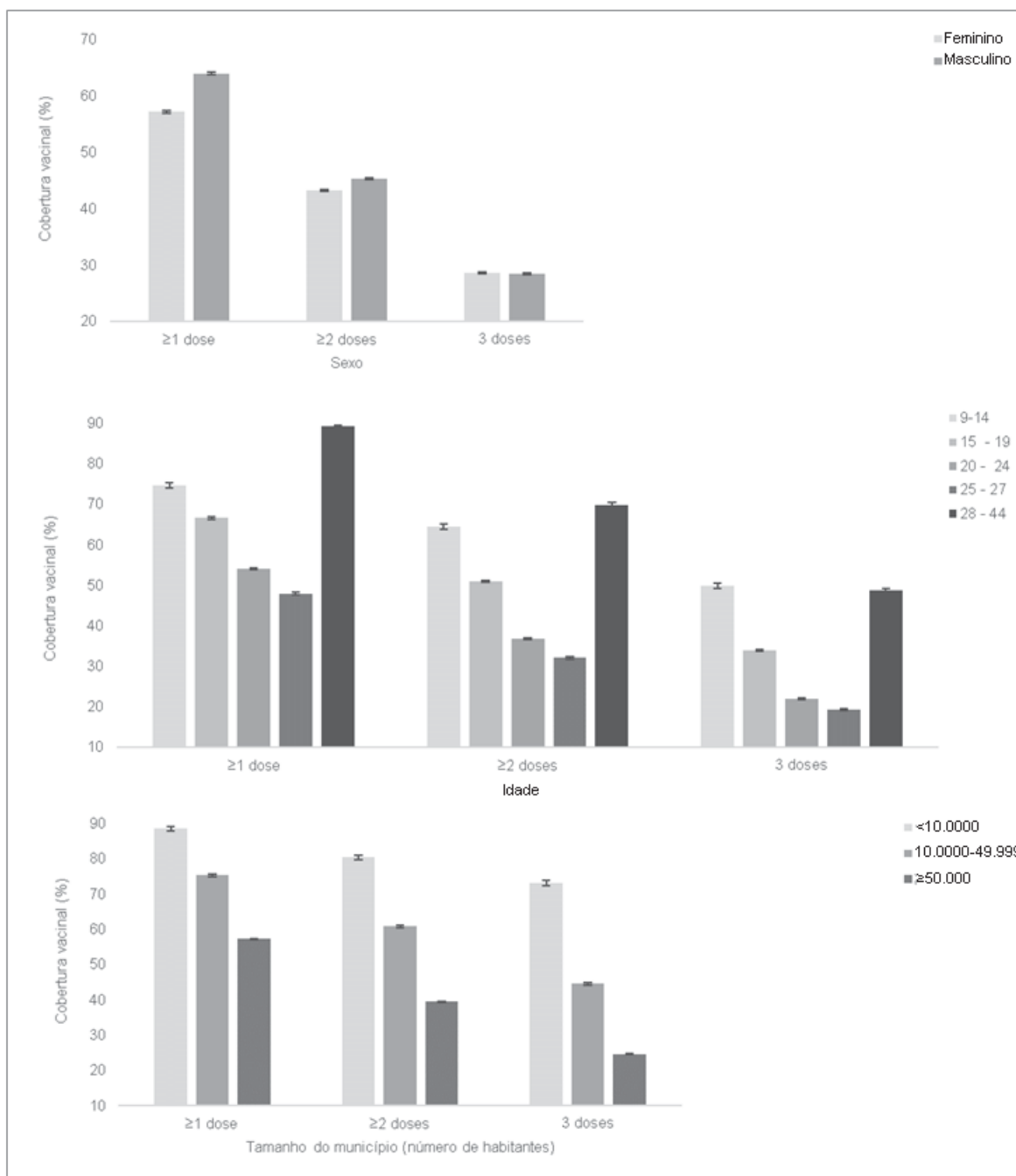


Figura 3: Cobertura vacinal para pelo menos uma, pelo menos duas e três doses e respectivos intervalos de confiança de 95% por sexo, faixa etária e porte da cidade nas 30 cidades participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, 2016–2018.

Fonte: Dados populacionais - Estimados pela Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (SESA / PR) para definição do público-alvo da vacinação: multiplicação do percentual da população por faixa etária e sexo, de cada município (estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas no ano de 2012) pela população total (estimativa do Tribunal de Contas da União para o ano de 2015); Número de doses administradas - Banco nominal de vacinados - SESA / PR.

Nota: Para o cálculo da cobertura vacinal por porte da cidade, foram considerados apenas os dados da faixa etária de 15 a 27 anos.

Tabela 2: Cobertura vacinal para esquema completo, proporção de abandono, cumprimento do esquema vacinal oportuno e intervalo de confiança de 95% por sexo, faixa etária e porte do município, nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, 2016-2018

Variáveis	Cobertura vacinal (3 doses)			Proporção de abandono			Cumprimento de esquema vacinal recomendado		
	%	95% IC	Valor de p	%	95% IC	Valor de p	%	95% IC	Valor de p
Sexo			0,273			<0,01*			<0,01*
Feminino	28,6	28,5 – 28,8		49,9	49,6 – 50,1		43,6	43,4 – 43,9	
Male	28,5	28,3 – 28,7		55,4	55,2 – 55,7		37,8	37,6 – 38,8	
Faixa etária (anos)			<0,01*			<0,01*			<0,01*
9 – 14	49,9	49,2 – 50,6		33,2	32,4 – 34,0		55,6	54,8 – 56,4	
15 – 19	33,9	33,7 – 34,1		49,1	48,8 – 49,4		43,6	43,3 – 43,9	
20 – 24	22,1	21,9 – 22,3		59,3	58,9 – 59,6		34,9	34,6 – 35,2	
25 – 27	19,3	19,1 – 19,6		59,7	59,3 – 60,2		34,7	34,3 – 35,1	
28 – 44	48,8	48,3 – 49,3		45,3	44,8 – 45,9		48,8	48,2 – 49,3	
Municipality Size (Nº habitantes) **			<0,01*			<0,01*			<0,01*
<10 000	73,2	72,4 – 73,9		17,4	16,7 – 18,0		77,8	77,1 – 78,6	
10 000 - 49 999	42,9	42,5 – 43,3		42,0	41,5 – 42,4		52,8	52,3 – 53,2	
≥ 50 000	21,5	21,3 – 21,6		52,6	52,3 – 52,9		36,7	36,5 – 36,9	

Fonte: Dados populacionais – Estimativa da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA / PR) para definição da população-alvo: multiplicação do percentual da população por idade e sexo, para cada município (estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para o ano de 2012) pela população total (estimativa do Tribunal de Contas da União para o ano de 2015); Banco de Dados Nominal de vacinados - SESA / PR.

Chave: IC - Intervalo de confiança.

* Diferenças estatisticamente significativas.

** Para o cálculo da cobertura vacinal por porte de município, foram considerados apenas os dados da faixa etária de 15 a 27 anos.

5. Discussão

Este estudo teve como objetivo avaliar a cobertura vacinal e a proporção de EV oportuno na campanha de vacinação da dengue, no estado do Paraná, Brasil. Analisando a campanha verifica-se que a adesão e cumprimento do EV apresentaram heterogeneidade significativa em algumas variáveis. A adesão a pelo menos uma dose foi de 60,5%, 44,2% a pelo menos duas doses e 28,6% para a série completa de três doses, refletindo uma PA superior a 50%. Entre os indivíduos que iniciaram a vacinação, menos de 50% aderiram ao EV oportuno, com maior proporção de adesão entre os indivíduos que iniciaram a vacinação na primeira fase do programa. As CVs

foram muito elevadas entre os indivíduos de nove a 14 anos e de 28 a 44 anos, em comparação com as faixas etárias intermediárias. Essas faixas etárias exibiram também PA mais baixas e os mais altos de cumprimento de EV oportuno. Da mesma forma, as CVs e cumprimento de EV oportuno mais elevados e PAs mais baixas foram observadas em municípios menores em comparação com comunidades maiores. Embora mais indivíduos do sexo masculino tenham iniciado a vacinação, como a PA foi maior nesse grupo, a CV para três doses não apresentou diferenças significativas entre gêneros e o cumprimento de EV oportuno foi mais elevado no sexo feminino.

As CVs observadas na campanha de vacinação no Paraná contrastam com a adesão esperada com base em pesquisas de aceitação realizadas entre 2008 e 2017, nas Américas e na Ásia, sugerindo taxas de aceitação da vacina da dengue variando de 77,3% a 95,5% [15], [16], [17], [18], [19]. No entanto, alguns desses estudos mostraram que uma diminuição na eficácia e um possível aumento nos efeitos colaterais levam à diminuição da aceitação da vacina da dengue com taxas que variam de 54% a 75% [18], [19].

Vacinas introduzidas previamente que alcançaram melhores CVs em campanhas, como na campanha nacional de eliminação da rubéola no Brasil em 2008 (95,8%) [23], apresentam vários fatores que podem ter contribuído para maior confiança e interesse pela vacina. Entre eles, a alta eficácia da vacina contra rubéola, o fato de se tratar de uma vacina com EV de dose única, a sua disponibilidade na vacinação de rotina desde 1993 e o impacto da rubéola congênita. As diferenças na duração da campanha (oportunidade de 20 semanas para vacinar com a vacina da rubéola e 11 semanas para a primeira dose da vacina da dengue) e a ampla estratégia de divulgação nacional pela mídia na campanha da rubéola também podem ter contribuído para seu grande sucesso. A CV e a PA observados na campanha de vacinação da dengue do Paraná foram consistentes com os relatados para a vacinação com a vacina do HPV no Brasil. Na verdade, 3 anos após a integração da vacinação do HPV na campanha nacional de imunização, apenas 72,4% da população feminina de nove a 13 anos de idade recebeu pelo menos 1 dose da vacina e 45,1% receberam o EV completo de duas doses [20]. Os desafios para alcançar elevada adesão e cumprimento de EV ao introduzir uma nova campanha de vacinação pública são multifatoriais e podem estar relacionados tanto aos atributos da vacina quanto às características da campanha.

A vacina da dengue apresenta duas especificidades que podem explicar alguns de nossos achados. Por um lado, é uma vacina com EV de três doses administrada em intervalos de seis meses ao longo de um ano. Tanto para as vacinas individuais quanto para o sistema de saúde, isso requer um lembrete e um esforço de acompanhamento que provavelmente afetará a adesão, bem como o cumprimento do EV e assim as CVs finais. Um estudo multicêntrico de base populacional acerca do cumprimento de EVs de múltiplas doses para vacinas da hepatite A, B e varicela indicou proporções de conclusão adequada dos Evs variando de 25% a 63% em indivíduos com idade entre nove e 49 anos [24]. No nosso estudo foi observada uma proporção semelhante de cumprimento do EV oportuno (40,6%).

Por outro lado, outro motivo que pode ter contribuído para a menor adesão entre aqueles que iniciaram o EV na segunda fase da campanha foi a divulgação pelo laboratório produtor da vacina da dengue, no final do novembro de 2017, da possibilidade de aumento do risco de dengue grave e hospitalizações em indivíduos vacinados soronegativos [13]. Como a divulgação ocorreu no intervalo entre a terceira e a quarta fases do programa de vacinação, verifica-se maior probabilidade de afetar as CVs entre aqueles que iniciaram a vacinação na segunda fase relativamente aos que iniciaram na primeira fase e já haviam completado o EV. Preocupações com a segurança e baixa eficácia vacinal são as razões mais comuns para a hesitação vacinal [25], [26]. Estudos realizados nos Estados Unidos [19] e na Guatemala [18] sugeriram, da mesma forma que para outras vacinas, que a eficácia da vacina da dengue e a frequência de seus efeitos colaterais constituem fatores decisivos para sua aceitação. A divulgação das limitações do perfil da vacina da dengue pode, assim, ter tido uma contribuição essencial para as diferenças nas CVs entre os indivíduos que iniciaram a vacinação na primeira e na segunda fases. É importante estudar o impacto da divulgação de informações pela mídia na adesão e aceitação de vacinas e suas implicações nas CVs, com foco particular em novas vacinas.

Vários fatores do contexto programático podem também ter desempenhado um papel essencial na adesão e cumprimento do EV na campanha de vacinação. Em primeiro lugar, Dengvaxia® é uma vacina nova que foi divulgada ao público por um curto período. Isso pode ter suscitado à população dúvidas sobre sua eficácia e segurança. Programas massivos de vacinação gratuita com novas vacinas por vezes geram a sensação de participar de um experimento, diminuindo a confiança e a aceitação, como aconteceu na campanha de vacinação do papilomavírus em 2008 na

Romênia [27]. A diferença significativa observada na CV entre os EVs iniciados na primeira e na segunda fase do programa pode ter decorrido de um maior comprometimento dos indivíduos que optaram pela vacinação na primeira fase. Essa hipótese assume que o início da vacinação na segunda fase pode refletir hesitação com uma nova vacina e maior probabilidade de não cumprimento do EV.

Outro fator que provavelmente também contribuiu para as CVs observadas foi a faixa etária-alvo do programa. Apesar da carga de doenças evitáveis por vacinas em adolescentes e adultos, a vacinação nesses grupos ainda é negligenciada em comparação com a vacinação infantil [28]. Além do baixo investimento em vacinação nessas faixas etárias, principalmente em adultos, existem barreiras de vacinação específicas para essas populações. De acordo com Bridges et al. [29] e Johnson et al. [30], os principais fatores que impactam na vacinação em adultos incluem a ausência de recomendações dos profissionais de saúde, limitações de conhecimento sobre as vacinas necessárias para adultos, falta de conhecimento sobre sua eficácia e preocupação com os efeitos colaterais. Os dados de CVs em adolescentes e adultos são limitados, refletindo incúria, no entanto os que estão disponíveis apontam para coberturas abaixo do ideal na adolescência e ainda mais baixas na idade adulta [31], [32], [33], [34], [35].

No presente estudo, as CVs e o cumprimento de EV foram mais baixos nos adultos jovens (de 20 a 27 anos) em comparação com os adolescentes, mas também em adultos de 28 a 44 anos. Estudos anteriores corroboram esses achados, mostrando maior vacinação em adolescentes mais jovens de nove a 14 anos, em comparação com adolescentes de 15 a 19 anos [36], [37], bem como em adultos, nestes últimos de forma crescente com a idade [24], [38], [39], [40], [41]. Esse fato pode ser explicado não apenas pela maior participação da família na rotina de saúde associada à estrutura e cultura de práticas de prevenção para a saúde (ou seja, imunização) voltadas para as crianças, mas também pela maior conscientização sobre a necessidade de cuidados preventivos relacionados ao envelhecimento. A crescente independência adquirida no avanço da adolescência, bem como a desvalorização pelo adolescente de práticas de prevenção de riscos e agravos e proteção à saúde, podem também ser as causas da diminuição das CVs e do aumento da PA nas fases posteriores da adolescência. Um estudo nos Estados Unidos avaliando consultas médicas ambulatoriais em adolescentes demonstrou que adolescentes mais jovens (11 a 14 anos) utilizavam três vezes mais consultas preventivas que adolescentes

mais velhos [42]. Parece haver uma tendência importante de redução do uso de cuidados de saúde da infância à idade adulta, com taxas de 88% em crianças até 11 anos, 83% em adolescentes de 12 a 17 anos e 72% em adultos jovens, com posterior aumento progressivo no uso com o envelhecimento [43], [44].

A estratégia de implementação utilizada durante a campanha de vacinação, que incluiu a vacinação em escolas e locais de trabalho, além de unidades de saúde, também pode ter afetado a adesão global e a adesão diferenciada por idade e sexo. Embora os programas escolares provavelmente tenham contribuído para uma maior CV, cumprimento de EV oportuno e menor PA verificados em adolescentes mais jovens, conforme observado em outros programas escolares [20], a vacinação no local de trabalho pode ter contribuído para uma maior proporção de iniciação de vacinação em homens dado o maior número destes no mercado de trabalho no Brasil [45]. No entanto, o abandono nesse grupo foi maior, com coberturas semelhantes em ambos os sexos para o EV completo e maior cumprimento de EV oportuno entre as mulheres. A menor adesão masculina ao EV está de acordo com estudos anteriores [26], [41], [46] e é consistente com o fato de que as mulheres geralmente usam mais os serviços de saúde do que os homens [47], [48], [49].

Observou-se grande heterogeneidade na distribuição das CVs por municípios, com diminuição progressiva com o aumento do tamanho do município, apontando para a necessidade de avaliação dos possíveis fatores envolvidos. Um estudo brasileiro recente sobre a distribuição nacional da cobertura vacinal do sarampo constatou que municípios maiores, com menor índice de desenvolvimento humano e menor cobertura de estratégia de saúde da família, apresentam menores CV [50].

A principal limitação deste estudo é a utilização de dados secundários. Apesar da existência de um sistema único de registro das doses das vacinas aplicadas no programa de vacinação, pode ter havido diferenças na qualidade dos registros entre os municípios, com possível subnotificação ou erro na entrada de dados. Outra possível limitação diz respeito à população alvo definida para o cálculo da CV. A utilização de estimativas populacionais para o ano de 2015, com a distribuição por sexo e faixa etária com base no censo do IBGE de 2010, pode ter causado imprecisões que podem ter afetado com maior intensidade municípios de menor porte. Assim, CVs acima de 100%, encontradas em municípios de pequeno porte, podem indicar uma subestimação da população alvo ou falta de rigor na aplicação dos critérios de seleção dos indivíduos a serem vacinados.

Este é um novo estudo com dados sobre vacinação em massa com a vacina da dengue. Os resultados destacam os desafios da vacinação com novas vacinas e especialmente com um EV de múltiplas doses, bem como os fatores programáticos que podem apoiar a sua implementação bem-sucedida. As diferenças das CVs entre idade, sexo e municípios demonstram a necessidade de estratégias diferenciadas.

Declaração de Conflito de Interesses

Os autores declaram os seguintes interesses financeiros / relações pessoais que podem ser considerados como potenciais conflitos de interesses: Este estudo foi financiado pela Sanofi Pasteur, que participou da revisão inicial do manuscrito. Os autores tiveram a responsabilidade final pela análise, interpretação dos dados, revisão final e pela decisão de envio do manuscrito para publicação.

Agradecimentos

Agradecemos ao Grupo de Trabalho da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, em especial a Júlia Valéria Ferreira Cordellini, João Luís Gallego Crivellaro e Raul Júnior Belly pela concessão de acesso ao cadastro nominal de vacinados com a vacina da dengue. Agradecemos também aos alunos da Universidade Federal do Paraná Alexandre Fidencio Domingues, Ana Luiza de Freitas Andrade, Daniel Dutra Rufasto, Dennis Santos Leão, Heitor Caliendo Bonilha, Heloisa Padeski Rodoniski, Isabela Gomes da Silva, Júlia Santana de Oliveira, Juliana Carolina Sava Donadello, Karine Amanda de Arruda, Kethelyn Keroline T. Rodrigues, Larissa Luciane Ferreira, Lauren Bueno de Araújo, Letícia Baby Couto, Matheus Hideki Taborda, Patrícia Bispo Guimarães, Sara Aparecida Mota Gomes pelo auxílio na pesquisa bibliográfica sobre o tema.

Referências

- [1] Simmons CP, Farrar JJ, Van Vinh Chau N, Wills B. Current concepts: Dengue. *New England Journal of Medicine* 2012;366:1423–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1110265>.
- [2] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496:504–7. <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
- [3] Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2012;6:e1760. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>.
- [4] Jentes ES, Ryan Lash R, Johansson MA, Sharp TM, Henry R, Brady OJ, et al. Evidence-based risk assessment and communication: a new global dengue-risk map for travellers and clinicians # n.d. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw062>.
- [5] Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Update: Dengue . Washington, D.C. : 2019.
- [6] Nunes PCG, Daumas RP, Sánchez-Arcila JC, Nogueira RMR, Horta MAP, Dos Santos FB. 30 years of fatal dengue cases in Brazil: A review. *BMC Public Health* 2019;19:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6641-4>.
- [7] De Araújo VEM, Bezerra JMT, Amâncio FF, De Azeredo Passos VM, Carneiro M. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: Analysis of the global burden of disease study 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2017;20:205–16. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050017>.
- [8] Tuiskunen Bäck A, Lundkvist Å. Dengue viruses – an overview. *Infection Ecology & Epidemiology* 2013;3:19839. <https://doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>.
- [9] Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2019;15:2295–314. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>.
- [10] Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C,

- Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine* 2015;373:1195–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>.
- [11] Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Manual de normas e procedimentos para vacinação - dengue. Curitiba: 2017.
- [12] Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *New England Journal of Medicine* 2018;379:327–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>.
- [13] MacDonald NE, Eskola J, Liang X, Chaudhuri M, Dube E, Gellin B, et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* 2015;33:4161–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036>.
- [14] Harapan H, Anwar S, Setiawan AM, Sasmono RT. Dengue vaccine acceptance and associated factors in Indonesia: A community-based cross-sectional survey in Aceh. *Vaccine* 2016;34:3670–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.026>.
- [15] Hadisoemarto PF, Castro MC. Public Acceptance and Willingness-to-Pay for a Future Dengue Vaccine: A Community-Based Survey in Bandung, Indonesia. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2013;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002427>.
- [16] Reyes MSG, Lee KMG, Pedron AML, Pimentel JMT, Pinlac PA V. Factors associated with the willingness of primary caregivers to avail of a dengue vaccine for their 9 to 14-year-olds in an urban community in the Philippines. *Vaccine* 2020;38:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.001>.
- [17] Yeo H, Shafie A. The Public Acceptance And Willingness-To-Pay (Wtp) Of Dengue Vaccine In Penang, Malaysia: Assessment with A Contingent Valuation Study. *Value in Health* 2016;19:A913. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.130>.
- [18] Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS ONE* 2018;13:1–14.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206726>.

- [19] World Health Organization. Guidance for immunization programme managers. Geneva: 2018.
- [20] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores Sociais Municipais - Uma análise dos resultados do universo do Censo Demográfico 2010. 2011.
- [21] Nelson JC, Bittner RCL, Bounds L, Zhao S, Baggs J, Donahue JG, et al. Compliance with multiple-dose vaccine schedules among older children, adolescents, and adults: Results from a vaccine safety datalink study. *American Journal of Public Health* 2009;99:389–97. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.151332>.
- [22] Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: A critical review. *Social Science and Medicine* 2014;112:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.04.018>.
- [23] Benoit CM, Macleod WB, Hamer DH, Sanchez-Vegas C, Chen LH, Wilson ME, et al. Acceptability of hypothetical dengue vaccines among travelers. *Journal of Travel Medicine* 2013;20:346–51. <https://doi.org/10.1111/jtm.12056>.
- [24] Olson D, Rick AM, Krager S, Lamb M, Asturias EJ. Vaccine Demand and Willingness-to-pay for Arbovirus Vaccines: A Cross-sectional Survey in Rural Guatemala. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2018;37:1184–9. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002169>.
- [25] Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine* 2015;373:1195–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>.
- [26] Craciun C, Baban A. “ Who will take the blame?”: Understanding the reasons why Romanian mothers decline HPV vaccination for their daughters. *Vaccine* 2012;30:6789–93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.016>.
- [27] Nanni A, Meredith S, Gati S, Holm K, Harmon T, Ginsberg A. Strengthening global vaccine access for adolescents and adults. *Vaccine* 2017;35:6823–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.023>.
- [28] Bridges CB, Hurley LP, Williams WW, Ramakrishnan A, Dean AK, Groom A V.

- Meeting the Challenges of Immunizing Adults. *Vaccine* 2015;33:D114–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.054>.
- [29] Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to Adult Immunization. *American Journal of Medicine* 2008;121. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.05.005>.
- [30] Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, Markowitz LE, Williams CL, Fredua B, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years - United States, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2019;68:718–23. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6833A2>.
- [31] Loke AY, Kwan ML, Wong YT, Wong AKY. The uptake of human papillomavirus vaccination and its associated factors among adolescents: A systematic review. *Journal of Primary Care and Community Health* 2017;8:349–62. <https://doi.org/10.1177/2150131917742299>.
- [32] Viegas SM da F, Sampaio F de C, de Oliveira PP, Lanza FM, de Oliveira VC, Dos Santos WJ. Vaccination and adolescent knowledge: Health education and disease prevention. *Ciencia e Saude Coletiva* 2019;24:351–60. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018242.30812016>.
- [33] Schuchat A, Director A, Jaffe HW, Rasmussen SA, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations-United States, 2015 Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. vol. 66. 2017.
- [34] Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine* 2018;36:4979–92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.044>.
- [35] Sociedade Brasileira de Imunizações. Imunização de adultos & idosos. São Paulo: 2019.
- [36] Sakou II, Tsitsika AK, Papaevangelou V, Tzavela EC, Greydanus DE, Tsolia MN. Vaccination coverage among adolescents and risk factors associated with incomplete immunization. *European Journal of Pediatrics* 2011;170:1419–26. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1456-z>.
- [37] Gallagher KE, Kadokura E, Eckert LO, Miyake S, Mounier-Jack S, Aldea M, et

- al. Factors influencing completion of multi-dose vaccine schedules in adolescents: a systematic review 2016. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2845-z>.
- [38] Johnson KD, Lu X, Zhang D. Adherence to hepatitis A and hepatitis B multi-dose vaccination schedules among adults in the United Kingdom: A retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2019;19:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6693-5>.
- [39] Trantham L, Kurosky SK, Zhang D, Johnson KD. Adherence with and completion of recommended hepatitis vaccination schedules among adults in the United States. *Vaccine* 2018;36:5333–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.111>.
- [40] Hughes MM, Saiyed NS, Chen TS. Local-Level Adult Influenza and Pneumococcal Vaccination Disparities: Chicago, Illinois, 2015–2016. *American Journal of Public Health* 2018;108:517–23. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.304257>.
- [41] Fry CA, Silverman EP, Miller S. Addressing Pneumococcal Vaccine Uptake Disparities among African-American Adults in the United States. *Public Health Nursing* 2016;33:277–82. <https://doi.org/10.1111/phn.12257>.
- [42] Rand CM, Shone LP, Albertin C, Auinger P, Klein JD, Szilagyi PG. National health care visit patterns of adolescents: implications for delivery of new adolescent vaccines. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2007;161:252–9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.3.252>.
- [43] Lau JS, Adams SH, Boscardin WJ, Irwin CE, Lau J. Young Adults' Health Care Utilization and Expenditures Prior to the Affordable Care Act. *J Adolesc Health* 2014;54:663–71. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.03.001>.
- [44] Institute of Medicine and National Research Council. Investing in the health and well-being of young adults. Washington, DC: National Academies Press; 2015. <https://doi.org/10.17226/18869>.
- [45] Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE. National Household Sample Survey (PNAD)- Synthesis of indicators 2015. 2016.
- [46] Reynolds GL, Nguyen HH, Singh-Carlson S, Fisher DG, Odell A, Xandre P. Application of the Extended Health Control Belief Model to Predict Hepatitis A

- and B Vaccinations. *Public Health Nursing* (Boston, Mass) 2016;33:430–9. <https://doi.org/10.1111/phn.12254>.
- [47] Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open* 2013;3:1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003320>.
- [48] Osika Friberg I, Krantz G, Määttä S, Järbrink K. Sex differences in health care consumption in Sweden: A register-based cross-sectional study. *Scandinavian Journal of Public Health* 2016;44:264–73. <https://doi.org/10.1177/1403494815618843>.
- [49] Cylus J, Hartman M, Washington B, Andrews K, Catlin A. Pronounced gender and age differences are evident in personal health care spending per person. *Health Affairs* 2011;30:153–60. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0216>.
- [50] Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Leal MB, de Oliveira C, Guilhem DB. Measles-containing vaccines in Brazil: Coverage, homogeneity of coverage and associations with contextual factors at municipal level. *Vaccine* 2020;38:1881–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.030>.

5.3 FATORES ASSOCIADOS AO CUMPRIMENTO DE ESQUEMA VACINAL OPORTUNO EM CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL

Fatores associados ao cumprimento de esquema vacinal oportuno em campanha de vacinação para a dengue no estado do Paraná, Brasil

Clara Preto; Denise Siqueira de Carvalho; Fredi Diaz Quijano; Karin Regina Luhm

Resumo

Introdução: O sucesso da vacinação em esquemas de múltiplas doses depende não só da adesão à vacinação, mas também da sua completude. A vacina da dengue, Dengvaxia®, foi utilizada em iniciativa pioneira com financiamento público no estado do Paraná, entre 2016 e 2018, com vacinação de mais de 300 mil pessoas em 30 municípios com alta incidência de dengue. Considerando a aplicação de três doses com intervalo de 6 meses, a vacinação foi desenvolvida em cinco fases com início do esquema vacinal (EV) na primeira (1ªcoorte) ou segunda fase (2ªcoorte) da campanha. **Metodologia:** Foi realizado estudo de coorte para avaliar o cumprimento de EV oportuno (três doses em fases subsequentes da campanha) e fatores associados na 1ªcoorte. Para mitigar o viés de seleção pelo ingresso na campanha foi feita ponderação das observações segundo a proporção de indivíduos que iniciaram vacinação por sexo, faixa etária e município. Foi utilizado modelo de regressão logística multinível para as variáveis sexo, idade e cobertura da atenção básica ajustado por índice de desenvolvimento humano, proporção de população urbana e porte por município. **Resultados:** Cumpriram o EV oportuno 104.620 indivíduos correspondendo a uma proporção de cumprimento entre indivíduos que iniciaram vacinação de 50,8%. A idade esteve relacionada com o não cumprimento do EV oportuno de forma complexa, com adultos jovens apresentando chances duas vezes maiores de não cumprimento relativamente aos adolescentes mais jovens. Pertencer a municípios com menor cobertura da atenção básica esteve associado a maior chance de não completude do EV oportuno. **Conclusão:** Apenas metade dos indivíduos que iniciaram a vacinação completaram o EV oportuno apontando a necessidade de ações para melhorar a completude. Os resultados fornecem evidências para apoiar políticas de saúde pública demonstrando a importância da atenção básica, bem como a necessidade de estratégias voltadas para subgrupos da população que necessitam de uma ação diferenciada em especial adultos jovens.

Palavras-chave: Esquema vacinal multidoses; Esquema vacinal oportuno; Programas de imunização; Vacinação; Vacinas contra Dengue.

Introdução

A vacinação é das ações de maior sucesso de saúde pública evitando milhões de mortes anualmente (1). Contudo a hesitação vacinal vem se constituindo numa ameaça global crescente para a manutenção das coberturas vacinais, variando ao longo do tempo, local e dos tipos de vacinas (2). Assim, torna-se fundamental estudar os fatores relacionados à adesão às vacinas para melhorar a sua compreensão e abordagem de forma a otimizar as estratégias de vacinação.

Em 2015 foi licenciada a única vacina da dengue disponível no mercado, Dengvaxia® que apresenta uma eficácia de 65% (3) e está indicada para indivíduos de nove a 45 anos num regime de três doses em intervalos de seis meses (4). A dengue representa uma ameaça crescente à saúde pública com crescimento acentuado nas últimas décadas por todo o mundo (5). A ausência de tratamento específico para a doença e os resultados limitados das estratégias de controle de vetores utilizadas nas últimas décadas reforçam a importância da sua utilização (6). Esta vacina, aprovada em mais de 20 países foi adotada em programas de saúde pública apenas no estado do Paraná, no Brasil, e nas Filipinas (4).

No Brasil, a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA / PR) vacinou gratuitamente mais de 300 mil pessoas entre agosto de 2016 e dezembro de 2018 em 30 municípios com alta incidência de dengue no estado (7). Considerando a aplicação de três doses com intervalo de 6 meses entre as doses, a campanha de vacinação foi desenvolvida em cinco fases. As orientações da SESA incluíram a possibilidade de início do esquema de vacinação na primeira (1ªcoorte) ou segunda fases (2ªcoorte) da campanha.

Em estudo acerca das coberturas vacinais nessa campanha verificou-se que 60,5% da população-alvo aderiu à campanha de vacinação, mas apenas 28,6% completaram o esquema de três doses, refletindo uma proporção de abandono superior a 50%. Embora estas coberturas sejam inferiores ao relatado na maioria dos estudos de aceitação de uma hipotética vacina da dengue (8–15), a moderada eficácia vacinal (16), o esquema posológico multidoses (17) e a divulgação pelo laboratório produtor da vacina da dengue, no final do novembro de 2017, da possibilidade de aumento do risco de dengue grave e hospitalizações em indivíduos vacinados soronegativos (18) podem ter impactado na real adesão. Esse mesmo estudo também revelou grande heterogeneidade de coberturas entre os diferentes municípios

sugerindo a implicação de outros fatores na adesão à vacina.

As decisões em relação à vacinação são influenciadas por múltiplos fatores nomeadamente fatores relativos à vacina/vacinação (caraterísticas das vacinas, introdução de novas vacinas, desenho dos programas de vacinação), fatores contextuais (fatores demográficos, socioeconômicos, barreiras geográficas) e individuais/influência de grupo (experiência prévia com a vacinação, relação com o sistema de saúde e atitudes preventivas) (19). Relativamente à vacina da dengue o fato de se tratar de uma nova vacina em esquema multidosado onde o sucesso da vacinação depende não só da adesão, mas também da continuação e conclusão dos esquemas vacinais (EV) torna importante a avaliação de fatores individuais e contextuais que afetam a sua completude. Desta forma, deve-se procurar conhecer as caraterísticas da população alvo que possam levar à hesitação vacinal bem como considerar a importância dos fatores relacionados aos serviços de saúde (20).

Assim, este estudo se propôs a avaliar as possíveis influências dos serviços públicos de saúde bem como do sexo e idade na adesão ao esquema completo da vacina da dengue na campanha de vacinação no estado do Paraná, Brasil.

Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte com indivíduos que participaram na campanha de vacinação da dengue no estado do Paraná, Brasil, realizada em 30 municípios selecionados a partir de critérios pré-definidos pela SESA / PR. Os municípios com taxas de incidência de dengue acima de 500 por 100.000 habitantes entre agosto de 2015 e julho de 2016 e com três ou mais epidemias nos 5 anos prévios à campanha de vacinação (de julho de 2011 a junho de 2016) tiveram indicação para vacinar a população na faixa etária dos 15 aos 27 anos (28 municípios) e os municípios com taxas de incidência de dengue superior a 8.000/ 100.000 habitantes tiveram indicação de vacinar em uma faixa etária mais extensa, dos nove aos 44 anos (dois municípios) (21).

Considerando a aplicação de três doses com intervalo de 6 meses entre as doses, a campanha de vacinação foi desenvolvida em cinco fases: 1ª fase - de 13 de agosto a 24 de setembro de 2016; 2ª fase - de 1 de março a 7 de abril de 2017; 3ª fase - de 20 de setembro a 11 de novembro de 2017; 4ª fase - de 20 de março a 29 de junho de 2018; 5ª fase - de 5 de novembro a 20 de dezembro de 2018 (21). As

SESA definiu a possibilidade de início do esquema de vacinação na primeira ou segunda fase da campanha (21). Para auxiliar no cumprimento das três doses, foi utilizado um sistema de lembrete que informava as fases seguintes da campanha de vacinação por meio de mensagens telefônicas ou de e-mail (7).

Em novembro de 2017 o laboratório produtor da vacina da dengue divulgou um estudo que indicava a possibilidade de aumento do risco de dengue grave e hospitalizações em indivíduos vacinados soronegativos (22). Como a divulgação ocorreu no intervalo entre a terceira e a quarta fases da campanha de vacinação os indivíduos que iniciaram a vacinação na primeira fase tiveram oportunidade de completar o esquema vacinal (EV) antes dessa notícia, diferente dos que iniciaram na segunda fase (2ªcoorte). Neste sentido optou-se pela inclusão, neste estudo, apenas dos indivíduos que iniciaram a vacinação na primeira fase da campanha (1ªcoorte).

As variáveis de exposição analisadas foram sexo, idade e cobertura da atenção básica (CobAB). A CobAB é um indicador utilizado pelo ministério da saúde do Brasil para o monitoramento do acesso aos serviços públicos de atenção básica, e é estimado pelo percentual da população coberta por equipes da Estratégia Saúde da Família e por equipes de Atenção Básica em relação à estimativa populacional. Foram definidas como possíveis covariáveis relativas ao contexto dos municípios a taxa de incidência de dengue por 100.000 habitantes nos oito anos prévios à campanha de vacinação, a proporção de população urbana, a população do município e o nível socioeconômico definido pelo indicador Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Estabeleceu-se como variável de desfecho o cumprimento de EV oportuno definida pelo recebimento de três doses da vacina em fases consecutivas da campanha e com intervalo entre as doses maior ou igual a 160 dias. Dada a extensão das fases da campanha por alguns municípios, considerou-se uma margem de 30 dias antes e depois do período oficial de cada fase com pertencente à própria fase.

Os dados sobre as doses administradas segundo sexo, idade e município, bem como as datas de aplicação, foram obtidos do cadastro vacinal nominal disponibilizado pela SESA / PR e acerca da CobAB por município através do e-gestor - Sistema de Informação da Atenção Básica (SISAB), no período de agosto de 2016 a junho de 2018. Os dados das covariáveis de contexto dos municípios tiveram como fontes o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a estimativa do Tribunal de

Contas da União para o ano de 2015 e o Atlas para o desenvolvimento humano no Brasil em 2010 do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD).

Os dados foram tabulados e analisados no programa Microsoft Excel e no Software de Estatística Stata®. Para análise descritiva foi calculada a proporção de cumprimento de EV oportuno por sexo, faixa etária e faixa de CobAB.

Para explicitação do papel das variáveis no quadro conceitual da questão da pesquisa e determinar o conjunto de ajuste de covariáveis foi aplicado o gráfico acíclico direcionado (DAG) (23). Na elaboração do gráfico foram acrescentadas variáveis não medidas, mas que podem ter influência sobre o desfecho, incluindo: ingresso na campanha; transição demográfica e socioeconômica; motivações pessoais, influência de grupo, fatores relacionados com a vacina/vacinação; e efeitos adversos pós vacina (Figura 1).

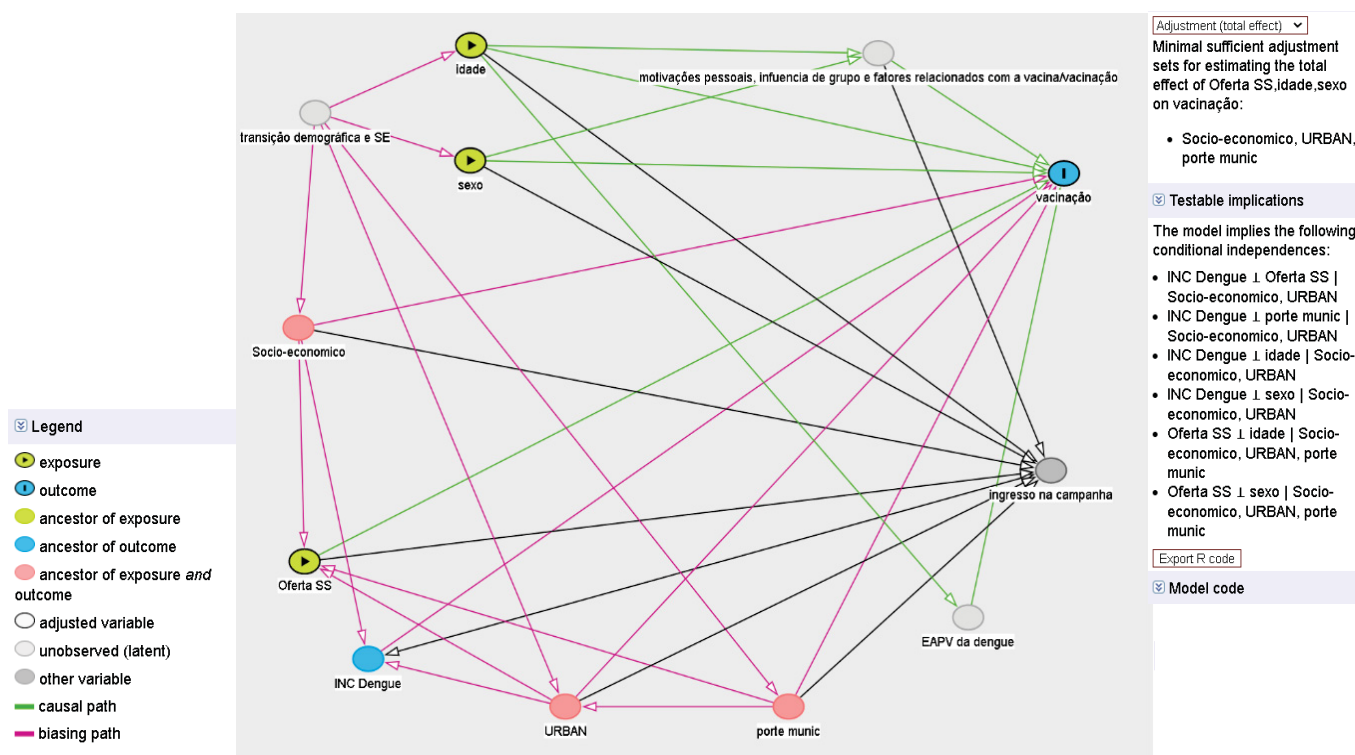


Figura 1: Gráfico acíclico direcionado do estudo

Fonte: O autor (2021)

Legenda: EAPV – Efeitos adversos pós-vacina; INC – Incidência; Munic – Município; SE – Socioeconômica; SS – Serviços de Saúde; URBAN – Urbanização.

Foi considerada a agregação por município para se poder avaliar variáveis tanto individuais quanto contextuais em análise multinível. Foram testadas as implicações de independência necessárias para aceitar o modelo do gráfico elaborado utilizando a regressão de Poisson, regressão linear ou regressão logística,

dependendo da natureza das variáveis. Nenhuma relação de dependência foi identificada permitindo assim a definição do conjunto mínimo de covariáveis para análise ajustada (nível socioeconômico; proporção de população urbana/município e porte município) (23). Uma vez que o DAG sugere que o ingresso à campanha poderia induzir um viés de seleção levando a um viés de colisão, foi feita análise com ponderação das observações segundo a proporção de indivíduos que iniciaram vacinação por sexo e faixa etária em cada município em relação à população alvo, através da ponderação pelo inverso da probabilidade de ingresso na campanha. Assim a análise ponderada, ao mitigar o viés de colisão, nos permite identificar os determinantes causais de não cumprimento de EV adequado, enquanto a não ponderada nos permite identificar os preditores de não cumprimento de EV oportuno nos que iniciaram vacinação.

As variáveis de contexto do município (CobAB, IDHM, número de habitantes, percentagem de população urbana e a incidência de dengue) foram padronizadas através da sua divisão pelo respetivo desvio padrão. Para avaliar a associação entre sexo, faixa etária, CobAB, covariáveis e o não cumprimento de EV oportuno, foram aplicados modelos de regressão logística univariável e ajustada multinível. Foi analisada a linearidade da associação entre as variáveis de exposição e a variável de desfecho e quando não verificada, a relação foi explorada através de transformações da variável por meio de funções poliméricas.

Em todos os testes de hipóteses foi considerado um nível de significância de $\alpha \leq 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná sob o parecer nº 2.308.662 (Anexo 1).

Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (parecer de aprovação do Comitê de Ética nº 2.308.662).

Resultados

Dos 302.603 indivíduos que participaram na campanha de vacinação

205.861(68%) iniciaram a vacinação na primeira fase constituindo a população de estudo. Entre os participantes do estudo 50,5% eram do sexo feminino. A faixa etária mais prevalente foi dos 15 aos 19 anos (34,7%), seguindo-se a dos 20 aos 24 anos (29,2%) e as menos prevalentes foram as dos 9 aos 14 anos (5,6%) e a dos 28 aos 44 anos (13,9%) uma vez que para estas faixas só foram incluídos na campanha indivíduos de dois municípios.

Receberam apenas uma dose de vacina 35.001 indivíduos, duas doses 48.685, três doses 122.175 e cumpriram o EV de acordo com as recomendações 104.620 indivíduos correspondendo a uma proporção de cumprimento de EV oportuno de 50,8%. Uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino recebeu apenas uma (17,7%) ou duas (24,5%) doses de vacina, no entanto mais indivíduos do sexo feminino completaram o esquema de três doses (60,8%). Verificou-se que maior proporção de indivíduos dos 9 aos 19 anos e dos 28 aos 44 anos completaram o esquema de três doses. Considerando a divisão da CobAB segundo quartis (<46,7%; ≥46,7% a <64,9; ≥64,9 a <87,3%; ≥87,3%) a proporção de indivíduos que completou o esquema de três doses foi maior nos municípios com faixa de CobAB ≥87,3% (70,2%) seguindo-se a faixa de cobertura entre ≥64,9 e <87,3% (62,8%) (Tabela 1).

As proporções de cumprimento de EV oportuno foram mais elevadas no sexo feminino (52,8%), nas faixas etárias dos nove aos 14 anos (61,6%) e dos 28 aos 44 (54,3%) e em indivíduos pertencentes a municípios CobAB ≥87,3% (61,3%) (Tabela 1 e Figura 2).

Tabela 1: Número de doses recebidas e cumprimento do esquema vacinal oportuno por sexo, faixa etária e faixa de cobertura de atenção básica do município na primeira coorte nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, Brasil, 2016-2018

	Número de doses de vacina						Cumprimento de		
	1		2		3		TOTAL	EV oportuno	
Sexo									
	n	%	n	%	n	%	N	n	%
F	16987	16,3	23699	22,8	63224	60,8	103910	54889	52,8
M	18014	17,7	24986	24,5	58951	57,8	101951	49731	48,8
Faixa etária (anos)									
	n	%	n	%	n	%	N	n	%
9 a 14	1176	10,2	1889	16,3	8519	73,5	11584	7139	61,6
14 a 19	10281	14,4	16121	22,6	44941	63,0	71343	38243	53,6
20 a 24	11798	19,6	15600	25,9	32806	54,5	60204	27887	46,3
25 a 27	6855	20,1	8731	25,6	18462	54,2	34048	15785	46,4

28 a 44	4891	17,1	6344	22,1	17447	60,8	28682	15566	54,3
Cobertura da Atenção Básica (%)*									
	n	%	n	%	n	%	N	n	%
<46,7%	10054	17,8	12950	22,9	33515	59,3	56519	29059	51,4
≥46,7% a <64,9	12677	20,9	17780	29,4	30056	49,7	60513	25090	41,5
≥64,9 a <87,3%	7469	14,6	11545	22,6	32161	62,8	51175	27386	53,5
≥87,3%	4801	12,8	6410	17,0	26443	70,2	37654	23085	61,3
Total	35001	17,0	48685	23,6	122175	59,4	205861	104620	50,8

Fonte: Cadastro vacinal nominal disponibilizado pela SESA / PR e e-gestor - Sistema de Informação Atenção Básica (SISAB)

Legenda: EV– Esquema vacinal; F- Feminino; M- Masculino

*Divisão segundo quartis de CobAB

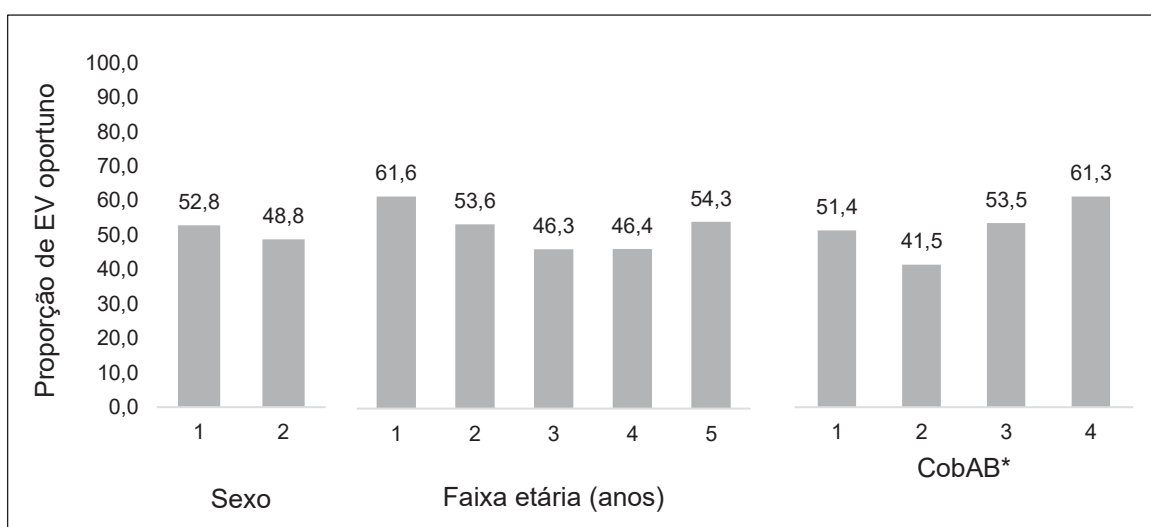


Figura 2: Proporção de esquema vacinal oportuno por sexo, faixa etária e faixa de cobertura de atenção básica/município na primeira coorte nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, Brasil, 2016-2018

Fonte: Cadastro vacinal nominal disponibilizado pela SESA / PR e e-gestor - Sistema de Informação Atenção Básica (SISAB)

Legenda: CobAB- Cobertura da Atenção Básica; EV- Esquema vacinal; F- Feminino; M- Masculino

*Divisão segundo quartis de CobAB

A tabela 2 apresenta a análise univariável com e sem ponderação segundo proporção de indivíduos que iniciaram vacinação por sexo e faixa etária em cada município. Na análise ponderada verificou-se associação positiva entre o não cumprimento de EV adequado e sexo masculino, idade, IDHM/município, número de habitantes/município, percentagem de população urbana/município e incidência de dengue/município, embora para as variáveis sexo e incidência de dengue/município a associação não assuma significância estatística. Assim, a chance de não cumprimento de EV oportuno aumentou 41% por aumento de um desvio padrão (DP) (0,03) do IDHM/município, 78% por aumento de um DP do número de habitantes por município/município (187.878 habitantes) e 36% por aumento de um DP (7,5%) da

percentagem de população urbana. Verificou-se uma relação inversa entre o não cumprimento do EV oportuno e CobAB/ município com diminuição de 39% das chances de não cumprimento de EV por aumento de um DP (19,7%) de CobAB/município. Na análise sem ponderação a associação positiva entre o não cumprimento de EV adequado e sexo masculino assume significância estatística.

Tabela 2: Modelos univariáveis usando a regressão logística multinível entre não cumprimento de esquema vacinal oportuno e as variáveis de exposição e covariáveis na primeira coorte nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, Brasil, 2016-2018

	Média	DP	Análise sem ponderação			Análise ponderada		
Variável			OR	IC95%	Valor de p	OR	IC95%	Valor de p
Sexo								
Feminino			1			1		
Masculino			1,176	1,156-1,196	<0,001*	1,012	0,825-1,241	0,910
Idade (anos)	22,543	7,126	1,006	1,005-1,007	<0,001*	1,012	1,009-1,016	<0,001*
CobAB**	70,109	19,716	0,584	0,424-0,803	0,001*	0,613	0,557-0,674	<0,001*
IDHM**	0,756	0,0320	1,382	1,000-1,912	<0,050*	1,416	1,271-1,577	<0,001*
Nºhabitantes**	238462,7	187878	1,840	1,233-2,761	<0,003*	1,783	1,576-2,018	<0,001*
% pop urb**	94,661	7,491	1,314	1,139-1,517	<0,001*	1,356	1,299-1,425	<0,001*
Incidência dengue**	7585,628	3551,684	1,011	0,805-1,270	<0,100	1,020	0,940-1,106	0,639

Legenda: CobAB – Cobertura da atenção básica; DP – Desvio padrão; Incidência de dengue- Taxa de incidência/100.000 habitantes; IC95% - Intervalo de confiança de 95%; IDHM – Índice de desenvolvimento humano municipal; OR – Razão de chances; PIB – Produto Interno Bruto; %Pop SUS - Percentagem população que usa o SUS/município

*Análise ajustada para IDHM, nº de habitantes/município e percentagem de população urbana/município *valor estatisticamente significativo **relativo ao município de residência sendo utilizada variável padronizada a partir do desvio padrão

Nota: Análise ponderada segundo proporção de indivíduos que iniciaram vacinação por sexo e faixa etária em cada município em relação à população alvo

A Tabela 3 apresenta a análise ajustada por IDHM, número de habitantes e percentagem de população urbana por município com e sem ponderação. Após ajuste para as variáveis contextuais municipais a associação positiva entre não cumprimento de EV adequado e sexo masculino foi ligeiramente reforçada embora se mantenha sem significado estatístico na análise ponderada. Constatou-se uma relação negativa entre não cumprimento de EV oportuno e a idade, no entanto esta relação não foi linear, exibindo um elevado grau de complexidade conforme demonstrado pela análise polinomial com significância estatística até ao 4º grau. Para uma melhor compreensão desta relação foi realizado um novo modelo em que a variável idade foi dividida em faixas etárias (Figura 3). Verificou-se um aumento progressivo da chance de não

completude do EV oportuno com a faixa etária até aos 27 anos, com diminuição deste aumento na faixa de 28 a 44 anos, no entanto na análise ponderada esta diferença apenas assume significância estatística nas faixas etárias dos 20 aos 27 anos. Assim, em ambas as análises indivíduos nas faixas etárias dos 20 aos 27 anos apresentaram chance de não cumprimento de EV oportuno cerca de duas vezes superior aos dos 9 aos 14 anos. Verificou-se uma diminuição da força da relação negativa entre o não cumprimento de EV adequado e a CobAB/municipal após ajuste para as variáveis contextuais perdendo a significância estatística na análise não ponderada (Tabela 3).

Tabela 3: Modelos de regressão logística ajustada* multinível: fatores associados com o não cumprimento de esquema vacinal oportuno na primeira coorte nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, Brasil, 2016-2018

Variável	Análise sem ponderação			Análise ponderada		
	OR	IC95%	Valor de p	OR	IC95%	Valor de p
Sexo	1,205	1,184-1,227	<0,001*	1,031	0,886-1,201	0,691
Idade	0,702	0,639-0,771	<0,001*	0,650	0,574- 0,734	<0,001*
Idade ²	1,035	1,029-1,041	<0,001*	1,040	1,032-1,048	<0,001*
Idade ³	0,9989	0,9987-0,9990	<0,001*	0,9988	0,9996-0,9990	<0,001*
Idade ⁴	1,000011	1,000010-1,000013	<0,001*	1,000011	1,000010-1,000013	<0,001*
CobAB**	0,769	0,526-1,125	0,176	0,802	0,718-0,896	<0,001*

Legenda: CobAB – Cobertura da atenção básica; IC95% - Intervalo de confiança de 95%; OR – Razão de chances

*Análise ajustada para IDHM, nº de habitantes/município e percentagem de população urbana/município; *Diferença estatisticamente significativa; **Relativo ao município de residência sendo utilizada variável padronizada a partir do desvio padrão; ²Elevado ao quadrado; ³Elevado ao cubo; ⁴Elevado à quarta

Nota: Análise ponderada segundo proporção de indivíduos que iniciaram vacinação por sexo e faixa etária em cada município em relação à população alvo

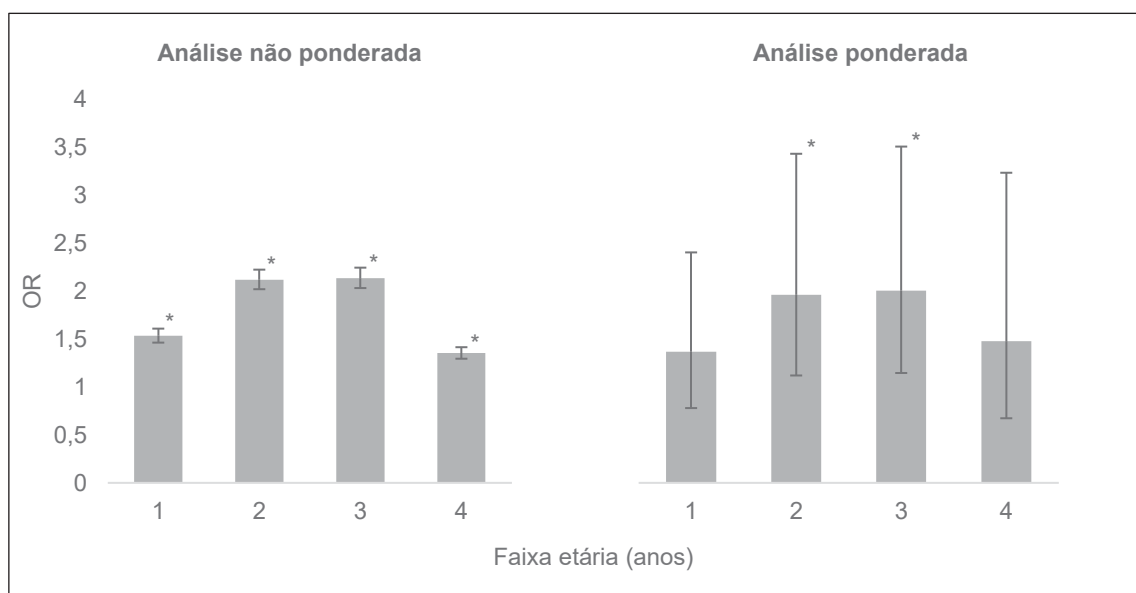


Figura 3: Relação entre não cumprimento de esquema vacinal oportuno e a variável faixa etária (regressão logística ajustada* multinível) na primeira coorte nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação da dengue, Paraná, Brasil, 2016-2018

Legenda: OR – Razão de chances

Análise ajustada para IDHM, nº de habitantes/município e percentagem de população urbana/município Diferença estatisticamente significativa

Nota: Análise ponderada segundo proporção de indivíduos que iniciaram vacinação por sexo e faixa etária em cada município em relação à população alvo

Discussão

Este estudo teve como objetivo avaliar o cumprimento de EV oportuno da vacina da dengue na primeira coorte em campanha de vacinação no estado do Paraná, Brasil e a influência serviços públicos de saúde, sexo e idade sobre este. Cerca de metade dos indivíduos que iniciaram vacinação completaram o EV nas datas recomendadas. Constatou-se que pertencer a municípios com menor cobertura da atenção básica esteve associado a maior chance de não completude do EV oportuno embora esta associação não seja estatisticamente significativa entre os indivíduos que iniciaram vacinação. Não se verificaram diferenças significativas na completude do EV oportuno entre sexos nos indivíduos pertencentes à população alvo, no entanto entre indivíduos que iniciaram vacinação, ser do sexo masculino representou uma maior chance de não completude. Verificou-se, tanto entre os indivíduos que iniciaram vacinação quanto entre os pertencentes à população alvo, que a idade está relacionada com o não cumprimento do EV oportuno de forma complexa, com adultos jovens apresentando chances duas vezes maiores de não cumprimento relativamente aos adolescentes mais jovens.

Apesar da proporção de cumprimento de EV oportuno para a vacina da dengue ser baixa, estudos acerca da aderência a esquemas multidoses nestas faixas etárias relatam proporções semelhantes ou ainda mais baixas. Estudo de coorte multicêntrico nos Estados Unidos (EUA) (24) constatou proporções de completude de EV no intervalo de um ano de 36 a 56% para a vacina da varicela em indivíduos de 13 a 49 anos, e de 25 a 40% e 43 a 56% para a vacina da Hepatite A e B respectivamente, em indivíduos de 9 a 49 anos. Estudos recentes em adultos nos EUA (25) e no Reino Unido (26) relatam proporções de completude do EV oportuno para a vacina da hepatite A e B que variaram entre 11 a 27% e 22 a 30%, respectivamente, sendo que as proporções de conclusão do EV mesmo com janelas de observação estendidas variaram apenas de 23 a 35%. No caso da vacina da dengue, no presente estudo, o fato de se tratar de uma nova vacina desconhecida pelo grande público, gerando por vezes sensação de insegurança e dúvidas quanto à eficácia, poderá ter impactado nas proporções de completude do EV, como ilustrado pelas baixas taxas (1,8 a 33,2%) de conclusão do EV do papilomavírus humano nos primeiros anos de introdução nos EUA (27,28). No entanto, o fato da campanha ter ocorrido em regiões com altas taxas de incidência de dengue, em especial no ano prévio à campanha, pode ter potencializado a sensibilização dos habitantes para a magnitude da doença elevando a adesão. A utilização de lembretes informando os participantes das fases subsequentes via mensagem telefônica ou *email* pode, também, ter contribuído para uma maior proporção de adesão ao EV oportuno. Os sistemas de lembrete são uma importante ferramenta nas estratégias de vacinação contribuindo de forma significativa para a melhoria das coberturas vacinais (29).

Verificou-se uma relação inversa entre o não cumprimento do EV oportuno e a CobAB/município, o que reforça a importância da Política Nacional de Atenção Básica, estratégia de muito sucesso na atenção primária à saúde no Brasil (41). Uma possível explicação para esta associação pode estar relacionada com a facilidade de acesso e maior vínculo aos serviços pelos usuários facilitando a adesão à vacinação. No estudo de Oliveira (42), que avaliou diferenças nos perfis de municípios que atingiram e não atingiram as metas de cobertura vacinal para a vacina da influenza na campanha nacional de vacinação do ano de 2019 para os grupos prioritários no Brasil, verificou-se que os municípios que atingiram as coberturas vacinais preconizadas apresentavam maior cobertura da atenção básica e da Estratégia de Saúde da Família (ESF), bem como maior número de agentes comunitários de saúde por mil

habitantes. Estudo recente acerca da influência dos fatores contextuais a nível municipal na cobertura vacinal para o sarampo no Brasil ilustra também a importância da cobertura da ESF (43).

As diferenças constatadas no não cumprimento do EV oportuno entre sexos no grupo de indivíduos que iniciaram vacinação estão em acordo com a literatura, sendo que vários estudos relatam uma menor probabilidade de vacinação (30–32) e de completude do EV (33) no sexo masculino. Embora os fatores relacionados a estas diferenças não estejam completamente esclarecidos, uma possível explicação pode estar relacionada ao comportamento masculino de menor adesão a serviços preventivos de saúde (34). Este comportamento é frequentemente atribuído a crenças comuns sobre os papéis tradicionais do gênero masculino, especialmente a hesitação ou relutância dos homens em procurar atendimento de saúde (35–37). Quando é feito o desajuste do ingresso na campanha a diferença entre sexos perde significância estatística. Uma possível explicação está relacionada com o fato de mais indivíduos do sexo masculino nesta campanha terem iniciado vacinação (7), o que pode ser justificado por uma das estratégias da campanha ser a vacinação no local de trabalho (7) onde no Brasil existem tradicionalmente mais indivíduos do sexo masculino (38).

No presente estudo, as chances de não cumprimento de EV oportuno aumentaram progressivamente com a idade até aos 27 anos, com diminuição deste aumento em indivíduos mais velhos. O estudo de Nelson (24) acerca da completude do EV para a hepatite A, B e varicela entre crianças mais velhas, adolescentes e adultos está em consonância com estes achados. O aumento do cumprimento do EV adequado com a idade na fase adulta está também patente para a vacina da hepatite A e B em adultos (25,26), no entanto estes estudos utilizaram faixas etárias mais alargadas, não permitindo a comparação direta com a presente pesquisa. Estes achados podem em parte ser justificados pela importante tendência de redução da utilização de serviços de saúde da infância à idade adulta, e posterior aumento progressivo com o envelhecimento (39,40). A perda da significância estatística entre os indivíduos da população alvo para as faixas etárias dos 15 aos 19 anos e dos 28 aos 44 deve-se provavelmente ao fato de que o modelo com ponderação utilizou maior número de categorias para a análise multinível (considerando município, faixa etária e sexo) enquanto o modelo sem ponderação utilizou para definir categorias apenas o município.

Este estudo apresenta algumas limitações. A utilização de dados secundários

pode refletir diferenças na qualidade dos registros entre os municípios, com possível subnotificação ou erro na entrada de dados. As variáveis contextuais incluídas no presente estudo foram selecionadas a partir de um largo painel de indicadores municipais socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde. Embora a seleção dos indicadores tenha sido baseada na universalidade de utilização e abrangência, alguns indicadores relevantes podem ter sido potencialmente excluídos. Um exemplo foi a utilização da cobertura da atenção básica como indicador de acesso aos serviços de saúde ao invés da cobertura da Estratégia de Saúde da Família, selecionado pela sua maior abrangência e também por ter, em análise preliminar univariável, apresentando maior intensidade de associação com o desfecho. Acrescenta-se que alguns dos indicadores selecionados são do Censo de 2010, apresentando uma defasagem temporal significativa em relação aos resultados, no entanto, esta foi a fonte mais fidedigna disponível a nível municipal no Brasil. A construção do DAG apresenta sempre algum grau de subjetividade na definição de fatores causais e suas relações, no entanto esta ferramenta permite-nos a identificação de conjuntos mínimos adequados de covariáveis evitando o sobre ajuste do modelo.

Embora as barreiras e facilitadores para a adesão à vacinação sejam amplamente estudados, existem lacunas de conhecimento acerca dos fatores que influenciam a continuação e conclusão dos EV nas vacinas de múltiplas doses, fundamental para o alcance de efetividade vacinal. Os provedores e planejadores de programas de vacinação devem ter em consideração de que obter boas taxas de iniciação de vacinação não é suficiente, subgrupos da população podem necessitar de mais ajuda para completar o EV de forma a reduzir desigualdades nas coberturas vacinais. Este constitui o primeiro estudo acerca dos fatores individuais e contextuais que afetam a adesão ao EV oportuno para a vacina da dengue em campanha de vacinação em massa. Os resultados fornecem evidências que podem apoiar políticas de saúde pública demonstrando a importância da ampliação da cobertura da atenção básica bem como a necessidade de estratégias complementares que garantam a adesão e completude dos EV principalmente de subgrupos da população que necessitam de uma ação diferenciada tal como indivíduos do sexo masculino e adultos jovens.

Bibliografia

1. WHO. Immunization Agenda 2030. 2021;1–24. Available from: https://www.who.int/immunization/ia2030_Draft_One_English.pdf?ua=1
2. Sato APS. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil? *Revista de Saúde Pública*. 2018;52(96):1–9.
3. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine*. 2015 Sep 24;373(13):1195–206.
4. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* [Internet]. 2019;15(10):2295–314. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>
5. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):504–7.
6. Tuiskunen Bäck A, Lundkvist Å. Dengue viruses – an overview. *Infection Ecology & Epidemiology*. 2013;3(1):19839.
7. Preto C, Maron de Mello A, Cesário Pereira Maluf EM, Teixeira Krainski E, Graeff G, de Sousa GA, et al. Vaccination coverage and adherence to a dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(4):711–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.030>
8. Vo TQ, Tran QV, Vo NX. Customers' preferences and willingness to pay for a future dengue vaccination: A study of the empirical evidence in Vietnam. *Patient Preference and Adherence*. 2018;12:2507–15.
9. McMahon E, Encinales L, Encinales CN, Vielma S, Pacheco N, Geraldine L, et al. A Dengue Vaccine: Will It be Accepted and Is It Feasible? Lessons from Barranquilla, Colombia, and. 2019;
10. Hadisoemarto PF, Castro MC. Public Acceptance and Willingness-to-Pay for a Future Dengue Vaccine: A Community-Based Survey in Bandung, Indonesia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013;7(9).
11. Harapan H, Anwar S, Setiawan AM, Sasmono RT. Dengue vaccine acceptance and associated factors in Indonesia: A community-based cross-sectional survey in Aceh. *Vaccine*. 2016;34(32):3670–5.
12. Reyes MSGL, Lee KMG, Pedron AML, Pimentel JMT, Pinlac PA V. Factors associated with the willingness of primary caregivers to avail of a dengue vaccine for their 9 to 14-year-olds in an urban community in the Philippines. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(1):54–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.001>
13. Yeo HY, Shafie AA. The acceptance and willingness to pay (WTP) for hypothetical dengue vaccine in Penang, Malaysia: A contingent valuation study. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* [Internet]. 2018;16(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0163-2>

14. Benoit CM, Macleod WB, Hamer DH, Sanchez-Vegas C, Chen LH, Wilson ME, et al. Acceptability of hypothetical dengue vaccines among travelers. *Journal of Travel Medicine*. 2013;20(6):346–51.
15. Supadmi W, Perwitasari DA, Abdulah R, Suwantika AA. Knowledge, acceptance and willingness to pay for Dengue vaccine in Yogyakarta and Jakarta. *Epidemiology Biostatistics and Public Health*. 2020;17(2):1–9.
16. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1195–206.
17. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 19];36(93):457–476. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274315/WER9336.pdf?ua=1>
18. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jul 26 [cited 2020 Apr 29];379(4):327–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800820>
19. MacDonald NE, Eskola J, Liang X, Chaudhuri M, Dube E, Gellin B, et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug 14;33(34):4161–4.
20. Travassos C, Martins M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2004;20(suppl 2):S190–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000800014&lng=pt&tlng=pt
21. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Manual de normas e procedimentos para vacinação - dengue [Internet]. Curitiba; 2017 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/ManualVacinaDengue03032017.pdf>
22. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*. 2018;327–40.
23. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liśkiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: The R package “dagitty.” *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(6):1887–94.
24. Nelson JC, Bittner RCL, Bounds L, Zhao S, Baggs J, Donahue JG, et al. Compliance with multiple-dose vaccine schedules among older children, adolescents, and adults: Results from a vaccine safety datalink study. *American Journal of Public Health*. 2009;99(SUPPL. 2):389–97.
25. Trantham L, Kurosky SK, Zhang D, Johnson KD. Adherence with and completion of recommended hepatitis vaccination schedules among adults in the United States. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(35):5333–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.111>

26. Johnson KD, Lu X, Zhang D. Adherence to hepatitis A and hepatitis B multi-dose vaccination schedules among adults in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Dec 15;19(1):404. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-6693-5>
27. Cook RL, Zhang J, Mullins J, Kauf T, Brumback B, Steingraber H, et al. Factors Associated With Initiation and Completion of Human Papillomavirus Vaccine Series Among Young Women Enrolled in Medicaid. *Journal of Adolescent Health* [Internet]. 2010 Dec;47(6):596–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X10004830>
28. Chou B, Krill LS, Horton BB, Barat CE, Trimble CL. Disparities in Human Papillomavirus Vaccine Completion Among Vaccine Initiators. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2011 Jul;118(1):14–20. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201107000-00003>
29. Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, Asafu-Adjei JK, Szilagyi PG. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 Jan 18;2018(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003941.pub3>
30. de Figueiredo A, Simas C, Karafillakis E, Paterson P, Larson HJ. Mapping global trends in vaccine confidence and investigating barriers to vaccine uptake: a large-scale retrospective temporal modelling study. *The Lancet* [Internet]. 2020;[in press](20):1–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31558-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31558-0)
31. Fry CA, Silverman EP, Miller S. Addressing Pneumococcal Vaccine Uptake Disparities among African-American Adults in the United States. *Public Health Nursing*. 2016;33(4):277–82.
32. Applewhite A, Stancampiano FF, Harris DM, Manaois A, Dimuna J, Glenn J, et al. A Retrospective Analysis of Gender-Based Difference in Adherence to Influenza Vaccination during the 2018-2019 Season. *Journal of Primary Care & Community Health* [Internet]. 2020 Jan 15;11:215013272095853. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2150132720958532>
33. Reynolds GL, Nguyen HH, Singh-Carlson S, Fisher DG, Odell A, Xandre P. Application of the Extended Health Control Belief Model to Predict Hepatitis A and B Vaccinations. *Public health nursing (Boston, Mass)*. 2016;33(5):430–9.
34. Vaidya V, Partha G, Karmakar M. Gender Differences in Utilization of Preventive Care Services in the United States. *Journal of Women's Health* [Internet]. 2012 Feb;21(2):140–5. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2011.2876>
35. Courtenay WH. Engendering health: A social constructionist examination of men's health beliefs and behaviors. *Psychology of Men & Masculinity* [Internet]. 2000 Jan;1(1):4–15. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/1524-9220.1.1.4>
36. Farrimond H. Beyond the caveman: Rethinking masculinity in relation to men's help-seeking. *Health: An Interdisciplinary Journal for the Social Study of Health, Illness and Medicine* [Internet]. 2012 Mar 20;16(2):208–25. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1363459311403943>

37. Lee C, Owens RG. Issues for a Psychology of Men's Health. *Journal of Health Psychology* [Internet]. 2002 May 1;7(3):209–17. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105302007003215>
38. Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE. National Household Sample Survey (PNAD)- Synthesis of indicators 2015 [Internet]. Ibge. 2016. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98887.pdf>
39. Lau JS, Adams SH, Boscardin WJ, Irwin CE, Lau J. Young Adults' Health Care Utilization and Expenditures Prior to the Affordable Care Act. *J Adolesc Health*. 2014;54(6):663–71.
40. Institute of Medicine and National Research Council. Investing in the health and well-being of young adults. Investing in the Health and Well-Being of Young Adults. Washington, DC: National Academies Press; 2015. 1–479 p.
41. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *The Lancet* [Internet]. 2011 Jun;377(9782):2042–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361160055X>
42. Oliveira, WTGH de, Oliveira, SB de, Sanchez M. Aspectos diferenciais do acesso e qualidade da atenção primária à saúde no alcance da cobertura vacinal da Influenza. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2021;
43. Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Leal MB, de Oliveira C, Guilhem DB. Measles-containing vaccines in Brazil: Coverage, homogeneity of coverage and associations with contextual factors at municipal level. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(8):1881–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.030>

CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo identificar e sistematizar os fatores associados à aceitação da vacina da dengue e analisar as coberturas vacinais, cumprimento de esquema vacinal de acordo com as recomendações e fatores que lhe estão associados em campanha de vacinação da dengue, no estado do Paraná, Brasil.

Na revisão sistemática efetuada verificamos que a taxa de aceitação da vacina da dengue foi bastante heterogênea entre os estudos, variando de 21% a 100%. Uma boa atitude perante a vacinação em geral e eficácia e segurança vacinal contribuíram para maiores níveis de aceitação da vacina. A relação entre fatores contextuais como o nível socioeconômico e escolaridade, refletindo desigualdades sociais, e o nível de aceitação mostrou-se controversa. Estes fatores, na realidade, podem estar refletindo o processo em curso de equidade inversa que se prevê que, em breve, ampliará os níveis de hesitação vacinal para toda a sociedade.

Na campanha de vacinação verificou-se que a adesão e cumprimento de EV apresentaram grande heterogeneidade. A adesão a pelo menos uma dose de vacina foi de cerca de 60% e apenas um terço completou o esquema de três doses, refletindo uma alta PA. As maiores CVs e menores PAs ocorreram nas faixas etárias extremas e em municípios menores. Uma maior proporção de homens iniciou a vacinação, no entanto mais mulheres completaram o esquema. A proporção de cumprimento de EV oportuno entre indivíduos que iniciaram vacinação foi de 50,8%. Pertencer a municípios com menor cobertura da atenção básica esteve associado a maior chance de não completude do EV oportuno. A idade esteve relacionada com o não cumprimento do EV oportuno de forma complexa, com adultos jovens apresentando chances duas vezes superiores de não cumprimento relativamente aos adolescentes mais jovens.

A atitude perante a vacinação em geral, as características da vacina como eficácia e segurança bem como a divulgação de possíveis efeitos adversos mostraram-se fatores importantes na adesão. Isso nos remete para a importância do investimento na disseminação de informação científica acerca da relação risco-benefício da vacinação melhorando a confiança e diminuindo a hesitação vacinal. A heterogeneidade observada na adesão e cumprimento de EV oportuno relativamente ao sexo, idade, tamanho do município e cobertura da atenção básica sugere a necessidade de estratégias diferenciadas para enfrentar os desafios de vacinação em

especial para novas vacinas e de múltiplas doses. Os achados do presente estudo reforçam a importância do conhecimento e enfrentamento dos fatores relacionados à hesitação vacinal. Este fenômeno que varia ao longo do tempo, local e tipo de vacina, constitui uma ameaça global e crescente para a manutenção das coberturas vacinais.

REFERÊNCIAS

BENOIT, Christine M. et al. Acceptability of hypothetical dengue vaccines among travelers. **Journal of Travel Medicine**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 346–351, 2013. DOI: 10.1111/jtm.12056.

BHATT, Samir et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, [S. l.], v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013. DOI: 10.1038/nature12060.

BRADY, Oliver J. et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 6, n. 8, p. e1760, 2012. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001760. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001760>. Acesso em: 18 maio. 2020.

CLARA PRETO, HEITOR BONILHA, ANGELA LEGEY, SILVIA SHIMAKURA, DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO, MARCOS SIGNORELLI, Karin Luhm. **What are the environmental , individual / group , and vaccine / vaccination factors associated with dengue vaccine acceptance ?** 2021. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021227917 Review.

DJ, Gubler; KUNO, G., Eds. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. *In: Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford: CAB. p. 23–44.

GOMES, Ana Lisa V.; WEE, Lawrence J. K.; KHAN, Asif M.; GIL, Laura H. V. G.; MARQUES, Ernesto T. A.; CALZAVARA-SILVA, Carlos E.; TAN, Tin Wee. Classification of Dengue Fever Patients Based on Gene Expression Data Using Support Vector Machines. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 5, n. 6, p. e11267, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0011267. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0011267>.

GUBLER DJ, Kuno G. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. *In: Dengue and dengue hemorrhagic fever*. CAB Intern ed. New York. p. 1–22.

GUZMAN, Maria G.; HARRIS, Eva. Dengue. **The Lancet**, [S. l.], v. 385, n. 9966, p. 453–465, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60572-9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614605729>.

GUZMÁN, María G.; KOURI, Gustavo; BRAVO, Jose; VALDES, Luis; SUSANA, Vazquez; HALSTEAD, Scott B. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 118–124, 2002. DOI: 10.1016/S1201-9712(02)90072-X. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197120290072X>.

HADINEGORO, S. R. et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 373, n. 13, p. 1195–1206, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1506223.

HADISOEMARTO, Panji Fortuna; CASTRO, Marcia C. Public Acceptance and Willingness-to-Pay for a Future Dengue Vaccine: A Community-Based Survey in Bandung, Indonesia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 9, 2013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002427.

HALSTEAD, Scott. Recent advances in understanding dengue. **F1000Research**, [S. l.], v. 8, p. 1279, 2019. DOI: 10.12688/f1000research.19197.1. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/8-1279/v1>.

HALSTEAD, Scott B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 407–415, 2006. DOI: 10.1590/S1020-49892006001100007.

HARAPAN, Harapan; ANWAR, Samsul; SETIAWAN, Abdul Malik; SASMONO, R. Tedjo. Dengue vaccine acceptance and associated factors in Indonesia: A community-based cross-sectional survey in Aceh. **Vaccine**, [S. l.], v. 34, n. 32, p. 3670–3675, 2016. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.05.026.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Checklist for Prevalence Studies. **Checklist for prevalence studies**, [S. l.], p. 7, 2016. Disponível em: http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Prevalence_Studies.pdf.

KATZELNICK, Leah C.; MONTOYA, Magelda; GRESH, Lionel; BALMASEDA, Angel; HARRIS, Eva. Neutralizing antibody titers against dengue virus correlate with protection from symptomatic infection in a longitudinal cohort. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 113, n. 3, p. 728–733, 2016. DOI: 10.1073/pnas.1522136113. Disponível em: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1522136113>.

MACDONALD, Noni E. et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. **Vaccine**, [S. l.], v. 33, n. 34, p. 4161–4164, 2015. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036.

MCMAHON, Elizabeth et al. A Dengue Vaccine : Will It be Accepted and Is It Feasible ? Lessons from Barranquilla , Colombia , and. [S. l.], 2019.

MENDES LOBÃO, William; DUARTE, Fernanda Gross; BURNS, Jordan Danielle; DE SOUZA TELES SANTOS, Carlos Antonio; CHAGAS DE ALMEIDA, Maria Conceição; REINGOLD, Arthur; DUARTE MOREIRA, Edson. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 11, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0206726.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de Arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika). **Boletim Epidemiológico Arboviroses**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 1–13, 2019.

MONTOYA, Magelda et al. Symptomatic Versus Inapparent Outcome in Repeat

Dengue Virus Infections Is Influenced by the Time Interval between Infections and Study Year. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. e2357, 2013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002357. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002357>.

MOOLA, S. et al. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. **Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual**, [S. l.], p. 1–7, 2017. Disponível em: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools>.

OLSON, Daniel; RICK, Anne Marie; KRAGER, Steven; LAMB, Molly; ASTURIAS, Edwin J. Vaccine Demand and Willingness-to-pay for Arbovirus Vaccines: A Cross-sectional Survey in Rural Guatemala. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S. l.], v. 37, n. 11, p. 1184–1189, 2018. DOI: 10.1097/INF.0000000000002169.

OOI, Eng Eong; GOH, Kee Tai; CHEE WANG, Daniel Nan. Effect of increasing age on the trend of dengue and dengue hemorrhagic fever in Singapore. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 231–232, 2003. DOI: 10.1016/S1201-9712(03)90057-9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971203900579>.

OOI, Eng Eong; GOH, Kee Tai; GUBLER, Duane J. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 887–893, 2006. DOI: 10.3201/eid1206.051210.

OOI, Eng Eong; HART, Timothy James; TAN, Hwee Cheng; CHAN, Soh Ha. Dengue seroepidemiology in Singapore. **The Lancet**, [S. l.], v. 357, n. 9257, p. 685–686, 2001. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04137-4. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600041374>.

PAGE, Matthew J. et al. **The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews**The BMJ, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 3 jul. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Update: Dengue** . Washington, D.C. . Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2217&alias=50963-11-november-2019-dengue-epidemiological-update-1&Itemid=270&lang=en. Acesso em: 29 abr. 2020.

PANCHAPAKESAN, Chitra; SHELDENKAR, Anita; CAYABYAB, Ysa Marie; NG, Janelle Shaina; LU, Jiahui; LWIN, May O. A comparison between the predictors of vaccine uptake intentions for influenza and dengue. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 15, n. 12, 2018. DOI: 10.3390/ijerph15122694.

PRETO, Clara et al. Vaccination coverage and adherence to a dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil. **Vaccine**, [S. l.], v. 39, n. 4, p. 711–719, 2021. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.12.030. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.030>.

REYES, Ma Sophia Graciela L.; LEE, Karen Mae G.; PEDRON, Adrianna Michelle L.; PIMENTEL, Jennel Mae T.; PINLAC, Paul Adrian V. Factors associated with the willingness of primary caregivers to avail of a dengue vaccine for their 9 to 14-year-olds in an urban community in the Philippines. **Vaccine**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 54–62, 2020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.001>.

ROTHMAN, Alan L. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 11, n. 8, p. 532–543, 2011. DOI: 10.1038/nri3014. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nri3014>.

SALJE, Henrik et al. Reconstruction of antibody dynamics and infection histories to evaluate dengue risk. **Nature**, [S. l.], v. 557, n. 7707, p. 719–723, 2018. DOI: 10.1038/s41586-018-0157-4. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41586-018-0157-4>.

SCHATZMAYR, Hermann G. Dengue situation in Brazil by year 2000. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 95, n. suppl 1, p. 179–181, 2000. DOI: 10.1590/S0074-02762000000700030. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762000000700030&lng=en&tling=en.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ. **Manual de normas e procedimentos para vacinação - dengue**. Curitiba. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/ManualVacinaDengue03032017.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2020.

SHEPARD, Donald S.; UNDURRAGA, Eduardo A.; HALASA, Yara A.; STANAWAY, Jeffrey D. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 935–941, 2016. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00146-8.

SHUKLA, Rahul; RAMASAMY, Viswanathan; SHANMUGAM, Rajgokul K.; AHUJA, Richa; KHANNA, Navin. Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 10, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572681. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.572681/full>.

SRIDHAR, Saranya et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], p. 327–340, 2018. DOI: 10.1056/nejmoa1800820.

STANAWAY, Jeffrey D. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 712–723, 2016. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00026-8.

STRODE, GK. **Yellow fever**. New York: McGraw-Hill Book Company, 1951.

SUPADMI, Woro; PERWITASARI, Dyah A.; ABDULAH, Rizky; SUWANTIKA, Auliya

A. Knowledge, acceptance and willingness to pay for Dengue vaccine in Yogyakarta and Jakarta. **Epidemiology Biostatistics and Public Health**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 1–9, 2020. DOI: 10.2427/13274.

TANG, William W.; GREWAL, Rajvir; SHRESTA, Sujan. Influence of antibodies and T cells on dengue disease outcome: insights from interferon receptor-deficient mouse models. **Current Opinion in Virology**, [S. l.], v. 13, p. 61–66, 2015. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.04.007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625715000577>.

TEXTOR, Johannes; VAN DER ZANDER, Benito; GILTHORPE, Mark S.; LIŚKIEWICZ, Maciej; ELLISON, George TH. Robust causal inference using directed acyclic graphs: The R package “dagitty”. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 45, n. 6, p. 1887–1894, 2016. DOI: 10.1093/ije/dyw341.

THOMAS, Stephen J.; YOON, In Kyu. A review of Dengvaxia®: development to deployment. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 2295–2314, 2019. DOI: 10.1080/21645515.2019.1658503. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>.

TUISKUNEN BÄCK, Anne; LUNDKVIST, Åke. Dengue viruses – an overview. **Infection Ecology & Epidemiology**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 19839, 2013. a. DOI: 10.3402/iee.v3i0.19839.

TUISKUNEN BÄCK, Anne; LUNDKVIST, Åke. Dengue viruses – an overview. **Infection Ecology & Epidemiology**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 19839, 2013. b. DOI: 10.3402/iee.v3i0.19839. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>. Acesso em: 18 maio. 2020.

VO, Trung Quang; TRAN, Quang Vinh; VO, Nam Xuan. Customers’ preferences and willingness to pay for a future dengue vaccination: A study of the empirical evidence in Vietnam. **Patient Preference and Adherence**, [S. l.], v. 12, p. 2507–2515, 2018. DOI: 10.2147/PPA.S188581.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020** (WHO Library Cataloguing-in-Publication, Org.). [s.l.: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. **Weekly epidemiological record**, [S. l.], v. 36, n. 93, p. 457–476, 2018. a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274315/WER9336.pdf?ua=1>. Acesso em: 19 maio. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance for immunization programme managers**. Geneva. Disponível em: https://www.who.int/healthinfo/FacilityAnalysisGuide_Immunization.pdf?ua=1. Acesso em: 29 abr. 2020b.

YEO, Hui Yee; SHAFIE, Asrul Akmal. The acceptance and willingness to pay (WTP) for hypothetical dengue vaccine in Penang, Malaysia: A contingent valuation study.

Cost Effectiveness and Resource Allocation, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 1–10, 2018.
DOI: 10.1186/s12962-018-0163-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0163-2>.

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ.

Pesquisador: DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62213916.1.0000.0102

Instituição Proponente: Departamento de Saúde Comunitária

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.308.662

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apresentação da emenda referente ao protocolo de pesquisa "Avaliação da efetividade da vacina contra a dengue no estado do Paraná", com solicitação de mudança do pesquisador responsável, alteração do título, inclusão e retirada de objetivos específicos, alteração do cronograma de pesquisa e do tipo de estudo.

A versão atual do protocolo tem como pesquisadora responsável a Profa. Denise Siqueira de Carvalho e demais colaboradores Karin Regina Luhm, Júlia Valéria Ferreira Cordellini e João Luiz Gallego Crivellaro. Segundo os autores, "Em agosto de 2016 foi dado início à "Estratégia de vacinação contra DENGUE" pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (1), com a vacinação da população alvo de 500 mil pessoas distribuídas em 30 municípios do Estado, selecionados a partir do perfil mais crítico específico da doença e critérios epidemiológicos que justificaram a introdução de uma ação mais contundente na redução da incidência da doença, das complicações, hospitalizações e mortes por ela provocada. A agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou o uso da vacina contra a dengue em dezembro de 2015 (2). A vacina passou a estar disponível em clínicas privadas de vacinação em todo o território nacional. Por decisão da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, introduziu-se a vacina da dengue no Estado de forma gratuita, com o intuito de frear a circulação

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.308.662

viral e reduzir a intensidade da doença nos municípios mais afetados. Por ser uma estratégia inovadora no país e o conhecimento de sua eficácia ter sido demonstrada apenas em ensaios clínicos (3, 4), há a necessidade de se conhecer a sua efetividade, uma vez que sua comercialização foi aprovada".

" A pesquisa será realizada utilizando três distintas metodologias utilizando os dados secundários oriundos dos Sistema de Informação de Agravos de Notificação Obrigatória (SINAN) e do Banco de dados do Cadastro de Vacinados na Estratégia de Vacinação contra a dengue realizada em 30 municípios do Estado do Paraná: a) Estudo observacional do tipo ecológico misto, combinando diferentes períodos de tempo (séries temporais) e 30 municípios distintos (agregado territorial) utilizando dados secundários dos casos de dengue notificados à Vigilância Epidemiológica do Estado do

Paraná, registrados no banco de dados do SINAN disponíveis na SESA/PR e que tenham sido concluídos na sua investigação; e dados populacionais do IBGE e IPARDES. b) Estudo de coorte, constituídos por dois grupos de coorte: o primeiro composto por indivíduos soropositivos e soronegativos identificados a partir do banco de dados do SINAN no período de 2008 a 2016 utilizando para essa diferenciação o critério laboratorial; e o segundo coorte constituída por indivíduos primovacinados para a dengue na população do Estado do Paraná. Para ambos os estudos serão utilizados os dados secundários dos cadastros da população de vacinados e os registros dos casos de dengue notificados no banco de dados do SINAN disponíveis na SESA.c) Estudo de caso-controle em indivíduos da faixa etária 15 a 27 anos dos 30 municípios que participaram da "Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná" das faixas etárias de 9 a 14 anos e de 28 a 44 anos nos municípios de Assaí e

Paranaguá. Para a identificação dos casos, serão utilizados os registros do SINAN disponíveis na SESA/PR correspondente a todos os casos de dengue confirmados por critério laboratorial (RT-PCR Multiplex) no período de outubro de 2016 a setembro de 2019 desses 30 municípios na faixa etária definida para a campanha de vacinação. Para a identificação dos controles serão utilizados os registros do SINAN disponíveis na SESA/PR os casos de dengue descartados por critério laboratorial e todos os casos notificados confirmados de acidente por animal peçonhento e acidente por animal potencialmente transmissor da raiva nas faixas etárias de vacinação desses 30 municípios nos mesmos períodos e faixas etárias. Para a avaliação da exposição à vacina Dengvaxia®, será utilizado o banco de dados do cadastro da população de vacinados na "Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná".

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.308.662

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Conhecer a efetividade da vacina da dengue na população vacinada na “Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná” em relação à redução da morbimortalidade pela doença, por meio da aplicação de três metodologias de investigação epidemiológica distintas: estudo de séries temporais, estudo de coorte dos vacinados e estudo de caso-controle.

Objetivo Secundário:

OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO DE SÉRIES TEMPORAIS:

- Descrever, por meio de estudo exploratório de séries temporais, a tendência das taxas de incidência da dengue nos 30 municípios do Estado do Paraná selecionados para participar da “Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná”, no período de 2008 a 2018, diferenciando-os nos períodos pré (2008-2016) e pós introdução (2017-2019) da vacina contra a dengue Dengvaxia®.
- Comparar as taxas de incidência e a tendência da ocorrência da dengue, dengue com e sem sinais de alarme, dengue grave, taxas de mortalidade por dengue e taxas de hospitalizações por dengue em quatro distintas faixas etárias: 9 a 14 anos, 15 a 27 anos, 28 a 44 anos e 45 a 59 anos, do mesmo município de residência, nos períodos de 2008 a 2016 e 2017 a 2019.
- Comparar a proporção de casos graves e óbitos nos períodos pré (2008 a 2016) e pós vacinal (2017 a 2019), entre os distintos grupos etários do mesmo município de residência.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO DE COORTE

A) Coorte de soropositivos e soronegativos

- Verificar o número de indivíduos nas

faixas etárias respectivas às definidas na campanha de vacinação contra a dengue que apresentam notificação da doença registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação Obrigatória (SINAN) no período de 2008 até 2016, e caracterizar como soropositivos os casos confirmados laboratorialmente por meio dos resultados positivos dos testes NS1 até o 5º. dia após o início dos sintomas ou IgM após o 6º. dia do início dos sintomas ou IgG ou PCR até o 5º. dia do início dos sintomas ou isolamento de vírus; e soronegativos aqueles casos descartados laboratorialmente por meio dos resultados negativos dos testes NS1 até o 5º. dia após o início dos sintomas e/ou IgM após o 6º. dia do início dos sintomas e/ou IgG e/ou PCR até o 5º. dia do início dos sintomas ou isolamento de vírus.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.308.662

- Identificar a situação vacinal dos participantes do coorte e estimar a taxa de vacinados entre o grupo de soropositivos e soronegativos.
- Monitorar a ocorrência de dengue, dengue com e sem sinais de alarme, dengue grave, óbito por dengue e hospitalizações por dengue entre os indivíduos soropositivos e soronegativos, vacinados ou não na “Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná” por meio dos registros do SINAN em 6 diferentes períodos de aproximadamente 6 meses de intervalo, por coincidir com o intervalo entre as doses da vacina, contados em semanas a partir da data da primeira dose da vacina: 26ª. Semana, 52ª. Semana, 78ª. Semana, 104ª. Semana, 130ª. Semana e 156ª. Semana.

- Comparar as taxas de incidência da dengue, dengue com e sem sinais de alarme, dengue grave, óbito por dengue e hospitalizações por dengue nos diferentes grupos soropositivos e soronegativos, vacinados ou não, utilizando-se tanto os critérios laboratoriais como os critérios clínico-epidemiológicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO DE CASO CONTROLE:

- Estimar o efeito protetor da vacina Dengvaxia® na ocorrência de casos de dengue confirmado laboratorialmente (RT-PCR positivo) em comparação a controles, um grupo sem a doença (RT-PCR negativo) e outro notificado ao SINAN por outros agravos sem relação com dengue, nas faixas etárias de 15 a 27 anos nos 30 municípios que participaram da “Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná” e nas faixas etárias de 9 a 14 anos e 28 a 44 anos nos municípios de Assai e Paranaguá.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, dentre os riscos: "A utilização de bases de dados disponíveis para a realização do estudo, isto é, dados secundários oriundos da SESA e do SINAN, reduz os riscos relativos à pesquisa uma vez que os pesquisadores não terão contato direto com a população alvo do estudo e não realizarão nenhuma intervenção.

Por outro lado, os pesquisadores não terão a oportunidade de obter o termo de consentimento livre e esclarecido dos participantes da pesquisa, uma vez que os dados já foram coletados. O risco da presente pesquisa, na utilização dos dados secundários, refere-se às questões de privacidade e confidencialidade uma vez que serão necessários os dados de identificação das pessoas vacinadas, pois eles serão de fundamental importância para o processo de vinculação dos dados entre as duas bases distintas (Cadastro dos vacinados e SINAN). O compromisso dos pesquisadores em manter o sigilo sobre as informações disponíveis nos bancos de dados e a

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo
Bairro: Alto da Glória
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.308.662

privacidade de

todos os envolvidos se dará por meio de um termo assinado de compromisso de privacidade e de confidencialidade dos dados da pesquisa assinado por todos

os participantes da pesquisa, estando, portanto, o presente estudo seguindo as normas da Resolução 466/12 do CNS". Como benefícios: "O desenvolvimento da vacina e sua aprovação para uso em populações humanas permitiram vislumbrar uma nova estratégia de controle da doença, por meio da aplicação da vacina em populações com níveis

endêmicos da doença, a qual em estudos de eficácia apresentou níveis protetores de 65,6% (IC95% 60,7%-69,9%) em geral e em grupos previamente imunizados com sorologia positiva foi de 81,9% (IC95% 67,2%-90,0%) e entre os soronegativos de 52,5% (IC95% 5,9%-76,1%). Esse estudo permitirá o conhecimento da efetividade da vacina em uma condição real, com informações inéditas sobre a vacina aplicada em massa".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As alterações solicitadas constam:

"a) Alteração do Título original : "AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ: O COORTE DOS VACINADOS" para "AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA A DENGUE NO ESTADO DO PARANÁ" (Capa e página seguinte com Descrição da Pesquisa).

b) Alteração da Coordenadora do Projeto (Pesquisadora Principal), originalmente Professora Karin Regina Luhm para Professora Denise Siqueira de Carvalho (Capa e página seguinte com Descrição da Pesquisa); (item 13. Propriedade das informações – página 14 do Projeto de Pesquisa)

c) Período da Pesquisa originalmente 01/01/2017 a 31/12/19 para 01/01/2017 a 31/12/2020. (página 2 – da Pesquisa); (Item 9. Duração total da Pesquisa e Cronograma– período de 4 anos e alterados os itens 6, 11 a 15 – páginas 12 e 13 do Projeto de Pesquisa)

d) Objetivos Específicos (alteração na página 3 do Projeto de Pesquisa)

Acrescentado os seguintes objetivos específicos:

- Descrever, por meio de estudo exploratório de séries temporais, a tendência das taxas de incidência da dengue nos 30 municípios do Estado do Paraná selecionados para participar da "Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná", no período de 2008 a 2018, diferenciando-os nos períodos pré (2008-2016) e pós introdução (2017-2019) da vacina contra a dengue Dengvaxia®.

- Comparar as taxas de incidência e a tendência da ocorrência da dengue, dengue com e sem

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.308.662

sinais de alarme, dengue grave, taxas de mortalidade por dengue e taxas de hospitalizações por dengue em quatro distintas faixas etárias: 9 a 14 anos, 15 a 27 anos, 28 a 44 anos e 45 a 59 anos, do mesmo município de residência, nos períodos de 2008 a 2016 e 2017 a 2019.

- Comparar a proporção de casos graves e óbitos nos períodos pré (2008 a 2016) e pós vacinal (2017 a 2019), entre os distintos grupos etários do mesmo município de residência.

- Estimar o efeito protetor da vacina Dengvaxia® na ocorrência de casos de dengue confirmado laboratorialmente (RT-PCR positivo) em comparação a controles, um grupo sem a doença (RT-PCR negativo) e outro notificado ao SINAN por outros agravos sem relação com dengue, nas faixas etárias de 15 a 27 anos nos 30 municípios que participaram da “Estratégia de vacinação contra DENGUE no Estado do Paraná” e nas faixas etárias de 9 a 14 anos e 28 a 44 anos nos municípios de Assai e Paranaguá.

Suprimido o seguinte objetivo específico da versão original:

- Conhecer o perfil da população de vacinados na “Campanha de Vacinação contra a Dengue no Estado do Paraná” relativos à faixa etária, sexo e local de residência.

e) Tipo de Estudo originalmente descrito como “Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de indivíduos primovacinados para a dengue na população do Estado do Paraná” foi alterado para “A pesquisa será realizada utilizando três distintas metodologias para análise dos dados: análise de série temporal dos dados registrados no SINAN; análise dos dados da Coorte de vacinados; análise dos casos notificados ao SINAN, caracterizando os confirmados como “casos” e os descartados como “controles”. (Item 6. Material e Metodologia – página 9)”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Análise de mérito científico realizado pela Profa Dra Giovana Pecharki, do Departamento de Saúde Comunitária. Aprovado em plenária departamental (Depto de Saúde Comunitária - UFPR). Os pesquisadores solicitam "dispensa do TCLE em razão deste estudo trabalhar exclusivamente com acesso a dados secundários de bancos sob a guarda da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná e visto a impossibilidade de contatar os

participantes por se tratarem de mais de 200 mil indivíduos distribuídos em várias cidades do Estado do Paraná".

Recomendações:

Não está previsto neste protocolo a participação de acadêmicos (graduação, mestrado e/ou doutorado) na equipe de pesquisa. A inclusão deste deverá ser realizada por emenda.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.308.662

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_983756_E1.pdf	14/09/2017 15:40:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Vacina_Dengue_MODIFICADO_AGOSTO2017.doc	14/09/2017 15:39:11	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	Alteracoes_Projeto_DENGUE_agosto_2017.docx	12/09/2017 17:07:36	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	CHECKLIST_PROJETO_DENGUE_NEW.pdf	21/11/2016 17:31:07	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	DECL_USO_DADOS_PROJ_DENGUE.pdf	21/11/2016 17:23:47	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	PLANILHA_DADOS.docx	15/11/2016 20:49:53	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	FICHA_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:48:51	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Vacina_Dengue.doc	15/11/2016 20:47:12	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:44:26	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	CONCORD_INST_COPARTICIPANTE_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:43:05	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

**UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -**



Continuação do Parecer: 2.308.662

Declaração de Pesquisadores	TERMO_RESPONSABILIDADE_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:39:46	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPR_UTIL_DADOS_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:37:32	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPR_INICIO_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:36:41	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECL_PUBLIC_RESULT_PROJ_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:33:44	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_CONFIDENC_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:32:55	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	ANALISE_MERITO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:25:51	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	OFICIO_EXTR_ATA_CEP_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:22:41	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	OFICIO_PESQUISADOR_CEP_PROJETO_DENGUE.pdf	15/11/2016 20:19:44	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOASSINADA.pdf	15/11/2016 20:16:59	DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 02 de Outubro de 2017

**Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador)**

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

ANEXO 2 – ARTIGO PUBLICADO - VACCINATION COVERAGE AND ADHERENCE TO A DENGUE VACCINATION PROGRAM IN THE STATE OF PARANÁ, BRAZIL

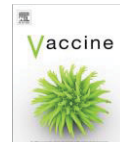
Vaccine 39 (2021) 711–719



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Vaccination coverage and adherence to a dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil



Clara Preto^{a,*}, Angela Maron de Mello^b, Eliane Mara Cesário Pereira Maluf^c, Elias Teixeira Krainski^d, Gabriel Graeff^e, Gabriela Amanda de Sousa^a, Lineu Roberto da Silva^c, Magda Clara Vieira da Costa-Ribeiro^a, Marilene da Cruz Magalhães Buffon^a, Silvia Emiko Shimakura^a, Sonia Mara Raboni^c, Denise Siqueira de Carvalho^a, Karin Regina Luhm^a

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Postgraduate Program in Public Health - Curitiba, Rua Padre Camargo, 280 - Alto da Glória, Curitiba, PR 80060-240, Brazil

^b National Audit Department of Brazilian Public Health/Health Ministry, Rua Cândido Lopes, 208 - Centro, Curitiba, PR 80020-060, Brazil

^c Universidade Federal do Paraná (UFPR), Public Health Department, Rua Padre Camargo, 280 - Alto da Glória, Curitiba, PR 80060-240, Brazil

^d Universidade Federal do Paraná (UFPR), Statistics Department, Rua Padre Camargo, 280 - Alto da Glória, Curitiba, PR 80060-240, Brazil

^e Fundação de Apoio da Universidade Federal do Paraná (FUNPAR), Rua João Negrão, 280 - Centro, Curitiba, PR 80010-200, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 September 2020

Received in revised form 5 December 2020

Accepted 9 December 2020

Available online 29 December 2020

Keywords:

Dengue vaccines
Vaccination coverage
Immunization programs
Vaccination adherence
Vaccination compliance
Vaccination dropout rate

ABSTRACT

The success of vaccination programs depends on the level of acceptance of the vaccine to achieve high vaccine coverage rates (VCR). Vaccine hesitancy is a challenge, especially concerning new vaccines. Dengue vaccine, Dengvaxia[®], was licensed in Brazil in 2015 and implemented, in a pioneering publicly-funded initiative in the state of Paraná, between 2016 and 2018. The vaccination program took place in five phases in the 30 municipalities most affected by dengue in the state, targeting individuals from nine to 44 years-old in two cities and from 15 to 27 years-old in the other 28 municipalities, totaling a target population of 500,000 individuals. A cross-sectional descriptive study was carried out to assess VCR and adherence to the dengue vaccine in this program. VCR, dropout ratio (DR), and compliance with the vaccination schedule (CVS) were analyzed by sex, age group, and municipality size. A total of 302,603 individuals (60.5%) received ≥ 1 dose, 44.2% received ≥ 2 doses, and 28.6% 3 doses. The DR was 52.8%. Among individuals who started vaccination, 40.6% achieved CVS. The highest VCR, highest CVS, and lowest DR occurred in the age group from 9 to 14 years old and from 28 to 44 years old and in smaller municipalities. A greater proportion of men started vaccination (male 64.0%; female 57.1%) however, the DR was higher in men (male 55.4%; female 49.9%), and a higher percentage of women completed the vaccination schedule according to the recommendations (CVS male 37.8%; female 43.6%). Differences were noted in the CVS according to the initial phase of the program (first phase 50.8%; second phase 18.8%). The heterogeneity in vaccine uptake and compliance according to sex, age, and municipality size suggests the need for differentiated strategies to address challenges with new and multiple-dose vaccines.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Dengue, an acute systemic infectious disease, has been growing dramatically worldwide [1] and is considered a severe public health problem. There are an estimated 390 million infections globally, among which 96 million are symptomatic [2]. Currently, about 3.9 billion people, in 128 countries, are at risk of infection by the virus [3,4]. In the American continent in 2019, more than 3 million dengue infections were reported with 1,538 fatal cases, and Brazil accounted for 71% of cases and 51% of deaths [5]. In

the last decades, epidemics in the Brazilian population, generated by different serotypes, led to an increase in the frequency of cases and severity of the disease [6]. A study on dengue disease burden in Brazil, between 2000 and 2015, indicates 21.9 potential years of life lost due to premature death or disability per 100,000 inhabitants in 2015 [7].

The current dengue scenario, associated with the lack of specific treatment and the limited results of vector control strategies employed in recent decades, emphasizes the importance of developing effective vaccines [8]. The first dengue vaccine available on the market, Dengvaxia[®], developed by Sanofi Pasteur, is a live attenuated recombinant tetravalent vaccine [9] and has an overall efficacy of 65% [10]. It is indicated for individuals between nine and

* Corresponding author.

E-mail address: clarampreto@hotmail.com (C. Preto).

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.030>

0264-410X/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

45 years old, in a three-dose schedule with 6-month intervals between administrations. It has been licensed in several countries since 2015, including Brazil [9]. In July 2016, the World Health Organization recommended that countries consider introducing the dengue vaccine in geographical contexts where epidemiological data indicate a high disease burden. The implementation of vaccination in public health programs, however, happened only in two countries, Brazil, and the Philippines [9]. In Brazil, the State Health Department of Paraná (SESA/PR) decided to introduce the vaccine free of charge, in a pioneering initiative, through a vaccination campaign which took place between August 2016 and December 2018 in the 30 municipalities most affected by dengue in the state [11]. In 2017, the vaccine manufacturer announced, based on results of a retrospective analysis of data from clinical trials using news serologic assay, the vaccine could partially mimic a primary infection, increasing the risk of severe dengue during a subsequent infection, similar to the risk observed in association with natural second dengue infection [12]. This disclosure led to a change in 2018 in the vaccine indication, targeting only individuals with previous dengue infection, among whom the overall efficacy is 76% [12,13].

The success of vaccination programs in reducing the prevalence and incidence of vaccine-preventable diseases depends on the level of acceptance of the vaccine to achieve good vaccine coverage rates (VCR). Given the growing challenges in vaccine acceptance, in 2012, the Strategic Advisory Group of Experts Working Group on Vaccine Hesitancy (SAGE-WG) defined a matrix of determinants of vaccine hesitancy considering contextual characteristics, individual/group influences, and specific vaccine/vaccination issues [14]. As with any new vaccine introduction, implementation of a public dengue vaccination program must face the challenge of ensuring high uptake to maximize the public health benefit. While previous studies on potential vaccine acceptance [15–19] identified general interest in a dengue vaccine, it is unknown how well a population offered vaccination against dengue will accept and adhere to it. Several recent new vaccine introductions, such as HPV vaccine, have encountered uptake challenges related to the target population, indication, disease awareness, as well as programmatic and societal complications that have hindered vaccine coverage early on [20].

Considering the importance of understanding the population's adherence to the dengue vaccine, the objective of this study was to evaluate the VCR, dropout rate (DR) and compliance with the vaccination schedule according to the recommendations (CVS) in the vaccination program held in the state of Paraná, Brazil.

2. Methodology

This was a cross-sectional descriptive study on the dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil, which took place in 30 municipalities selected based on predefined criteria by SESA/PR (Fig. 1). Twenty-eight municipalities in nine Regional Health Units with dengue incidence rates above 500 per 100,000 inhabitants between August 2015 and July 2016 and with three or more epidemics in the period of 5 years before the program (from July 2011 to June 2016) had an indication to vaccinate the population aged 15 to 27 years old [11]. Two municipalities belonging to two Regional Health Units with a dengue incidence rate above 8,000/100,000 inhabitants, from August 2015 to July 2016, were also included, but with the indication to vaccinate in a more extensive age range, from nine to 44 years old [11]. Between August 2015 and July 2016, the municipalities selected for the vaccination program accounted for 74.3% of the total number of cases of the disease, 82.6% of the total number of serious cases and 82% of the number of deaths from dengue in the state¹. Serotype

DENV-1 predominated in the epidemic that preceded the vaccination campaign. The target population totaled 500,000 people [11].

Considering the application of three doses with a 6-month interval between doses, the vaccination program was developed in five phases: 1st phase - from August 13 to September 24, 2016; 2nd phase - from March 1 to April 7, 2017; 3rd phase - from September 20 to November 11, 2017; 4th phase - from March 20 to June 29, 2018; 5th phase - from November 5 to December 20, 2018 [11]. SESA's guidance included the possibility of starting the vaccination schedule in the first or second phase of the program [11].

The vaccination program took place not only in healthcare facilities, but also in schools, workplaces, squares, churches, bus terminals, supermarkets, and shopping centers. It was publicized by several media (television, radio, newspapers, billboards, brochures, sound cars, among others) and community meetings. For helping in the three doses compliance, a reminder system was used that notified the next vaccination phases through phone messages or email. (personal communication).

The variables analyzed were the number of individuals vaccinated per number of doses received (one dose, two doses or three doses), VCR, DR, and CVS proportions. CVS and DR were evaluated according to sex, age group, and municipality size.

VCR for one dose (VCR_{1dose}), two doses (VCR_{2doses}), and three doses (VCR_{3doses}) were calculated, with the number of individuals who received only one, two, or three doses respectively, as the numerator, and the target population as the denominator [21]. VCR for at least one ($VCR_{\geq 1dose}$) and at least two doses ($VCR_{\geq 2doses}$) was calculated as follows:

$$VCR_{\geq 1dose} = \frac{\text{No. of individuals with one, two or three doses}}{\text{Target population}} \times 100$$

$$VCR_{\geq 2doses} = \frac{\text{No. of individuals with two or three doses}}{\text{Target population}} \times 100$$

The DR from the first to the third dose [21] was estimated as follows:

$$DR = \frac{N. \text{ of individuals } \geq 1 \text{ dose} - N. \text{ of individuals with 3 doses}}{N. \text{ of individuals } \geq 1 \text{ dose}} \times 100$$

CVS was defined as the application of three doses of vaccine in consecutive phases of the program and with an interval between doses greater than or equal to 160 days. The proportion of CVS was calculated for individuals who started vaccination in the first phase ($CVS_{1st \text{ phase}}$), the second phase ($CVS_{2nd \text{ phase}}$) and for all individuals who started vaccination (CVS_{Total}) as follows:

$$CVS_{1st \text{ phase}} = \frac{N. \text{ of individuals with CVS and started vaccination in 1st phase}}{N. \text{ individuals who started vaccination in 1st phase}} \times 100$$

$$CVS_{2nd \text{ phase}} = \frac{N. \text{ of individuals with CVS and started vaccination in 2nd phase}}{N. \text{ individuals who started vaccination in 2nd phase}} \times 100$$

$$CVS_{Total} = \frac{N. \text{ of individuals with CVS}}{N. \text{ of individuals who initiated vaccination}} \times 100$$

Given the program phases extension by some cities, a margin of 30 days before and after the official period of each phase was considered to belong to the phase itself.

Data on doses administered according to sex, age group, and municipality, as well as the dates of administration, were obtained from the nominal vaccine registry provided by SESA/PR, with cor-



Fig. 1. Geographic distribution of the cities participating in the dengue vaccination campaign, according to the age range indicated for vaccination, Paraná, Brazil. Source: Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (State Health Department of Paraná - SESA/PR). Key: 1- 1st Health Regional (Regional de Saúde - RS) Paranaguá; 2- 2nd RS Metropolitana; 3- 3rd RS Ponta Grossa; 4- 4th RS Irati; 5- 5th RS Guarapuava; 6- 6th RS União da Vitória; 7- 7th RS Pato Branco; 8- 8th RS Francisco Beltrão; 9- 9th RS Foz do Iguaçu; 10- 10th RS Cascavel; 11- 11th RS Campo Mourão; 12- 12th RS Umuarama; 13- 13th RS Cianorte; 14- 14th RS Paranavaí; 15- 15th RS Maringá; 16- 16th RS Apucarana; 17- 17th RS Londrina; 18- 18th RS Cornélio Procopio; 19- 19th RS Jacarezinho; 20- 20th RS Toledo; 21- 21th RS Telêmaco Borba; 22- 22th RS Ivaiporã.

rection of registration duplicates. The population data by age group, sex, and municipality were the same as used by SESA/PR to define the target population for the vaccination program. These were calculated by multiplying the percentage of the population by age and sex, for each municipality, obtained in the estimate of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) for the year 2012, by the total population, estimated by the Federal Court of Accounts (TCU) for the year 2015.

Age groups were categorized according to the criteria defined by SESA/PR: nine to 14 years old, 15 to 19 years old, 20 to 24 years old, 25 to 27 years old, and 28 to 44 years old, according to the target public of each municipality. Municipalities were grouped by population size according to the IBGE classification: <10,000 inhabitants (includes classes 1 and 2); from 10,000 to 49,999 inhabitants (includes classes 3 and 4); ≥ 50,000 inhabitants (includes classes 5, 6 and 7) [22]. Regarding these criteria, eleven municipalities had a population of <10,000 inhabitants, twelve between 10,000 and 49,999 inhabitants, and seven 50,000 inhabitants or more, of which five with more than 100,000 inhabitants. For the analysis of the VCR according to municipality size, only the age group from 15 to 27 years old was considered, as vaccination was indicated in this age group for all municipalities participating in the program.

The data were tabulated and analyzed using *Microsoft Excel* (*Microsoft Office 365*). The variables were presented as an absolute number and as a percentage according to age, sex, and municipality. To verify the existence of a correlation between VCR and (log) population size of municipalities, we calculated Pearson's correlation coefficient. To compare VCR, DR, and CVS between age groups, sex, and grouped municipalities by population size, 95% confidence intervals (95% CI) were calculated and χ^2 test was used. Two-sided p values <0.05 were deemed statistically significant.

3. Ethical considerations

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Department of the Federal University of Paraná (Ethics Committee approval opinion No. 2.308.662).

4. Results

During the vaccination program, 302,603 individuals were vaccinated with at least 1 dose of the vaccine in the 30 municipalities, among whom 68.0% started vaccination in the first phase, 31.9% in the second phase, and the remaining (0.1%) at different times not recommended in the program. Fig. 2 shows the distribution of VCR in the 30 municipalities for one, two, and three doses. Overall, 81,355 individuals received only one dose (VCR_{1dose} 16.3%), 78,383 received only two doses (VCR_{2doses} 15.7%) and 142,865 completed the schedule, i.e., three doses (VCR_{3doses} 28.6%). Table 1 presents $VCR_{\geq 1dose}$, $VCR_{\geq 2doses}$ and VCR_{3doses} in total and according to the municipality, pointing out that 60.5% of the target population received at least one dose, and 44.2% at least two doses. The $VCR_{\geq 1dose}$ ranged from 44.4% to 103.7%, with 11/30 municipalities with $VCR_{\geq 1dose}$ above 80%, three of which above 100%. The distribution of $VCR_{\geq 2doses}$ ranged from 28.7% to 94.2% among the 30 municipalities and VCR_{3doses} from 16.4% to 89.4%.

Fig. 3 shows VCR per dose according to sex, age group, and municipality size. While a slightly higher percentage of men started vaccination ($VCR \geq 1dose$: male 64.0%, 95%CI 63.8–64.1%; female 57.1%, 95%CI 57.0–57.3% - $p < 0.01$) and received at least two doses ($VCR \geq 2dose$: male 45.2%, 95%CI 45.1–45.5%; female 43.2%, 95%CI 43.0–43.4% - $p < 0.01$), this difference

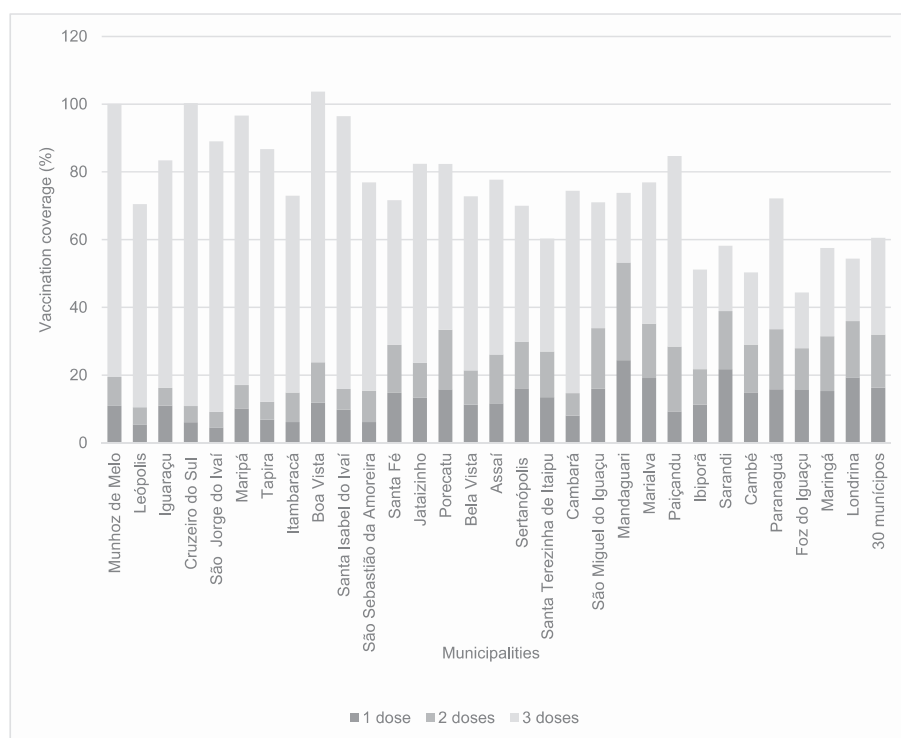


Fig. 2. Vaccination coverage for one dose, two doses and three doses in the 30 municipalities participating in the dengue vaccination campaign, Paraná, 2016–2018. Source: Population data – Estimated by the State Health Department of Paraná (SESA/PR) to define the target public for vaccination: multiplying the percentage of the population by age range and sex, of each city (estimate by the Brazilian Institute of Geography and Statistics for the year 2012) by the total population (estimate by the Federal Court of Accounts for the year 2015); Nominal vaccine bank – State Health Department of Paraná.

disappeared in the third dose. Both genders showed equivalent levels of completion of the schedule (male 28.5%, 95%CI 28.3%–28.7%; female 28.6%, 95%CI 28.5%–28.8% - $p = 0.27$).

Significant differences were observed in the age-specific distribution for all coverages ($p < 0.01$). The youngest and oldest age groups showed the highest degree of uptake and adherence. We found significantly higher $VCR_{\geq 1\text{dose}}$ and $VCR_{\geq 2\text{doses}}$ in the age group 28–44 years-old ($VCR_{\geq 1\text{dose}}$ 89.3%, 95%CI 88.9%–89.6%; $VCR_{\geq 2\text{doses}}$ 69.9%, 95%CI 69.4%–70.4%), followed by the age group 9–14 years-old ($VCR_{\geq 1\text{dose}}$ 74.4%, 95%CI 74.0%–75.3%; $VCR_{\geq 2\text{doses}}$ 64.6%, 95%CI 63.9%–65.2%). These age groups also showed the highest $VCR_{3\text{doses}}$ (49.9%, 95%CI 49.2%–50.6%, in 9–14 years-old and 48.8%, 95%CI 48.3%–49.3%, in 28–44 years-old), with no significant differences between them. Conversely, VCRs were significantly lower among 25–27 years-old ($VCR_{\geq 1\text{dose}}$ 48.0%, 95%CI 47.6%–48.3%; $VCR_{\geq 2\text{doses}}$ 32.1%, 95%CI 31.8%–32.4%; $VCR_{3\text{doses}}$ 19.3%, 95%CI 19.1%–19.6%).

Analyzing the VCRs by municipality size, we found an inverse correlation, albeit weak, for $VCR_{3\text{doses}}$ ($r = -0.35$), thereby smaller municipalities had higher VCR, decreasing progressively with the increase in municipality size. Grouping the municipalities by population size enhanced this relation with significant differences between the categories ($p < 0.01$) for any dose of vaccine ($VCR_{\geq 1\text{dose}}$, $VCR_{\geq 2\text{doses}}$, and $VCR_{3\text{doses}}$). For the complete schedule, VCR ran-

ged from 73.2% (95%CI 72.4%–73.9%) in municipalities with less than 10,000 inhabitants to 21.5% (95%CI 21.3%–21.6%) in municipalities with 50,000 inhabitants or more.

Table 2 shows $VCR_{3\text{doses}}$, DR, and CVS according to sex, age group, and municipality size. Among the individuals who started the vaccination, 52.8% did not complete the three-dose schedule. Consistently with the VCR findings, there was a higher DR among men (male 55.4%, 95%CI 55.2%–55.7%; female 49.9%, 95%CI 49.6%–50.1% - $p < 0.01$). DR was significantly different between age groups ($p < 0.01$). The highest DR was found in the age groups 25–27 years-old (59.7%, 95%CI 59.3%–60.2%) and 20–24 years-old (59.3%, 95%CI 58.9%–59.6%), with no significant differences between them. The lowest DR occurred in the age group 9–14 years old (33.2%, 95%CI 32.4%–34.0%). A progressive increase in DR was observed with the increase in municipality size ($p < 0.01$). Among the individuals who started the vaccination, 47.2% completed the vaccination schedule and among these, 86.0% completed it in consecutive phases of the program and with an interval between doses equal to or greater than 160 days (CVS 40.6%). CVS follows the same trend as $VCR_{3\text{doses}}$ regarding age group and municipality size however, a higher percentage of women complete the vaccination schedule according to the recommendations (CVS male 37.8%, 95%CI 32.4%–34.0%; female 43.6%, 95%CI 43.4%–43.9% - $p < 0.01$). Significant differences ($p < 0.01$) were observed in the proportion of CVS when comparing individuals who started the vaccination schedule

Table 1

Total population, target population, applied doses and vaccination coverage for at least one dose, at least 2 doses and three doses in the 30 cities participating in the dengue vaccination campaign, Paraná, 2016–2018.

City/size	Health Regional	City population	Target population	≥1 dose		≥2 doses		3 doses	
				N	VCR (%)	N	VCR (%)	N	VCR (%)
Size < 10,000 inhabitants									
Munhoz de Melo	15th	3,909	817	818	100.1	729	89.2	659	80.6
Leópolis	18th	4,165	865	610	70.5	563	65.1	519	60.0
Iguaraçu	15th	4,275	978	816	83.4	709	72.5	657	67.2
Cruzeiro do Sul	14th	4,637	1,012	1,015	100.3	953	94.2	905	89.4
São Jorge do Ivaí	15th	5,674	1,054	938	89.0	890	84.5	842	79.9
Maripá	20th	5,793	1,153	1,114	96.6	997	86.5	917	79.5
Tapira	12th	5,851	1,139	988	86.7	910	79.9	850	74.6
Itambaracá	18th	6,852	1,366	997	73.0	913	66.8	794	58.1
Boa Vista da Aparecida	10th	7,968	1,487	1,541	103.7	1,365	91.8	1,187	79.8
Santa Isabel do Ivaí	14th	8,896	1,758	1,695	96.4	1,524	86.7	1,415	80.5
São Sebastião da Amoreira	18th	8,952	1,998	1,537	76.9	1,414	70.8	1,230	61.6
Size 10,000 – 49,999 inhabitants									
Santa Fé	15th	11,431	2,482	1,779	71.7	1,413	56.9	1,061	42.7
Jataizinho	17th	12,504	2,767	2,279	82.3	1,912	69.1	1,626	58.8
Porecatu	17th	13,973	2,902	2,389	82.3	1,936	66.7	1,421	49.0
Bela Vista do Paraíso	17th	15,612	3,223	2,347	72.8	1,984	61.5	1,657	51.4
Assaí	17th	16,212	8,918	6,928	77.7	5,886	66.0	4,605	51.6
Sertãoópolis,	17th	16,373	3,440	2,408	70.0	1,855	53.9	1,381	40.1
Santa Terezinha de Itaipu	9th	22,570	5,184	3,127	60.3	2,428	46.8	1,729	33.4
Cambará	19th	25,170	5,273	3,923	74.4	3,497	66.3	3,148	59.7
São Miguel do Iguaçu	9th	27,197	6,218	4,416	71.0	3,423	55.0	2,311	37.2
Mandaguari	15th	34,289	7,257	5,356	73.8	3,583	49.4	1,491	20.5
Marialva	15th	34,388	7,519	5,784	76.9	4,347	57.8	3,138	41.7
Paçandu	15th	39,291	9,121	7,724	84.7	6,877	75.4	5,131	56.3
Size ≥ 50,000 inhabitants									
Ibiporã	17th	52,330	11,175	5,716	51.2	4,449	39.8	3,286	29.4
Sarandi	15th	90,376	20,877	12,147	58.2	7,600	36.4	4,029	19.3
Cambé	17th	103,822	22,492	11,324	50.3	7,971	35.4	4,806	21.4
Paranaguá	1th	150,660	91,317	65,890	72.2	51,455	56.3	35,273	38.6
Foz do Iguaçu	9th	263,782	61,676	27,365	44.4	17,724	28.7	10,140	16.4
Maringá	15th	397,437	93,003	53,519	57.5	39,292	42.2	24,223	26.0
Londrina	17th	548,249	121,525	66,113	54.4	42,649	35.1	22,434	18.5
TOTAL		1,942,638	500,000	302,603	60.5	221,248	44.2	142,865	28.6

Source: Population data – Estimated by the State Health Department of Paraná (SESA/PR) to define the target public for vaccination: multiplying the percentage of the population by age range and sex, of each city (estimate by the Brazilian Institute of Geography and Statistics for the year 2012) by the total population (estimate by the Federal Court of Accounts for the year 2015); Nominal vaccine bank – State Health Department of Paraná.

Key: ≥1 dose – at least 1 dose; ≥2 doses – at least 2 doses; IC – confidence interval; 1th – Paranaguá; 9th – Foz do Iguaçu; 10th – RS Cascavel; 12th – Umuarama; 14th – Paranavai; 15th – RS Maringá; 17th – Londrina; 18th – Cornélio Procopio; 19th – Jacarezinho; 20th – Toledo.

Note: The vaccine was indicated in the cities of Assaí and Paranaguá for individuals between 9 and 44 years old and in the other 28 cities for individuals between 15 and 27 years old.

in the first and second phases, with greater compliance when starting in the first phase (CVS_{1st phase} 50.8%; CVS_{2nd phase} 18.8%).

5. Discussion

This study aimed to evaluate the VCR, and the proportion of CVS in the dengue vaccination program, in the state of Paraná, Brazil. With an analysis covering the entire program, we found that the uptake and adherence to the dengue vaccination schedule showed significant heterogeneity across several variables. The overall uptake for at least 1 dose was 60.5%, 44.2% for at least 2 doses, and 28.6% for the full 3-dose series, reflected in a DR above 50%. Among individuals who started vaccination, <50% adhered to the full schedule and dosing interval (CVS), with a higher proportion of compliance among individuals who started vaccination on the first phase of the program. VCRs were much higher among the 9–14 years-old and the 28–44 years-old compared to the age groups in-between. These age groups also exhibited the lowest dropout rates and the highest CVS. Similarly, much higher VCRs, CVSs, and lower DRs were observed in smaller municipalities compared to larger communities. Although more male individuals started vaccination, as DR was higher in this group, the VCR for three doses did not show significant differences between genders, and CVS was higher in females.

These VCRs observed in the Parana vaccination program contrast with the uptake expected based on acceptance surveys conducted between 2008 and 2017, in the Americas and Asia, suggested dengue vaccine acceptance rates varying from 77.3% to 95.5% [15–19]. However, some of those studies showed that a decrease in efficacy and a possible increase in side effects lead to decreased dengue vaccine acceptance, ranging from 54% to 75% [18,19].

Previous vaccines that achieved better VCR in campaigns, such as in the national rubella elimination campaign in Brazil in 2008 (95.8%) [23] present several factors that may have contributed to higher vaccine confidence and interest. Among them, the high rubella vaccine effectiveness, the fact that this is a one-dose schedule, its availability in routine vaccination since 1993, and the congenital rubella impact. Differences in campaign length (opportunity of 20 weeks to vaccinate with rubella vaccine and 11 weeks for the first dose of the dengue vaccine) and the broad national dissemination strategy by media in the rubella campaign may also have contributed to its great success. The VCR and DR observed in the Parana dengue vaccination program were consistent with those reported for the HPV vaccination in Brazil. In fact, 3 years after the integration of the HPV vaccination in the national immunization program, only 72.4% of the targeted 9–13 years-old female population received at least 1 dose of the vaccine, and 45.1%

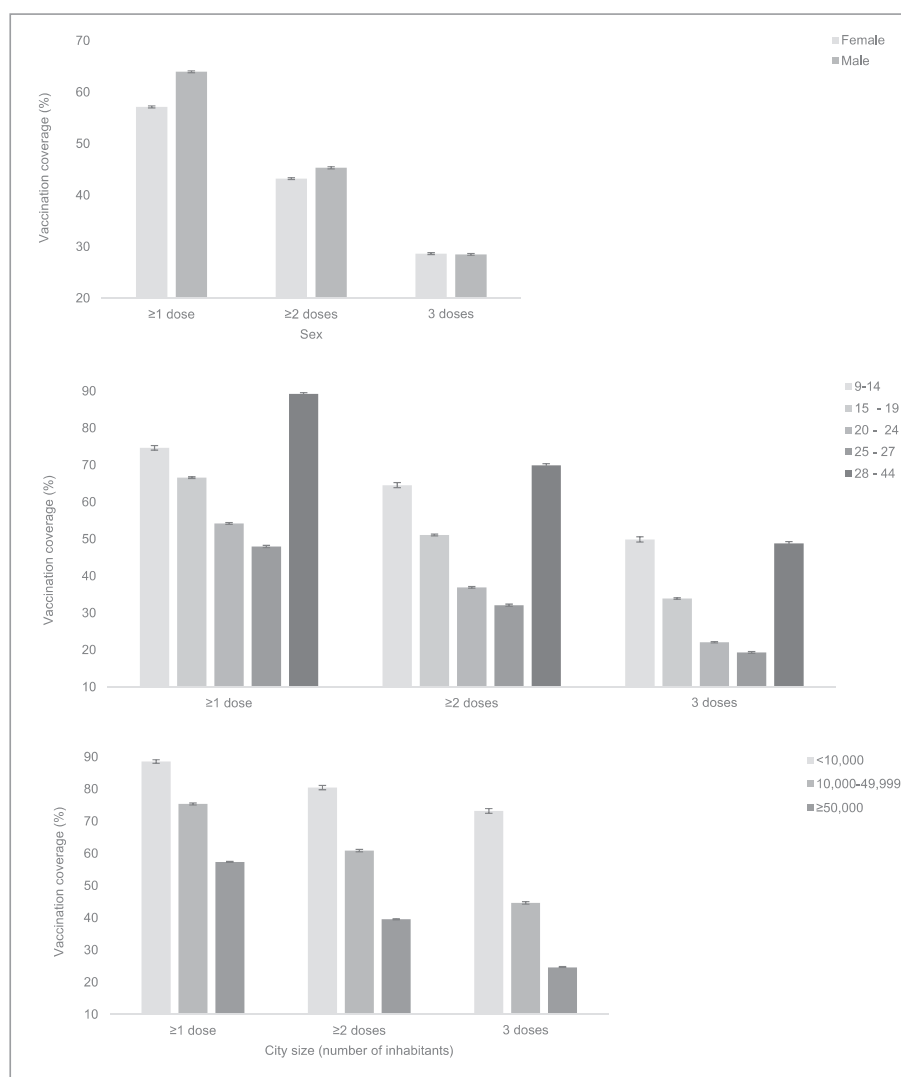


Fig. 3. Vaccination coverage for at least one, at least two and three doses and respective 95% confidence intervals by sex, age group and city size in the 30 cities participating in the dengue vaccination campaign, Paraná, 2016–2018. Source: Population data - Estimated by the State Health Department of Paraná (SESA/PR) to define the target public for vaccination: multiplying the percentage of the population by age range and sex, of each city (estimate by the Brazilian Institute of Geography and Statistics for the year 2012) by the total population (estimate by the Federal Court of Accounts for the year 2015); Number of administered doses - Nominal vaccine bank - SESA/PR. Note: For the calculation of vaccination coverage by city size, only data from the age group from 15 to 27 years old were considered.

received the full 2 doses [20]. The challenges in achieving high uptake and compliance when introducing a new public vaccination program are generally multi-factorial and can be related both to the vaccine attributes and to the program characteristics.

The dengue vaccine presents two specificities that may explain some of our findings. On one hand, it is a 3-dose schedule vaccine administered at six months intervals over a year. Both for the indi-

vidual vaccines and the healthcare system, this requires a reminder and follow-up effort which is likely to affect the original uptake as well as the adherence to the schedule and thus final VCR. A population-based, multicenter study on compliance with multiple-dose vaccine schedules for hepatitis A, B, and chickenpox vaccines indicated proportions of adequate completion of the schedule varying from 25% to 63% in individuals aged nine to

Table 2

Vaccination coverage for complete schedule, dropout rate, vaccination schedule compliance and respective 95% confidence intervals by sex, age group and municipality size, in the 30 cities participating in the dengue vaccination campaign, Paraná, 2016–2018.

Variables	Vaccine coverage rate (3 doses)			Dropout rate			Vaccination schedule compliance		
	%	95% CI	p-value	%	95% CI	p-value	%	95% CI	p-value
Sex			0.273			<0.01*			<0.01*
Female	28.6	28.5–28.8		49.9	49.6–50.1		43.6	43.4–43.9	
Male	28.5	28.3–28.7		55.4	55.2–55.7		37.8	37.6–38.8	
Age group (years)			<0.01*			<0.01*			<0.01*
9–14	49.9	49.2–50.6		33.2	32.4–34.0		55.6	54.8–56.4	
15–19	33.9	33.7–34.1		49.1	48.8–49.4		43.6	43.3–43.9	
20–24	22.1	21.9–22.3		59.3	58.9–59.6		34.9	34.6–35.2	
25–27	19.3	19.1–19.6		59.7	59.3–60.2		34.7	34.3–35.1	
28–44	48.8	48.3–49.3		45.3	44.8–45.9		48.8	48.2–49.3	
Municipality Size (No. of inhabitants) **			<0.01*			<0.01*			<0.01*
<10 000	73.2	72.4–73.9		17.4	16.7–18.0		77.8	77.1–78.6	
10 000–49 999	42.9	42.5–43.3		42.0	41.5–42.4		52.8	52.3–53.2	
≥ 50 000	21.5	21.3–21.6		52.6	52.3–52.9		36.7	36.5–36.9	

Source: Population data - Estimated by the State Health Department of Paraná (SESA/PR) to define the target public for vaccination: multiplying the percentage of the population by age range and sex, of each city (estimate by the Brazilian Institute of Geography and Statistics for the year 2012) by the total population (estimate by the Federal Court of Accounts for the year 2015); Nominal vaccine database- SESA/PR.

Key: CI - Confidence interval.

*Differences statistically significant.

**For the calculation of vaccination coverage by city size, only data from the age group from 15 to 27 years old were considered.

49 years old [24]. In our study, a similar proportion of completion of the recommended vaccination schedule (CVS 40.6%) was observed.

On the other hand, another reason that may have contributed to the lower adherence among those who started the schedule in the second phase of the program, and thus to the overall VCR was the disclosure by the laboratory producing the dengue vaccine, at the end of November 2017, of the possibility of increasing the risk of severe and hospitalized dengue in seronegative vaccinated individuals [13]. As the disclosure occurred in the interval between the third and fourth phases of the vaccination program, it was more likely to affect CVS among those who started vaccination in the second phase than those who started in the first phase and had completed their schedule by then. Safety and reduced efficacy concerns are the most common reason for vaccine hesitancy [25,26]. Studies in the United States [19] and Guatemala [18] suggested, in the same way as for other vaccines, dengue vaccine effectiveness and its side effects frequency, constitute decisive factors on its acceptance. The disclosure of profile limitations with the dengue vaccine may thus have been an essential contributor to the difference in the proportion of CVS between individuals starting vaccination in the first and second phases. It is important to study the impact of the media disclosure of information on the adherence and acceptance of vaccines and their implications on VCR, with a particular focus on new vaccines.

Several factors of the programmatic context may also have played an essential role in the uptake and adherence to the vaccination program. First, Dengvaxia® is a new vaccine and was communicated to the public for a short time. This may have left the target population with doubts about its efficacy and safety. Massive, free vaccination programs with new vaccines sometimes generate the feeling of participating in an experiment, diminishing confidence and acceptance, as happened in the 2008 papillomavirus vaccination program in Romania [27]. The significant difference observed in the CVS between schedules initiated in the first and second phases of the program may have resulted from a greater commitment by individuals who decided to be vaccinated in the first phase. This hypothesis assumes that starting vaccination in the second phase may reflect hesitation with a new vaccine and a higher probability of non-compliance with the vaccination schedule.

Another factor that also likely contributed to the observed VCR was the target age group of the program. Despite the burden of

vaccine-preventable diseases in adolescents and adults, vaccination in these groups is still neglected compared to childhood vaccinations [28]. In addition to the low investment in vaccination of these age groups, especially adults, there are specific vaccination barriers for these populations. According to Bridges et al. [29] and Johnson et al. [30], the main factors that impact vaccination for adults include the absence of recommendations from health-care professionals, limitations of awareness about the vaccines required for adults, lack of knowledge of their efficacy and concerns about side effects. VCR data in adolescents and adults are limited, reflecting their neglect, but the available data point to sub-optimal coverage in adolescence and even lower in adulthood [31–35].

In the present study, VCRs and compliance with the vaccination schedule were lower in young adults (aged 20 to 27 years) compared to both adolescents but also adults 28–44 years-old. Previous studies corroborate these findings, showing increased vaccination in younger adolescents 9–14 years-old, compared to 15–19 years-old [36,37], as well as in adults according to age [24,38–41]. This fact could be explained not only by greater participation of the family in the health routine associated with the structure and culture of health prevention practices (i.e. immunization) aimed at children, but also by greater awareness of the need for preventive care related to aging. The growing independence acquired in advancing adolescence, as well as the devaluation by the adolescent of practices aimed at preventing risks and injuries and health protection, may also be the source of the decrease in VCR and increase in DR in the later stages of adolescence. A study in the United States evaluating outpatient medical appointments by adolescents found that younger adolescents (11 to 14 years old) used three times more preventive appointments than older adolescents [42]. There seems to be an important reduction trend in the use of healthcare from childhood to adulthood, with rates of 88% among children up to eleven years old, 83% in adolescents aged 12 to 17 years and 72% in young adults, with a subsequent progressive increase in the use with aging [43,44].

The implementation strategy used during the vaccination program, which included vaccination in schools and workplaces in addition to healthcare facilities, may also have affected differential uptake and adherence by age and gender. While school-based programs likely facilitated the observed higher VCR, CVS, and lower DR in younger adolescents, as observed in other school-based programs [20], workplace vaccination may have supported the higher

rate of initiation of vaccination in males given the greater number of men in the labor market in Brazil [45]. However, dropout in this group was higher, with similar coverage in both sexes for the complete schedule and higher CVS between females. Lower male adherence to the vaccination schedule is in line with previous studies [26,41,46] and is consistent with the fact that women usually use healthcare services more than men [47–49].

There was great heterogeneity in the distribution of VCR by municipalities, with a progressive decrease with the increase in municipality size, pointing to the need to assess the possible factors involved. A recent Brazilian study on the national distribution of measles vaccine coverage found that larger municipalities with a lower human development index and less coverage of family health strategy have lower VCR [50].

The main limitation of this study is the use of secondary data. Despite the existence of a single registration system for vaccine doses applied in the vaccination program, there may have been differences in the quality of records between municipalities, with possible underreporting or errors in data entry. Another possible limitation concerns the target population defined for VCR calculation. The use of population estimates for 2015, with the distribution by sex and age group based on the 2010 IBGE census, may have caused inaccuracies that can affect smaller municipalities with greater intensity. Thus, VCR over 100%, found in small municipalities, may indicate an underestimation of the target population or lack of rigor in meeting the criteria for selecting individuals to be vaccinated.

This is a novel study with data on mass dengue vaccination. The results highlight the vaccination challenges with new vaccines and especially with a multiple-dose schedule as well as the programmatic factors that may support its successful implementation. The VCR differences between age, sex, and municipalities show the need for differentiated strategies.

Funding

This investigator study received funding from Sanofi Pasteur which participated in the revision of the manuscript.

CRediT authorship contribution statement

Clara Preto: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Visualization, Investigation, Writing – original draft, Validation, Writing – review & editing. **Angela Maron de Mello:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Eliane Mara Cesário Pereira Maluf:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Elias Teixeira Krainsk:** Conceptualization, Methodology, Visualization, Validation, Writing – review & editing. **Gabriel Graeff:** Conceptualization, Methodology, Data curation, Validation, Writing – review & editing. **Gabriela Amanda de Sousa:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Lineu Roberto da Silva:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Magda Clara Vieira da Costa-Ribeiro:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Marilene da Cruz Magalhães Buffon:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Silvia Emiko Shimakura:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Validation, Writing – review & editing. **Sonia Mara Raboni:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing. **Denise Siqueira de Carvalho:** Conceptualization, Methodology, Data curation, Supervision, Validation, Writing – review & editing. **Karin Regina Luhm:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Investigation, Supervision, Writing – original draft, Validation, Writing – review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: [This study was funded by Sanofi Pasteur which participated in the initial revision of the manuscript. The authors had the ultimate responsibility for the analysis, data interpretation, final revision, and for the decision to send for publication.]

Acknowledgements

We would like to thank the Paraná State Health Department Work Group, specially Júlia Valéria Ferreira Cordellini, João Luís Gallego Crivellaro and Raul Júnior Belly for granting access to the dengue nominal vaccine registry. We would also like to thank the students of Universidade Federal do Paraná Alexandre Fidencio Domingues, Ana Luiza de Freitas Andrade, Daniel Dutra Rufasto, Dennis Santos Leão, Heitor Caliendo Bonilha, Heloisa Padeski Rodoniski, Isabela Gomes da Silva, Júlia Santana de Oliveira, Juliana Carolina Sava Donadello, Karine Amanda de Arruda, Kethelyn Keroline T. Rodrigues, Larissa Luciane Ferreira, Lauren Bueno de Araújo, Letícia Baby Couto, Matheus Hideki Taborda, Patrícia Bispo Guimarães, Sara Aparecida Mota Gomes for their help in the bibliographic research on the topic.

References

- [1] Simmons CP, Farrar JJ, Van Vinh CAN, Wills B. Current concepts: Dengue. *N Engl J Med* 2012;366:1423–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMa1110765>.
- [2] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496:504–7. <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
- [3] Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1760. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>.
- [4] Jentes ES, Ryan Lash R, Johansson MA, Sharp TM, Henry R, Brady OJ, et al. Evidence-based risk assessment and communication: a new global dengue-risk map for travellers and clinicians # n.d. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw062>.
- [5] Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Update: Dengue - Washington, D.C. ; 2019.
- [6] Nunes PCG, Daumas RP, Sánchez-Arcila JC, Nogueira RMR, Horta MAP, Dos Santos FB. 30 years of fatal dengue cases in Brazil: A review. *BMC Public Health* 2019;19:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6641-4>.
- [7] De Araújo VEM, Bezerra JMT, Amâncio FF, De Azeredo Passos VM, Carneiro M. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: Analysis of the global burden of disease study 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2017;20:205–16. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050017>.
- [8] Tuiskunen Bäck A, Lundkvist Å. Dengue viruses – an overview. *Infect Ecol Epidemiol* 2013;3:19839. <https://doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>.
- [9] Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human Vacc Immunotherapeut* 2019;15:2295–314. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>.
- [10] Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015;373:1195–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>.
- [11] Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Manual de normas e procedimentos para vacinação – dengue. Curitiba, 2017.
- [12] World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly Epidemiol Rec* 2018;36:457–76.
- [13] Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018;379:327–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>.
- [14] MacDonald NE, Eskola J, Liang X, Chaudhuri M, Dube E, Gellin B, et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* 2015;33:4161–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036>.
- [15] Harapan H, Fajar JK, Sasmono RT, Kuch U. Dengue vaccine acceptance and willingness to pay. *Human Vacc Immunotherapeut* 2017;13:786–90. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1259045>.
- [16] Hadisoemarto PF, Castro MC. Public Acceptance and willingness-to-pay for a future dengue vaccine: A community-based survey in Bandung Indonesia. *PLoS Neglected Tropical Dis* 2013;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002427>.
- [17] Reyes MSGL, Lee KMG, Pedron AML, Pimentel JMT, Pinlac PAV. Factors associated with the willingness of primary caregivers to avail of a dengue

- vaccine for their 9 to 14-year-olds in an urban community in the Philippines. *Vaccine* 2020;38:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.001>.
- [18] Olson D, Rick AM, Krager S, Lamb M, Asturias EJ. Vaccine demand and willingness-to-pay for Arbovirus vaccines: A Cross-sectional Survey in Rural Guatemala. *Pediatric Infectious Dis J* 2018;37:1184–9. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002169>.
 - [19] Benoit CM, Macleod WB, Hamer DH, Sanchez-Vegas C, Chen LH, Wilson ME, et al. Acceptability of hypothetical dengue vaccines among travelers. *J Travel Med* 2013;20:346–51. <https://doi.org/10.1111/jtm.12056>.
 - [20] Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One* 2018;13:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206726>.
 - [21] World Health Organization. Guidance for immunization programme managers. Geneva: 2018.
 - [22] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores Sociais Municipais – Uma análise dos resultados do universo do Censo Demográfico 2010, 2011.
 - [23] BRASIL. Brasil livre da rubéola: campanha nacional de vacinação para eliminação da rubéola, Brasil, 2009.
 - [24] Nelson JC, Bittner RCL, Bounds L, Zhao S, Baggs J, Donahue JG, et al. Compliance with multiple-dose vaccine schedules among older children, adolescents, and adults: Results from a vaccine safety datalink study. *Am J Public Health* 2009;99:389–97. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.151332>.
 - [25] Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: A critical review. *Soc Sci Med* 2014;112:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.04.018>.
 - [26] de Figueiredo A, Simas C, Karafillakis E, Paterson P, Larson HJ. Mapping global trends in vaccine confidence and investigating barriers to vaccine uptake: a large-scale retrospective temporal modelling study. *The Lancet* 2020;1–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31558-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31558-0) [in press].
 - [27] Craciun C, Baban A. “Who will take the blame?”: Understanding the reasons why Romanian mothers decline HPV vaccination for their daughters. *Vaccine* 2012;30:6789–93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.016>.
 - [28] Nanni A, Meredith S, Gati S, Holm K, Harmon T, Ginsberg A. Strengthening global vaccine access for adolescents and adults. *Vaccine* 2017;35:6823–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.023>.
 - [29] Bridges CB, Hurley LP, Williams WW, Ramakrishnan A, Dean AK, Groom AV. Meeting the challenges of immunizing adults. *Vaccine* 2015;33:D114–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.054>.
 - [30] Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to adult immunization. *Am J Med* 2008;121. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.05.005>.
 - [31] Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, Markowitz LE, Williams CL, Fredua B, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years – United States, 2018. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:718–23. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6833A2>.
 - [32] Loke AY, Kwan ML, Wong YT, Wong AKY. The uptake of human papillomavirus vaccination and its associated factors among adolescents: A systematic review. *J Primary Care Commun Health* 2017;8:349–62. <https://doi.org/10.1177/2150131917742299>.
 - [33] Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations—United States, 2015 Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. *Surveillance Summaries* 2017;66:6.
 - [34] Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine* 2018;36:4979–92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.044>.
 - [35] Sociedade Brasileira de Imunizações. Imunização de adultos & idosos. São Paulo, 2019.
 - [36] Sakou II, Tsitsika AK, Papaevangelou V, Tzavela EC, Greydanus DE, Tsolia MN. Vaccination coverage among adolescents and risk factors associated with incomplete immunization. *Eur J Pediatr* 2011;170:1419–26. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1456-z>.
 - [37] Gallagher KE, Kadokura E, Eckert LO, Miyake S, Mounier-Jack S, Aldea M, et al. Factors influencing completion of multi-dose vaccine schedules in adolescents: a systematic review, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2845-z>.
 - [38] Johnson KD, Lu X, Zhang D. Adherence to hepatitis A and hepatitis B multi-dose vaccination schedules among adults in the United Kingdom: A retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2019;19:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6693-5>.
 - [39] Trantham L, Kurosky SK, Zhang D, Johnson KD. Adherence with and completion of recommended hepatitis vaccination schedules among adults in the United States. *Vaccine* 2018;36:5333–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.111>.
 - [40] Hughes MM, Saiyed NS, Chen TS. Local-level adult influenza and pneumococcal vaccination disparities: Chicago, Illinois, 2015–2016. *Am J Public Health* 2018;108:517–23. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.304257>.
 - [41] Fry CA, Silverman EP, Miller S. Addressing Pneumococcal Vaccine Uptake Disparities among African-American Adults in the United States. *Public Health Nurs* 2016;33:277–82. <https://doi.org/10.1111/phn.12257>.
 - [42] Rand CM, Shone LP, Albertin C, Auinger P, Klein JD, Szilagyi PG. National health care visit patterns of adolescents: implications for delivery of new adolescent vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:252–9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.3.252>.
 - [43] Lau JS, Adams SH, Boscardin WJ, Irwin CE. Young adults' health care utilization and expenditures prior to the affordable care act. *J Adolesc Health* 2014;54:663–71. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.03.001>.
 - [44] Institute of Medicine and National Research Council. Investing in the health and well-being of young adults. Washington, DC: National Academies Press; 2015. <https://doi.org/10.17226/18869>.
 - [45] Brazilian Institute of Geography and Statistics – IBGE. National Household Sample Survey (PNAD)– Synthesis of indicators 2015, 2016.
 - [46] Reynolds GL, Nguyen HH, Singh-Carlson S, Fisher DG, Odell A, Xandre P. Application of the extended health control belief model to predict hepatitis A and B vaccinations. *Public Health Nursing (Boston, Mass)* 2016;33:430–9. <https://doi.org/10.1111/phn.12254>.
 - [47] Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open* 2013;3:1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003320>.
 - [48] Osika Friberg I, Krantz G, Määttä S, Järbrink K. Sex differences in health care consumption in Sweden: A register-based cross-sectional study. *Scandinavian J Public Health* 2016;44:264–73. <https://doi.org/10.1177/1403494815618843>.
 - [49] Cylus J, Hartman M, Washington B, Andrews K, Catlin A. Pronounced gender and age differences are evident in personal health care spending per person. *Health Aff* 2011;30:153–60. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0216>.
 - [50] Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Leal MB, de Oliveira C, Guilhem DB. Measles-containing vaccines in Brazil: Coverage, homogeneity of coverage and associations with contextual factors at municipal level. *Vaccine* 2020;38:1881–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.030>.