TÂNIA MARIA QUEIROZ REIS BOCCIA

Mudanças comportamentais de controle de vetores em face a uma
vacina imperfeita contra a dengue

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientador: Eduardo Massad

São Paulo

2016

TÂNIA MARIA QUEIROZ REIS BOCCIA

Mudanças comportamentais de controle de vetores em face a uma
vacina imperfeita contra a dengue

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientador: Eduardo Massad

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Boccia, Tânia Maria Queiroz Reis

Mudanças comportamentais de controle de vetores em face a uma vacina
imperfeita contra a dengue / Tânia Maria Queiroz Reis Boccia. -- São Paulo,
2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Eduardo Massad.

Descritores: 1.Dengue 2.Hábitos 3.Controle de vetores 4.*Aedes*
5.Epidemiologia 6.Vacinas

USP/FM/DBD-445/16

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.

Cora Coralina

Agradecimento

Ao Prof. Dr. Eduardo Massad, pelo apoio e direcionamento do trabalho, por ter sido profissional, atencioso, paciente e pela sensibilidade na transmissão do conhecimento.

Ao Ruberval, amigo, pelo apoio e por estar presente em todos os momentos.

À querida Iracene Aparecida Boccia, que tem um papel importante nesta minha jornada e atual conquista.

À Leuda da Silva Oliveira, que esteve ao meu lado da primeira à última linha desse trabalho, com dedicação e atenção, fortalecendo uma verdadeira amizade.

À minha grande família, sempre me apoiando no que fosse necessário. Sem vocês, eu com certeza não teria conseguido vencer esse capítulo da minha vida. Em especial, ao Robin e a Júlia, por todo amor, paciência e compreensão, que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui.

A todos da Informática Médica, que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação. O meu muito obrigado.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Geral	3
2.2. Específico	3
3 REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1 Histórico de Vacina no Brasil	4
3.2 Quadro da Dengue no Brasil.....	5
3.3 Histórico da Vacina – Dengue.....	5
3.4 Comportamento da população com relação a existência de métodos de prevenção, com enfoque no HIV.....	7
3.5 Projeto Piloto.....	8
4 METODOLOGIA.....	11
4.1 População amostrada	11
4.2 Método de amostragem	12
4.3 Procedimentos	13
4.4 Sistema eletrônico de coleta de dados de questionário sobre Dengue.....	16
4.5 Potenciais fatores de confusão	17
4.6 Considerações éticas.....	18
5 RESULTADOS	19
5.1 Teste Empírico da Hipótese.....	19
5.1.1 Escolaridade	19
5.1.2 Questões A	20
5.1.3 Questões B	22
5.1.4 Questões C	23
5.1.5 Questões D	24
5.1.6 Questão E	26

5.1.7 Questões F	27
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÃO.....	33
8 ANEXOS	34
9 REFERÊNCIA	38
Apêndice	41

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV	Human Immunodeficiency Virus
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMED	Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos
NIH	National Institutes of Health
HC	Hospital das Clínicas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
IAS	Sociedade Internacional de AIDS - International AIDS Society
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
CD4	cluster of differentiation 4
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
P1	Proporção da população com resposta positiva esperada no Grupo 1
P2	Proporção da população com resposta positiva esperada no Grupo 2
Sig.	significância
<i>n</i>	número da amostra
CEP	Código de Endereçamento Postal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo do Teste de Hipótese da variável Escolaridade.....	19
Tabela 2 – Rank da variável Escolaridade.....	19
Tabela 3 - Teste Estatísticos ^a da variável Escolaridade.....	20
Tabela 4 - Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões A.....	21
Tabela 5 – Rank da variável Questões A.....	21
Tabela 6 - Teste Estatísticos ^a da variável Questões A.....	21
Tabela 7 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões B.....	22
Tabela 8 – Rank da variável das Questões B.....	22
Tabela 9 - Teste Estatísticos ^a da variável Questões B.....	23
Tabela 10 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões C.....	23
Tabela 11 – Rank da variável Questões C.....	24
Tabela 12 - Teste Estatísticos ^a da variável Questões C.....	24
Tabela 13 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões D.....	25
Tabela 14 – Rank da variável Questões D.....	25
Tabela 15 - Teste Estatísticos ^a da variável Questões D.....	25
Tabela 16 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões E.....	26
Tabela 17 – Rank da variável Questões E.....	26
Tabela 18 - Teste Estatísticos ^a da variável Questões E.....	27
Tabela 19 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões F.....	27
Tabela 20 – Rank da variável Questões F.....	28
Tabela 21 - Teste Estatísticos ^a da variável Questões F.....	28

Boccia TMQR. *Mudanças comportamentais de controle de vetores em face a uma vacina imperfeita contra a dengue* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

O comportamento humano é influenciado por fatores sociais, culturais, econômicos e políticos, e pode aumentar ou diminuir o risco de infecção pela dengue, dependendo da relação entre a população e o inseto vetor da doença. Devido ao fato de nenhuma vacina 100% eficaz ter sido disponibilizada ainda, a disseminação da dengue só pode ser contida por técnicas de controle da população de vetores (*Aedes aegypti* e outros) e pela proteção individual dos componentes da população humana. Este estudo testou a hipótese de que as populações afetadas pela dengue provavelmente vão reduzir a intensidade de seus hábitos relacionados ao controle dos vetores na presença de uma vacina parcialmente protetora. Essa hipótese foi testada por uma avaliação em campo, na qual uma amostra de população de área endêmica para a dengue foi entrevistada sobre seus hábitos de controle do vetor na presença de uma vacina teórica. As entrevistas demonstraram que as pessoas que foram informadas sobre uma vacina muito eficiente iriam reduzir seus hábitos de controle do mosquito de maneira significativa mais importante do que a amostra que foi informada sobre a presença de uma vacina pouco eficaz.

Descritores: dengue; hábitos; controle de vetores; *Aedes*; epidemiologia; vacinas.

Boccia TMQR. *Behavioral changes on vector control in the presence of an imperfect vaccine against dengue* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Human behaviors, which are influenced by social, cultural, economic and political factors, can increase or decrease the risk of dengue infection, depending on the relationship with the insect vector. Because no 100% efficacious vaccine is currently available, the spread of dengue can only be curtailed by controlling vector populations (*Aedes aegypti* and others) and by protecting individuals. This study tested the hypothesis that dengue-affected populations are likely to relax their vector-control habits if a potentially protective vaccine becomes available. The hypothesis was tested using an empirical field test in which the local population of an endemic area was interviewed about their vector-control habits given the presence of a theoretical vaccine. The interview showed that people who were informed that a very effective vaccine is available would reduce their vector-control habits significantly compared to a group that was informed that the vaccine is not very effective.

Descriptors: dengue; habits; vector control; *Aedes*; epidemiology; vaccines.

1 INTRODUÇÃO

Dengue é uma infecção viral, transmitida por mosquitos, que nos últimos anos tornou-se uma grande preocupação entre autoridades de saúde pública internacional. Estima-se que, a cada ano, ocorrem 284 a 528 milhões de infecções de dengue, dos quais 96 milhões são casos clinicamente manifestados (1).

Devido à disseminação do vetor, a cada ano aumentam as dificuldades no seu controle e, como consequência, a dengue se tornou um problema de saúde pública em muitas partes dos trópicos (2).

O comportamento humano, influenciado por fatores sociais, culturais, econômicos e políticos (3), pode aumentar ou diminuir o risco de infecção por dengue, dependendo do relacionamento com o inseto vetor. O fato de não haver vacina 100% eficaz disponível implica que a disseminação da dengue só pode ser reduzida por meio do controle de populações do vetor (*Aedes aegypti* e outros) e por meio da proteção dos indivíduos contra as picadas do inseto. Larvas de *Aedes* são o principal alvo dos esforços de controle de vetores, podendo ter o seu número reduzido pelo uso de agentes biológicos, incluindo peixes como larvicidas, por exemplo, o *Poecilia reticulata* (4), por meio de utilização de bactérias como larvicidas (por exemplo, a *Bacillus thuringiensis*) e também eliminando os recipientes de água. A gestão do ambiente é geralmente considerada um componente importante na prevenção e no controle da dengue.

Nas últimas décadas, esforços foram realizados para promover campanhas junto à comunidade, com um aumento de atividades orientadas para o controle da dengue. Estes incluíram intervenções multicomponentes para reduzir a densidade larvária por meio da busca e destruição de criadores e do uso de larvicidas e de mosquitos adultos (populações do vetor alado), por meio de intervenções químicas, biológicas e físicas, bem como pela mudança de comportamento da comunidade no que diz respeito ao controle de potenciais criadores, como vasos, garrafas, pneus e caixas d'água.

O advento de uma vacina candidata contra os quatro sorotipos (tetraivalente) do vírus da dengue traz a esperança de controlar e, possivelmente, eliminar a doença. É provável, porém, que a eficácia das vacinas potenciais seja muito menor do que 100%, algo em torno de 50%. Isso traz questão relativa à percepção das pessoas, que podem se considerar totalmente protegidas e, portanto, relaxar seus já insuficientes comportamentos de controle de vetores. Deve-se esperar que o custo do controle de vetores por destruição dos lugares de reprodução dos mosquitos seja considerado muito alto em face de uma vacina. Assim, se a eficácia da vacina não for suficientemente elevada, sua introdução pode aumentar a propagação da doença. Este paradoxo aparente já foi observado no caso da terapia antirretroviral contra o HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), pois a partir do momento em que as pessoas acreditam na proteção da doença fornecida pelas drogas são induzidas a um relaxamento de comportamento seguro (5).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Testar a hipótese de que as populações afetadas pela dengue podem relaxar seus hábitos de controle de vetores em face a uma vacina parcialmente protetora.

2.2. Específico

Com base na população amostrada:

- Analisar o conhecimento da amostra sobre dengue e seu controle, associado ao grau de escolaridade;
- Analisar o conhecimento da amostra atual sobre a transmissão da dengue;
- Analisar o comportamento da amostra com relação ao controle do vetor;
- Analisar o conhecimento da amostra das ações de controle do vetor;
- Analisar comportamento da amostra relacionados à existência da vacina;
- Analisar a crença na possibilidade de que, ao ser vacinado, ocorra o controle a doença;
- Analisar o comportamento da amostra em relação à disponibilidade da vacina.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Histórico de Vacina no Brasil

Por muitos anos, a população mundial foi vítima de doenças que causaram um número enorme de mortes, ocasionadas por febre amarela, varíola, tuberculose e outras. Com o avanço tecnológico na área da saúde, pesquisadores foram criando medicamentos para o combate a diversas doenças e também para a prevenção delas por meio da utilização de vacinas. A introdução da vacina contra a varíola, no Brasil, ocorreu em 1804 (6) e, em 1889, foi declarada obrigatória a vacinação de crianças com até 6 meses.

Em 1904, uma epidemia de varíola assolou o Rio de Janeiro, porém a população não aceitou que suas casas fossem invadidas nem que fosse obrigada a tomar uma vacina contra a vontade, surgindo assim o movimento denominado Revolta da Vacina. Contudo, em 1908, o aumento no número de mortes fez com que a população procurasse os postos de vacinação.

O início da produção e da utilização da vacina contra a febre amarela - por causa da transmissão da doença no meio urbano pelo mosquito *Aedes aegypti*, no Rio de Janeiro - deu-se em 1937 (6).

3.2 Quadro da Dengue no Brasil

Segundo dados do Ministério da Saúde (7), o país registrou um aumento no número de casos de dengue de 48,2% nas primeiras 3 semanas do ano de 2016, em comparação ao mesmo período de 2015. Observou-se também que, no começo de 2016, o número de casos graves e mortes diminuiu.

O estado com maior número de casos (19.469), em 2016, foi Minas Gerais, tendo registrado, no mesmo período em 2015, 2.977 casos. São Paulo ficou em segundo lugar, com 18.178 casos registrados, sendo que, em 2015, foi o estado com o maior número de casos no país: 24.330 (7).

3.3 Histórico da Vacina – Dengue

Em janeiro de 2016, a vacina contra a dengue ganhou registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Chama-se DENGEVAXIA® e protege contra sorotipos 1,2,3,4 do vírus da dengue. Porém, não protege contra o vírus Chikungunya e Zika, e não é recomendada para gestantes (8).

A Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CEMED) definiu, no dia 25 de julho de 2016, o valor da vacina da dengue para comercialização, com preço variando de R\$ 132,76 a R\$ 138,53 (9).

O fabricante, a farmacêutica francesa *Sanofi Pasteur*, garante uma proteção de 93% em casos graves de dengue, uma redução de 80% em internações e eficácia global de 66% contra todos os tipos de vírus da dengue.

A vacina pode ser usada em crianças e adultos (de 9 a 45 anos). Tal faixa de idade foi estabelecida a partir de estudos clínicos realizados durante teste da vacina. Para o uso em diferentes idades, o médico responsável poderá avaliar o risco/benefício.

A administração da vacina deve ser realizada em 3 doses, com intervalo de 6 meses entre cada uma. A imunização começa a partir da primeira dose, porém a eficácia só está garantida com as 3 aplicações da injeção.

O primeiro estado no Brasil a lançar a campanha de vacinação contra a dengue foi o Paraná, no dia 13 de agosto de 2016, dia D da campanha, de forma gratuita para a população (10).

Nas Filipinas, a campanha de vacinação contra a dengue teve início no dia 22 de fevereiro de 2016, primeiro, para os planos de saúde e, posteriormente, será ampliado para o atendimento à rede pública (11).

A vacina poderá contribuir para o combate à dengue, e menos pessoas serão infectadas. Porém, a população precisa continuar com os cuidados necessários para diminuir os criadouros do mosquito.

No Brasil, há um esforço do Instituto Butantan, juntamente com parceiros importantes como o NIH (National Institutes of Health), o Instituto Adolfo Lutz, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) – Instituto Central e Instituto da Criança, e o fomento do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico (BNDES) e da Fundação de

Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), em desenvolver pesquisas de vacinas, dentre elas a Vacina Dengue Butantan, que iniciou a Fase III - de ensaios clínicos – que consiste em buscar a comprovação de que milhares de voluntários testados com a vacina estarão protegidos contra a dengue. Essa Fase III terá uma duração de aproximadamente 1 ano e, após esse período, a expectativa do Instituto Butantan é de que a vacina fique disponível em 2018 (12).

3.4 Comportamento da população com relação a existência de métodos de prevenção, com enfoque no HIV

O Brasil vem ocupando lugar de destaque no cenário internacional, sendo citado como vanguarda e modelo a ser seguido, por ter instituído a estratégia de tratamento para todos os portadores do vírus e da doença.

Na última conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS), ocorrida em Vancouver, a OMS (Organização Mundial da Saúde) lançou seu novo protocolo de tratamento, no qual recomenda que todos os países preconizem início de tratamento para todas as PVHA (Pessoas vivendo com HIV/AIDS) independentemente da contagem de CD4 (*cluster of differentiation 4*, molécula que se expressa na superfície de algumas células T, macrófagos, monócitos e na célula dendrítica; quando o CD4 está baixo significa que a imunidade está baixa), utilizando dados brasileiros para justificar algumas das mudanças apresentadas (13).

A doença havia progredido muito no período de 1980 a 2002, e teve um processo de diminuição gradual até 2007. Contudo, de acordo com os números do Ministério da Saúde (13), o número de casos da doença voltou a subir. Do primeiro caso, em 1980, até 2010, foram contabilizados 592.538 casos de infecção pelo vírus HIV, sendo 38.538 casos notificados só em 2009. Isso significa um aumento de 2,9% em relação ao ano anterior (Figura 1), o que levanta o questionamento sobre os motivos do relaxamento em relação ao contágio da doença.

Figura 1 – Número de novos casos de HIV no Brasil – 1980-2009.

FONTE: DATASUS – Sistema de Informações de Agravos de Notificações.

3.5 Projeto Piloto

O estudo piloto, realizado em 2012 (14), teve como objetivo testar a hipótese de que a população afetada pela dengue irá reduzir suas práticas de controle de vetores, se uma vacina potencialmente protetora se tornar disponível.

Neste estudo, a hipótese foi testada utilizando duas abordagens: um modelo matemático destinado a descrever a transmissão da dengue e um teste de campo empírico, em que a população local de uma área endêmica foi entrevistada a respeito de hábitos de controle de vetores e informada a respeito da presença de uma vacina teórica.

A partir dos resultados obtidos neste estudo piloto, foi publicado um artigo em 2013 (14).

A amostra da população foi composta por pacientes e seus familiares ou conhecidos, na espera de consulta do ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, sendo considerada uma boa representação da população em geral.

Essa amostra foi dividida em dois grupos: Grupo 1 e Grupo 2 (136 indivíduos em cada grupo).

O Grupo 1 foi informado sobre a existência de uma vacina contra a dengue com uma eficácia de maior ou igual a 90%, e o Grupo 2 foi informado da existência de uma vacina com uma eficácia menor ou igual a 50%.

A mudança comportamental foi avaliada por meio de um questionário estruturado e dividido em cinco grupos de questões. Foi utilizado um método descritivo para estudos comparativos (15).

Os resultados do questionário sugerem fortemente que a população irá relaxar as medidas de controle do vetor, e este relaxamento pode resultar em um aumento significativo na transmissão da dengue.

A partir desse Projeto Piloto, surgiu este projeto (Mudanças comportamentais de controle de vetores em face a uma vacina imperfeita contra a dengue) com um número maior de amostra da população (1.200), testando a hipótese, levantada no início, de forma significativa, do relaxamento no comportamento da amostra da população analisada nas medidas de controle do vetor.

4 METODOLOGIA

A suposição descrita no objetivo geral, de testar a hipótese de que as populações afetadas pela dengue podem relaxar seus hábitos de controle de vetores em face a uma vacina parcialmente protetora, foi realizada utilizando um teste de campo empírico, em que uma amostra da população de São Paulo foi entrevistada sobre seus hábitos de controle de vetores, dada a presença de uma vacina teórica.

4.1 População amostrada

A amostra-alvo foi formada por pacientes e seus familiares ou conhecidos, na fila de espera dos ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Este serviço ambulatorial recebe mais de um milhão de pacientes por ano, dentre os quais, a grande maioria é acompanhada por um parente ou conhecido, e que vêm de todas as partes do país. Eles podem, portanto, ser considerados como uma boa representação da população brasileira.

A coleta foi realizada no período de 10 de março de 2014 a 12 de agosto de 2014.

4.2 Método de amostragem

O tamanho das amostras foi calculado de acordo com o método descrito por (15) para os estudos comparativos. Para calcular o tamanho da amostra de um estudo como este, que compara dois grupos, foram necessários:

- A proporção da população com resposta positiva esperada no Grupo 1, P_1 ;
- A proporção da população com resposta positiva esperada no Grupo 2, P_2 ;
- O nível de significância, α ;
- O poder do teste $(1 - \beta)$.

O número de indivíduos em cada grupo será:

$$n = \frac{k[P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]}{(P_1 - P_2)^2}$$

Onde κ é um multiplicador que depende do nível de significância e poder do teste.

Assim, assumindo $P_1 = 0,05$ e $P_2 = 0,01$, com $\alpha = 5\%$ e $(1 - \beta) = 95\%$, κ é igual a 13 (15), o que resulta em $n = 467$ indivíduos em cada grupo. Considerando-se uma recusa esperada de aproximadamente 20%, optou-se em aumentar esse número para 600 indivíduos em cada grupo.

4.3 Procedimentos

O projeto teve desenho de estudo transversal.

A variável dependente é a alteração no comportamento de controle de vetor (relaxamento a busca e destruição de locais intradomiciliares de reprodução do vetor) com dois níveis (alterar significativamente o comportamento em face do segundo nível de informação da eficácia da vacina e não alterar o seu comportamento do controle do vetor).

No primeiro grupo, as pessoas foram informadas sobre a existência de uma vacina para dengue que “funciona bem”, com eficácia atribuída superior a 90%. No segundo grupo, os indivíduos foram informados sobre uma vacina com eficácia inferior a 50%. Essas duas diferentes peças de informação foram as variáveis independentes.

O nível de mudança de comportamento foi avaliado por um questionário estruturado com seis grupos de questões (em anexo), com perguntas relacionadas ao perfil demográfico e nível educacional das amostras:

- (A) questões relacionadas com o conhecimento atual sobre a transmissão da dengue;
- (B) questões relacionadas com o comportamento do controle de vetor;
- (C) questões relacionadas às ações de controle do vetor;
- (D) questões relacionadas à vacinação;
- (E) questões relacionadas com a crença na possibilidade de ser vacinado contra a doença;

(F) questões relacionadas à disponibilidade de uma vacina contra a dengue.

As respostas foram dadas de acordo com a gradação:

- (1) Discordo totalmente;
- (2) Discordo;
- (3) Não sei;
- (4) Concordo;
- (5) Concordo totalmente.

Quando a resposta for considerada correta, a nota (pontuação) foi máxima; quando for errada, a nota é mínima, conforme exemplo abaixo:

- Afirmações das questões (F) relacionadas à disponibilidade de uma vacina contra a dengue.

Parte do Questionário aplicado na pesquisa.

Questionário Número _____

...

Ler as afirmações abaixo e perguntar se concorda ou discorda da mesma.

Assinalar com um X no número correspondente à resposta indicada, conforme:

(1) Discordo Totalmente	(3) não sei	(4) Concordo
(2) Discordo		(5) Concordo Totalmente

		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
F	Com a vacina disponível não preciso mais por areia ou retirar a água dos vasos de plantas	2	1	0	-1	-2
F	Com a vacina disponível não preciso mais me preocupar em tampar as caixas d'água	2	1	0	-1	-2
F	Com a vacina disponível não preciso mais me preocupar em recolher lixo e objetos do quintal de casa (terraço do apartamento)	2	1	0	-1	-2
F	Com a vacina disponível não preciso mais me preocupar em limpar as calhas nem secar a laje	2	1	0	-1	-2
F	Com a vacina disponível nunca mais pegarei dengue	2	1	0	-1	-2
F	Com a vacina disponível deixo de conversar com os vizinhos e/ou colegas sobre a dengue	2	1	0	-1	-2
F	Com a vacina disponível eu posso esperar a visita do agente sanitário para eliminar os pontos de acúmulo de água em casa	2	1	0	-1	-2

A pontuação para a resposta de cada afirmação é citada em cada célula. Se, por exemplo, um indivíduo respondeu "Discordo totalmente" das afirmações, recebeu uma pontuação 2, enquanto que uma resposta de "Concordo

plenamente” recebeu pontuação -2, e assim por diante. As pontuações foram somadas para cada questionário individualmente. Como não se sabia a distribuição dos escores, *a priori*, foi aplicado um teste de normalidade, o teste Kolmogorov-Smirnov. O resultado do teste rejeitou a hipótese de normalidade e, portanto, a variável “pontuação total” para os itens relacionados aos hábitos de controle de vetores foi comparada entre os dois grupos, com um teste de Mann-Whitney para a análise de amostras independentes.

4.4 Sistema eletrônico de coleta de dados de questionário sobre Dengue

O aplicativo desenvolvido foi concebido para computador na plataforma *Windows*[®], de modo que pudesse ajudar na aplicação da coleta de dados e informações dos voluntários participantes da pesquisa, que, neste caso, foram pacientes oriundos da sala de espera do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP).

Um software embaralhou a ordem das perguntas antes de cada entrevista, de maneira que cada uma delas ocorreu com perguntas em ordens diferentes. Depois de serem convidadas para participar, as pessoas que aceitaram o convite assinaram o formulário de consentimento livre esclarecido (em anexo).

As questões relacionadas com o conhecimento sobre a transmissão da dengue, as questões relacionadas com o comportamento do controle de vetor atual, e as perguntas relacionadas à mudança potencial no controle de vetor, com a informação fornecida pelo entrevistador sobre uma vacina de eficácia variável foram recodificadas, a fim de obter uma única pontuação para cada grupo de questões. Esse procedimento também foi aplicado à variável dependente, que recebeu uma pontuação única, que combina todas as respostas. Assim, quanto maior a pontuação, maior a mudança de comportamento.

4.5 Potenciais fatores de confusão

Perfil de nível demográfico e educacional da amostra;

- Conhecimento atual sobre a transmissão da dengue;
- Comportamento atual do controle de vetor.

Os fatores de confusão foram avaliados por comparação dos resultados entre os dois grupos, de tal modo que os grupos são considerados homogêneos em relação a estas variáveis, se nenhuma diferença significativa (com $\alpha = 5\%$) for encontrada entre eles. Após a realização do teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, as variáveis foram comparadas com um teste t de Student ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes.

4.6 Considerações éticas

As mais importantes considerações éticas do presente estudo são: a garantia de anonimato dos sujeitos em relação a alguns temas em que é possível ocorrer um desconforto ao responder algumas das perguntas, como idade ou nível educacional. Além disso, as informações sobre a eficácia da vacina envolvem um tipo de "fraude" inócua (inofensiva), no sentido de que o nível real da eficácia das vacinas ainda não é conhecido. Após a entrevista, o entrevistado foi esclarecido que a informação sobre a eficácia da vacina não tem confirmação experimental e que as eficácias informadas ainda não correspondem à realidade.

5 RESULTADOS

5.1 Teste Empírico da Hipótese

5.1.1 Escolaridade

Na análise, utilizando a variável escolaridade, nos dois grupos, observou-se que os entrevistados que informaram maior escolaridade possuíam menos conhecimento sobre a dengue e seu controle. Os resultados obtidos tiveram relevância significativa, apesar do tamanho do efeito do teste estatístico ser baixo ($r = 0,19$) (Tabelas 1, 2 e 3).

Tabela 1 - Resumo do Teste de Hipótese da variável Escolaridade.

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
Distribuição da Escolaridade normal com média 2,455 e desvio padrão 1,335	Teste de Kolmogorov Smirnov Uni-amostal	< 0,0001	Rejeita a hipótese nula

Significações assintóticas são exibidos. O nível de significância é 0,05.

Tabela 2 – Rank da variável Escolaridade.

Grupo	<i>n</i>	Média	Soma
1	600	666,58	399946,50
2	600	534,42	320653,50
Total	1200		

Tabela 3 - Teste Estatísticos^a da variável Escolaridade.

	Escolaridade
Mann-Whitney U	140353,500
Wilcoxon W	320653,500
Z	-6,832
Asymp. Sig. (2-tailed)	< 0,0001

a. Agrupamento Variável: Grupo

Tamanho do Efeito $r = 0,19$.

5.1.2 Questões A

Em relação às questões A, que dizem respeito ao conhecimento atual sobre a transmissão da dengue, o Grupo 1 demonstrou menos conhecimento que o Grupo 2. Vale lembrar que o Grupo 1 é formado por pessoas que receberam informação de que a vacina tem eficiência de 90%, e o Grupo 2, que a vacina tem eficiência de apenas 50%.

Nas análises estatísticas, o nível de significância foi considerado suficiente. No entanto, há a necessidade de avaliar a importância prática dos resultados de eventuais diferenças entre duas ou mais médias ou variâncias. Apesar do tamanho do efeito ter apresentado um valor baixo ($r = 0,09$), os resultados foram significativos (Tabelas 4, 5 e 6).

Tabela 4 - Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões A.

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
Distribuição das Questões A normal com média 5,848 e desvio padrão 1,917	Teste de Kolmogorov Smirnov Uni-amstral	< 0,0001	Rejeita a hipótese nula

Significações assintóticas são exibidos. O nível de significância é 0,05

Tabela 5 – Rank da variável Questões A.

Grupo	<i>n</i>	Média	Soma
1	600	571,05	342631,50
2	600	629,95	377968,50
Total	1200		

Tabela 6 - Teste Estatísticos^a da variável Questões A.

	Questões A
Mann-Whitney U	162331,500
Wilcoxon W	342631,500
Z	-3,144
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002

a. Agrupamento Variável: Grupo

Tamanho do Efeito $r = 0,09$.

5.1.3 Questões B

As questões relacionadas com o comportamento do controle de vetor (B) tiveram uma baixa significância, com tamanho do efeito de 0,02.

Tabela 7 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões B.

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
Distribuição das Questões B normal com média 3,822 e desvio padrão 0,691	Teste de Kolmogorov Smirnov Uni-amostal	< 0,0001	Rejeita a hipótese nula

Significações assintóticas são exibidos. O nível de significância é 0,05

Tabela 8 – Rank da variável das Questões B.

Grupo	<i>n</i>	Média	Soma
1	600	605,73	363435,50
2	600	595,27	357164,50
Total	1200		

Tabela 9 - Teste Estatísticos^a da variável Questões B.

	Questões B
Mann-Whitney U	176864,500
Wilcoxon W	357164,500
Z	-,844
Asymp. Sig. (2-tailed)	,399

a. Agrupamento Variável: Grupo

Tamanho do Efeito $r = 0,02$.

5.1.4 Questões C

Em relação ao conhecimento das ações de controle do vetor, o Grupo 2 apresentou mais conhecimento quando comparado ao Grupo 1, com tamanho do efeito de 0,19. Apesar de valor baixo de r (0,19), considera-se um resultado significativo.

Tabela 10 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões C.

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
Distribuição das Questões C normal com média 13.244 e desvio padrão 5.995	Teste de Kolmogorov Smirnov Uni-amostal	< 0,0001	Rejeita a hipótese nula

Significações assintóticas são exibidos. O nível de significância é 0,05.

Tabela 11 – Rank da variável Questões C.

Vacina	<i>n</i>	Média	Soma
1	600	541,82	325089,50
2	600	659,18	395510,50
Total	1200		

Tabela 12 - Teste Estatísticos^a da variável Questões C.

	Questões C
Mann-Whitney U	144789,500
Wilcoxon W	325089,500
Z	-6,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	< 0,0001

a. Agrupamento Variável: Grupo

Tamanho do Efeito $r = 0,19$.

5.1.5 Questões D

O Grupo 1, cuja informação está relacionada à eficácia $\geq 90\%$ da vacina, apresentou um valor maior no número de pessoas que querem ser vacinadas, com o tamanho do efeito de 0,70.

Tabela 13 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões D.

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
Distribuição das Questões D normal com média 1,483 e desvio padrão 1,96.	Teste de Kolmogorov Smirnov Uni-amostral	< 0,0001	Rejeita a hipótese nula

Significações assintóticas são exibidos. O nível de significância é 0,05.

Tabela 14 – Rank da variável Questões D.

Grupo	<i>n</i>	Média	Soma
1	600	833,15	499891,50
2	600	366,46	219508,50
Total	1200		

Tabela 15 - Teste Estatísticos^a da variável Questões D.

	Questões D
Mann-Whitney U	39808,500
Wilcoxon W	219508,500
Z	-24,101
Asymp. Sig. (2-tailed)	< 0,0001

a. Agrupamento Variável: Grupo

Tamanho do Efeito $r = 0,70$.

5.1.6 Questão E

As questões E, relacionadas com a crença no controle do vetor por meio da vacinação contra a doença, evidenciam a possibilidade de as pessoas relaxarem em seus cuidados com o controle e o combate ao vetor.

Tabela 16 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões E.

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
Distribuição das Questões C normal com média 6,152 e desvio padrão 1,261	Teste de Kolmogorov Smirnov Uni-amostal	< 0,0001	Rejeita a hipótese nula

Significações assintóticas são exibidos. O nível de significância é 0,05.

Tabela 17 – Rank da variável Questões E.

Grupo	<i>n</i>	Média	Soma
1	600	579,97	347984,50
2	600	621,03	372615,50
Total	1200		

Tabela 18 - Teste Estatísticos^a da variável Questões E.

	Questões E
Mann-Whitney U	167684,500
Wilcoxon W	347984,500
Z	-2,165
Asymp. Sig. (2-tailed)	,030

a. Agrupamento Variável: Grupo

Tamanho do Efeito $r = 0,06$.

5.1.7 Questões F

As questões relacionadas à disponibilidade de uma vacina contra a dengue (F) evidenciam que as pessoas com as informações de disponibilidade de uma vacina com eficiência de 90% demonstraram uma mudança no comportamento de relaxamento no combate à dengue. Já as que tiveram a informação da existência de uma vacina com eficiência de 50% demonstraram que não mudariam seus hábitos.

Tabela 19 – Resumo do Teste de Hipótese da variável Questões F

Hipótese Nula	Teste	Sig.	Decisão
Distribuição das Questões F normal com média 5,998 e desvio padrão 1,438	Teste de Kolmogorov Smirnov Uni-amstral	< 0,0001	Rejeita a hipótese nula

Significações assintóticas são exibidos. O nível de significância é 0,05

Tabela 20 – Rank da variável Questões F.

Grupo	<i>n</i>	Média	Soma
1	600	557,42	334451,50
2	600	643,58	386148,50
Total	1200		

Tabela 21 - Teste Estatísticos^a da variável Questões F.

	Questões F
Mann-Whitney U	154151,500
Wilcoxon W	334451,500
Z	-4,566
Asymp. Sig. (2-tailed)	< 0,0001

a. Agrupamento Variável: Grupo

Tamanho do Efeito $r = 0,13$.

6 DISCUSSÃO

As intervenções médicas não possuem condições de prevenir mais do que as vacinas (16) a morbidade e a mortalidade por doenças infecciosas. No entanto, não existe, até o presente, uma vacina absolutamente segura e sem efeitos secundários. Outras vacinas, como a contra a rubéola, por exemplo, pode causar efeitos graves e indesejáveis dependendo da idade da população-alvo (17). Em alguns casos, há efeitos adversos graves, incluindo a morte, como no surto de febre amarela ocorrido em São Paulo, com registro de 1 morte para cada 200.000 mil doses administradas da vacina (18).

As vacinas de dengue testadas até agora têm demonstrado ser seguras (19) em relação aos efeitos adversos causados principalmente pela própria vacina, tais como sintomas de dor de cabeça, mal-estar e dor ocular. Em alguns casos - aqueles que receberam a vacina após 8-11 dias – observaram-se sintomas mais moderados e erupções maculopapulares (erupções cutâneas que não se elevam acima da superfície da pele) distribuídos ao longo do tronco e extremidades. A neutropenia transitória (diminuição no número de neutrófilos), mas não trombocitopenia (baixa quantidade de plaquetas no sangue – também chamadas de trombócitos), foi observada após a vacinação (20). Assim, as vacinas de vírus vivos atenuados da dengue são seguras e toleráveis em seres humanos, e seus efeitos colaterais leves a moderados não devem causar muita preocupação.

Em um experimento recente, na Tailândia (21), demonstraram-se 30,2% de eficácia para uma das pessoas vacinadas contra a dengue, com intervalo de confiança de 95%. No entanto, a eficácia demonstrada pelo mais avançado candidato vacinado contra a dengue, em um estudo de fase 2b, recente na Tailândia, foi de 30,2% e diferiram pelo sorotipo. Apesar dos resultados positivos e dos efeitos colaterais serem leves a moderados, a utilização da vacina depende de mais estudo. Esses resultados demonstram que a vacina da dengue, provavelmente, não é (e não se espera que seja) 100% eficaz.

Com uma vacina contra a dengue disponível no mercado mundial, visávamos, com esse estudo, testar a hipótese do comportamento da população diante de dois tipos de eficiência da vacina ($\geq 90\%$ e $< 50\%$). Evidentemente, era esperado um relaxamento maior no caso da vacina com eficiência de 90%.

Além disso, esperava-se também que as pessoas com maior escolaridade tivessem mais conhecimento sobre o controle da doença. Contudo, observou-se que não existe uma correlação positiva nos dados analisados a partir do questionário sobre essa expectativa. Nos grupos, os que informaram maior escolaridade apresentaram menos conhecimento sobre a dengue e seu controle, apesar das campanhas informativas circulantes em todas as mídias.

Com relação à porcentagem da eficiência da vacina, cada questão (de A a F) referia-se a um conjunto específico de perguntas, todas relacionadas à dengue e ao seu controle. Nos resultados apresentados, as questões respaldaram a hipótese defendida.

A Questão D, que apresentou um tamanho do efeito de 0.70, observou-se no Grupo 1, cuja informação relacionada à eficiência $\geq 90\%$ da vacina, um número maior de pessoas interessadas em ser vacinadas.

A vacina contra a dengue aumenta as esperanças no controle da doença, criando a falsa sensação de proteção total, levando a população a reduzir as medidas de controle de vetores. E os resultados apenas confirmam a mudança comportamental das pessoas (para pior), durante o período inicial após a introdução da vacina.

Infelizmente, observa-se que as pessoas possuem memória temporária com relação a campanhas informativas, e isso foi percebido ao longo das abordagens. Muitos deram a impressão de que estavam mais preocupados com o certo ou o errado das afirmações do que realmente com suas verdadeiras condutas gerais.

O *Aedes aegypti*, contudo, não só transmite a dengue, mas também é vetor de outras doenças, como: Chikungunya, Zika e Febre Amarela. Logo, o relaxamento no seu controle compromete a qualidade de vida da população, aumentando o risco do contágio das outras doenças transmitidas pelo mosquito. A vacina foi desenvolvida apenas para os 4 tipos de dengue: DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4, não abrangendo as demais doenças. A febre amarela possui vacina específica, com duração de 10 anos para a primeira dose, e a revacinação vitalícia (22). Mas, a Zika e a Chikungunya, até a presente data, não possuem.

Para que o quadro da doença (dengue) não se agrave para um cenário maior e pior, espera-se que a percepção das pessoas possa mudar rapidamente quando se tornar claro que a vacina não está funcionando como esperado

durante o curso de uma epidemia, que seu comportamento seja revertido para suas práticas originais e que percebam que o controle do mosquito ajuda na prevenção não só da dengue, mas também das outras doenças transmitidas por ele.

Finalmente, cabe ressaltar que, diante dos achados deste trabalho, deve-se enfatizar a necessidade de campanhas de conscientização da população para que não relaxem as medidas de controle do vetor mesmo após a introdução da vacina.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados discutidos a partir do questionário, conclui-se que:

- quanto maior a escolaridade, menos conhecimento sobre a dengue e seu controle;
- o Grupo 1 tem menos conhecimento atual sobre a transmissão da dengue do que o Grupo 2;
- a análise do comportamento com relação ao controle do vetor teve baixa significância;
- na análise do conhecimento das ações de controle do vetor, o Grupo 2 apresentou mais conhecimento que o Grupo 1;
- na análise do comportamento relacionado à existência da vacina, com a informação de eficácia de $\geq 90\%$, as pessoas apresentaram maior interesse em ser vacinadas;
- na análise da crença da possibilidade de ser vacinado, observou-se a probabilidade de as pessoas relaxarem em seus cuidados no controle e combate ao vetor;
- a análise do comportamento em relação à disponibilidade da vacina evidenciou que a maioria das pessoas irão relaxar as medidas de controle do vetor.

8 ANEXOS

Questionário aplicado na pesquisa.

Questionário Número _____

Idade	Sexo	CEP	Profissão	Escolaridade*

*Tabela abaixo

(1) Primeiro grau incompleto	(3) Segundo grau incompleto	(5) Superior incompleto
(2) Primeiro grau completo	(4) Segundo grau completo	(6) Superior completo

Mora em:	(1) Casa ☐	(2) Apartamento ☐
-----------------	--	---

Ler as afirmações abaixo e perguntar se concorda ou discorda da mesma.

Assinalar com um X no número correspondente à resposta indicada, conforme:

(1) Discordo Totalmente	(3) não sei	(4) Concordo
(2) Discordo		(5) Concordo Totalmente

		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
A	Eu sei o que é Dengue e como é transmitida					
A	O mosquito <i>A.aegypti</i> é o transmissor da doença					
A	Posso pegar dengue por contato com um doente					
A	Posso pegar dengue ingerindo água contaminada					
A	Somente posso pegar dengue pela picada do <i>A.aegypti</i>					
B	Posso influenciar a transmissão da dengue com					

	minhas ações/attitudes					
A	O mosquito da dengue se cria em água suja					
A	O mosquito da dengue se cria em água limpa					
B	Vasos de plantas, pneus velhos, garrafas, tampas de garrafa podem ser criadouros do mosquito da dengue					
B	Caixas d'água mal tampadas são importantes criadouros do mosquito da dengue					
B	Água acumulada nas calhas ou na laje é importante criador do mosquito da dengue					
C	Devo contribuir com o controle da dengue eliminando os criadouros de minha residência					
C	Devo contribuir com o controle da dengue alertando meus vizinhos e colegas para o que deve ser feito					
C	Colocar areia nos vasos de planta ajuda a controlar a dengue					
C	Manter as caixas d'água limpas e bem tampadas ajuda a controlar a dengue					
C	Limpar o lixo e recolher pneus usados não ajuda a controlar a dengue					
C	Limpar as calhas e secar a laje ajudam a controlar a dengue					
C	Devo contribuir para o controle da dengue alertando o serviço de saúde sobre problemas em meu bairro					
C	Devo esperar os agentes de saúde visitarem a minha residência para eliminar os criadouros do <i>A.aegypti</i>					
C	Eu sempre ponho areia nos vasos de planta e					

	retiro toda a água do vaso.					
C	Eu sempre recolho objetos que acumulam água do quintal da minha casa (terraço do apartamento).					
C	Eu sempre mantenho as caixas d'água limpas e bem tampadas					
C	Eu sempre mantenho as calhas limpas e a laje bem seca					
C	Eu sempre alerto meus vizinhos e colegas para o que deve ser feito para o controle da dengue					
C	Eu não espero a visita do agente sanitário para eliminar os pontos de acúmulo de água em casa					
D	Eu acredito que a vacina acabará com a dengue					
D	Só as crianças têm que ser vacinadas					
D	Eu gostaria de ser vacinado (a)					
E	Se eu for vacinado não preciso mais por areia ou retirar a água dos vasos de plantas					
E	Se eu for vacinado não preciso mais me preocupar em tampar as caixas d'água					
E	Se eu for vacinado não preciso mais me preocupar em recolher lixo e objetos do quintal de casa (terraço do apartamento)					
E	Se eu for vacinado não preciso mais me preocupar em limpar as calhas nem secar a laje					
E	Se eu for vacinado nunca mais pego dengue					
E	Se eu for vacinado deixo de conversar com os vizinhos e/ou colegas sobre a dengue					
E	Se eu for vacinado eu posso esperar a visita do agente sanitário para eliminar os pontos de acúmulo de água em casa					

F	Com a vacina disponível não preciso mais por areia ou retirar a água dos vasos de plantas					
F	Com a vacina disponível não preciso mais me preocupar em tampar as caixas d'água					
F	Com a vacina disponível não preciso mais me preocupar em recolher lixo e objetos do quintal de casa (terraço do apartamento)					
F	Com a vacina disponível não preciso mais me preocupar em limpar as calhas nem secar a laje					
F	Com a vacina disponível nunca mais pegarei dengue					
F	Com a vacina disponível deixo de conversar com os vizinhos e/ou colegas sobre a dengue					
F	Com a vacina disponível eu posso esperar a visita do agente sanitário para eliminar os pontos de acúmulo de água em casa					
D	Serei um dos primeiros a me vacinar quando a vacina chegar					
D	Não acredito que a vacina consiga eliminar a dengue					

9 REFERÊNCIA*

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. [On-line]. [cited 2016 6 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
2. Heintze C, Velasco Garrido M, Kroeger A. What do community-based dengue control programmes achieve? A systematic review of published evaluations. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 April; 101(4).
3. Heggenhougen K, Hackethal V, Vivek P. The behavioural and social aspects of malaria and its control. WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). 2003; 031.
4. Kay B, Nam V, Tien T, Yen N, Phong T, Diep V, et al. Control of Aedes vectors of dengue in three provinces of Vietnam by use of Mesocycles (Copepoda) and community-based methods validated by entomologic, clinical, and serological surveillance. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002; 66: p. 40-48.
5. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S, et al. Impact of highly active antiretroviral on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *American Journal of Public Health*. 2002 Mar; 92(3): p. 388-394.
6. Revista da Vacina – Ministério da Saúde. [On-line]. [citado 2016]. Disponível em: <http://www.ccms.saude.gov.br/revolta/ltempo.html>.
7. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
8. Portal Brasil. [On-line].; 2015 [citado 19 jan 2016]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/12/primeira-vacina-contr-a-dengue-tem-registro-aprovado>.
9. Portal ANVISA. [On-line]. [citado 2016]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/vacina-contr-a-dengue-tem-preco.

* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed.
São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

[definido/219201](#).

10. Agência Brasil. [On-line]. [citado 2016]. Disponível em:
<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-07/parana-lanca-primeira-campanha-do-pais-de-vacinacao-contra-dengue>.
11. Agência Brasil. [On-line]. [citado 2016]. Disponível em:
<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-02/filipinas-comeca-primeira-campanha-de-vacinacao-contra-dengue>.
12. Instituto Butantan. [On-line]. [citado 20 jun 2016]. Disponível em:
<http://www.butantan.gov.br/butantan/dengue/Paginas/default.aspx>.
13. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Boletim da 01ª à 26ª semana epidemiológica - janeiro a junho de 2015. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2015.
14. Boccia TMQR, Burattini M, Coutinho FAB, Massad E. Will people change their vector-control practices in the presence of an imperfect dengue vaccine? Epidemiol. Infect. 2014; 142: p. 625–633.
15. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. Oxford University Press. 2000;(3).
16. Massad E, Burattini M, Ortega N. Fuzzy logic and measles vaccination: designing a control strategy. International Journal of Epidemiology. 1999; 28: p. 550-557.
17. Azevedo Neto , Silveira A, Nokes D, Yang H, Passos S, Cardoso M, et al. Rubella Seroepidemiology in a Non-Immunized Population of São Paulo State, Brazil. Epidemiology and Infection. 1994; 113(1): p. 161-173.
18. Moreno E, Yellow Fever Working Group. Reemergence of yellow fever: detection of transmission in the state of São Paulo, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2011; 44: p. 290-296.
19. Leo Y, Wilder-Smith A, Archuleta S, Shek L, Chong C, Leong H, et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2-45 y: Phase II randomized controlled trial in Singapore. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2012; 8: p. 1259-1271.
20. Kanesa-athan N, Sun W, Kim-Ahn G, Van Albert S, Putnak J, King A, et al. Safety and immunogenicity of attenuated dengue virus vaccines (Aventis Pasteur) in human volunteers. Vaccine. 2001; 19(23-24): p. 3179-88.

21. Sabchareon A, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet. 2012; 380: p. 1559-1567.
22. Portal Brasil. [On-line].; 2014 [citado set 2016]. Disponível em:
<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/11/vacinacao-contrafebre-amarela-tem-validade-de-dez-anos>.

Apêndice

Termo de Aprovação na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: MUDANÇAS COMPORTAMENTAIS DE CONTROLE DE VETORES EM FACE A UMA VACINA IMPERFEITA CONTRA A DENGUE

Pesquisador Responsável: Eduardo Massad

Versão: 1

Pesquisador Executante: Tânia Maria Queiroz Reis Boccia

CAAE: 13522013.2.0000.0068

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: Eduardo Massad

Instituição: HCFMUSP

Departamento: MEDICINA LEGAL, ÉTICA MÉDICA, MEDICINA SOCIAL E DO TRABALHO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10674

Número do Parecer: 294.096

Data da Relatoria: 05/06/2013

Apresentação do Projeto: apresentação adequada da proposta

Objetivo da Pesquisa: avaliar as mudanças comportamentais de controle de vetores em face a uma vacina imperfeita contra a dengue.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos e sim, apenas benefícios

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa relevante com possibilidade de grande contribuição para o estudo da dengue, especialmente nos aspectos preventivos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Termos de consentimento livre e esclarecido devidamente elaborado

Recomendações: não necessárias

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: não existem

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 06 de Junho de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcoz Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.tnb
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Termo de Livre Consentimento

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DISCIPLINA DE INFORMÁTICA MÉDICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação do sujeito da pesquisa

Nome: _____ Sexo: M () F ()

Tel: _____ e-mail: _____

Dados sobre a pesquisa

Título do Protocolo de Pesquisa: Mudanças comportamentais de controle de vetores em face à uma vacina imperfeita contra a dengue.

Pesquisador: Prof. Dr. Eduardo Massad (Professor Titular da Disciplina de Informática Médica e Chefe do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica, Medicina Social e do Trabalho – CRM – 36237, Unidade do HCFMUSP - LIM 01)

Avaliação do risco da pesquisa: Risco mínimo (X) Risco médio () Risco baixo () Risco maior ()

Duração da pesquisa: 2 anos

Você foi convidado a participar de uma pesquisa, como voluntário, de um estudo que tem como objetivo testar como as pessoas se comportam em relação ao controle do mosquito da dengue caso apareça uma vacina protetora, isto é, se você mudaria seu modo de agir em relação a dengue se soubesse que existe uma vacina.

Você foi escolhido por sorteio, ao aceitar ser um (a) participante desta parte do projeto. Você terá que responder as perguntas de um questionário específico compreendendo perguntas relacionadas ao seu modo de agir perante o controle do mosquito e se esta atitude muda caso exista uma vacina.

Todos os dados coletados são anônimos e confidenciais e este documento autoriza sua participação nesta pesquisa, garantindo que seus dados podem ser utilizados para publicação. Você pode parar a qualquer momento de responder o questionário. Você não precisa se identificar, pode perguntar qualquer dúvida sobre o estudo.

O estudo não traz nenhum risco para você. Não há despesas pessoais e também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Todos os dados e materiais coletados serão utilizados somente para a pesquisa.

O principal investigador é o Prof. Dr. Eduardo Massad, e eu Tânia Maria Queiroz Reis Boccia. Estamos no endereço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, telefone(s) 3061-7435. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar

Telefones: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcfmusp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

Assinatura do participante: _____ Data ____/____/____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Will people change their vector-control practices in the presence of an imperfect dengue vaccine?

T. M. Q. R. BOCCIA¹, M. N. BURATTINI¹, F. A. B. COUTINHO¹
AND E. MASSAD^{1,2*}

¹School of Medicine, The University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil and LIM01 HC-FMUSP

²London School of Hygiene and Tropical Medicine, London University, London, UK

Received 6 February 2013; Final revision 2 April 2013; Accepted 6 May 2013;
first published online 5 June 2013

SUMMARY

Human behaviours, which are influenced by social, cultural, economic and political factors, can increase or decrease the risk of dengue infection, depending on the relationship with the insect vector. Because no vaccine is currently available, the spread of dengue can only be curtailed by controlling vector populations (*Aedes aegypti* and others) and by protecting individuals. This study tested the hypothesis that dengue-affected populations are likely to relax their vector-control habits if a potentially protective vaccine becomes available. The hypothesis was tested using two approaches: a mathematical model designed to describe dengue transmission and an empirical field test in which the local population of an endemic area was interviewed about their vector-control habits given the presence of a theoretical vaccine. The model demonstrated that depending on the level of vector-control reduction, there is a threshold in vaccine efficacy below which it is better not to introduce the vaccine. The interview showed that people who were informed that a very effective vaccine is available would reduce their vector-control habits significantly compared to a group that was informed that the vaccine is not very effective.

Key words: Dengue fever, epidemiology, health policy, infectious disease control, vaccines.

INTRODUCTION

Dengue is a viral mosquito-borne infection, which in recent years has become a major international public health concern because it is a leading cause of illness and death in the tropics and subtropics [1–3]. It is estimated that there are 70–500 million dengue infections, 36 million cases of dengue fever (DF), 2·1 million cases of dengue haemorrhagic fever (DHF), and more than 20 000 dengue-related deaths every year [3].

Due to increased epidemic activity and difficulties in controlling the insect vector, dengue has become

a major public health problem in many parts of the tropics [4]. Human behaviours, which are influenced by social, cultural, economic and political factors [5], can increase or decrease the risk of dengue infection, depending on the relationship with the insect vector. Because no vaccine is currently available, the spread of dengue can be curtailed only by controlling vector populations (*Aedes aegypti* and others) and by protecting individuals. *Aedes* larvae are the main target for vector control efforts; their populations can be reduced by using biological agents, including larvivorous fish (e.g. *Poecilia reticulata*, *Gambusia affinis*) and copepods (e.g. *Mesocyclops*) [6], larvicides (e.g. *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*, methoprene, permethrin, and temephos) and by removing water containers. Environmental management is generally

* Author for correspondence: Dr E. Massad, School of Medicine, The University of São Paulo, Av. Dr Arnaldo 455, São Paulo, CEP 01246-903, SP, Brazil and LIM01 HC-FMUSP. (Email: edmassad@usp.br)

considered an important component of dengue prevention and control.

During the past few decades, efforts to promote community-oriented activities for dengue control have increased. These have included multi-component interventions to reduce larval, and ultimately adult, vector populations through chemical, biological and physical interventions, as well as promoting behavioural change at the community level.

The advent of several candidate tetravalent vaccines against the dengue viruses gives hope of controlling and eventually eliminating the disease [7]. The efficacy of the potential vaccines, however, is likely to be much less than 100% [8]. This raises the concern that people might reduce their vector-control practices if they believe that the vaccine is affording them full protection. It should be expected that with a vaccine available, vector-control practices such as finding and destroying mosquito breeding sites, will be perceived as requiring too much effort. Hence, if a vaccine's efficacy is not sufficient, then its introduction may increase the spread of the disease. This apparent paradox has already been observed in the case of the introduction of antiretroviral therapies against HIV, which provided incomplete protection but led to a reduction of safe behaviour [9]. This situation was modelled by Massad *et al.* [10]. An earlier hepatitis B vaccine trial involving homosexual and bisexual men provided indirect evidence that men increased their participation in risky behaviours. Indeed, infection rates in the placebo group increased after participants received all of their injections. This finding suggests that the study participants actually waited for this point and then engaged in more risky behaviours, believing that they were protected, even though they knew that they were in a placebo-controlled trial [11].

This study aimed to test the hypothesis that dengue-affected populations will reduce their vector-control practices if a potentially protective vaccine becomes available. The hypothesis was tested using two approaches: a mathematical model designed to describe dengue transmission and an empirical field test in which the local population of an endemic area was interviewed about their vector-control habits given the presence of a theoretical vaccine.

METHODS

The model

The model's dynamics were modified from a version of the model described previously [12–14]. The

structure, including the number of compartments, transition rates, etc., is the same as the models presented previously [12–14].

The populations involved in transmission are human hosts, mosquitoes, and their eggs (including intermediate stages, such as larvae and pupae). The population densities, therefore, were divided into the following compartments: susceptible humans, S_H ; infected humans, I_H ; recovered (and immune) humans, R_H ; total humans, N_H ; susceptible mosquitoes, S_M ; infected and latent mosquitoes, I_M ; infected and infectious mosquitoes, I_M ; non-infected eggs, S_E ; and infected eggs, I_E .

The model's equations are:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS_H}{dt} &= abI_M \frac{S_H}{N_H} - \mu_H S_H + r_H N_H \left(1 - \frac{N_H}{\kappa_H}\right) - v\phi S_H \\ \frac{dI_H}{dt} &= abI_M \frac{S_H}{N_H} - (\mu_H + \alpha_H + \gamma_H) I_H \\ \frac{dR_H}{dt} &= \gamma_H I_H - \mu_H R_H + v\phi S_H \\ \frac{dS_M}{dt} &= p_S c_S(t) S_E - \mu_M S_M - \alpha_S S_M \frac{I_H}{N_H} \\ \frac{dI_M}{dt} &= \alpha_S S_M \frac{I_H}{N_H} - e^{-\rho_M \tau_1} \alpha_S S_M(t - \tau_1) \frac{I_H(t - \tau_1)}{N_H(t - \tau_1)} \\ &\quad - \mu_M I_M \\ \frac{dI_M}{dt} &= e^{-\rho_M \tau_1} \alpha_S S_M(t - \tau_1) \frac{I_H(t - \tau_1)}{N_H(t - \tau_1)} \\ &\quad - \mu_M I_M + p_I c_S(t) I_E \\ \frac{dS_E}{dt} &= [r_M S_M + (1 - g)r_M I_M] \left(1 - \frac{(S_E + I_E)}{\kappa_E}\right) \\ &\quad - \mu_E S_E - p_S c_S(t) S_E \\ \frac{dI_E}{dt} &= [g r_M I_M] \left(1 - \frac{(S_E + I_E)}{\kappa_E}\right) - \mu_E I_E - p_I c_S(t) I_E \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

where $c_S(t) = (d_1 - d_2 \sin(2\pi ft + \phi))$ is a climatic factor mimicking seasonal influences on the mosquito population (see below and references [12–14]). The parameters are defined in Table 1.

Note that the parameters v and ϕ always occur together, therefore it would seem more correct to represent them as a single parameter. However, in order to provide generality for the model and flexibility to the simulations we decided to represent them separately. Hence, when we vary the vaccine efficacy in the simulations, we vary only the value of ϕ , keeping the vaccination rate v constant.

An important assumption related to vector-control habits is that reducing the time-dependent intensity of breeding-site elimination will result in an

Table 1. The notation, biological meaning and values of parameters applied in the simulations. Values are derived from [12]

Parameter	Meaning	Value
a	Average daily biting rate	0.164*
b	Fraction of bites actually infective to humans	0.6
μ_H	Natural mortality rate of humans	$3.5 \times 10^{-5} \text{ days}^{-1}$
r_H	Birth rate of humans	$2.4 \times 10^{-5} \text{ days}^{-1}$
κ_H	Carrying capacity of humans	4×10^5
α_H	Dengue mortality in humans	$10^{-3} \text{ days}^{-1}$
γ_H	Recovery rate of humans	0.143 days^{-1}
P_S	Hatching rate of susceptible eggs	0.15 days^{-1}
d_1	Winter modulation parameter	0.07
d_2	Winter modulation parameter	0.06
f	Frequency of seasonal cycles	$2.8 \times 10^{-3} \text{ days}^{-1}$
μ_M	Natural mortality rate of mosquitoes	0.09 days^{-1}
τ	Extrinsic incubation period	7 days
α_M	Dengue mortality in mosquitoes	Negligible
r_M	Oviposition rate	50 days^{-1}
P_I	Hatching rate of infected eggs	
g	Proportion of infected eggs	0.5
κ_E	Carrying capacity of eggs	98×10^6
ε	Parameter in equation (2)	60 days^{-1}
μ_E	Natural mortality rate of eggs	0.1 days^{-1}
c	Fraction of bites actually infective to mosquitoes	0.54
v	Vaccination rate	0.06 days^{-1}
ϕ	Vaccine efficacy	Variable
Ω	Term of increase in κ_E	Variable

* From [15].

improvement in the breeding conditions of *Aedes* mosquitoes, which can be simulated by a linear increase in the aquatic forms' carrying capacity, κ_E , such that:

$$\kappa_E(t) = \kappa_E(0) + \varepsilon t, \quad (2)$$

that is, κ_E increases linearly at a rate ε with time until $t = t'$. If the affected population has a given intensity of breeding-site elimination of *Aedes* mosquitoes until time $t < t'$ before the vaccine, and this is reduced after the vaccine, then the carrying capacity will increase by an additional constant Ω to the rate ε , and equation (2) reads as:

$$\kappa_E(t) = \kappa_E(0) + [\varepsilon + \Omega\theta(t - t')]t, \quad (3)$$

The term $\theta(t - t')$ is the Heaviside step function that is zero for $t < t'$ and 1 for $t \geq t'$.

Empirical test of the hypothesis

Source population

The source population was comprised of patients and their relatives or acquaintances in the waiting room of the outpatient service of the Clinic's Hospital of the

School of Medicine of the University of São Paulo, Brazil. This outpatient service receives more than one million patients per year from all parts of the country, and most of these patients are accompanied by a relative or an acquaintance. They can, therefore, be considered as a good representation of the general population.

Sampling method

The sample sizes of the two groups investigated (details below) were calculated using the method described by [16] for comparative studies. To calculate the sample size for a study that compares two groups, the following information is required:

- The expected population proportion in group 1, P_1 ,
- The expected population proportion in group 2, P_2 ,
- The significance level α ,
- The power of the test $(1 - \beta)$.

The number of individuals in each group is

$$n = \frac{k[P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]}{(P_1 - P_2)^2},$$

Table 2. Items related to changes in vector-control habits, which compose the total score

Coding of the answers:		(3) Indifferent	(4) Agree (5) Fully agree	
(1) Fully disagree	(2) Disagree			
If I were vaccinated, then I would not need to remove water from the plant vase or to put sand in its place		(1)	(2)	(3)
If I were vaccinated, then I would not need to worry about properly covering the water reservoir		2	1	0
If I were vaccinated, then I would not need to care about the trash in my backyard		2	1	0
If I were vaccinated, then I would not need to care about the cleaning of the roof gutters		2	1	0
If I were vaccinated, then I would not need to care about talking about dengue with my neighbours		2	1	0
				(4)
				(5)
				-2
				-2
				-2
				-2
				-2
				-2

where κ is a multiplier that depends on the significance level and power.

Assuming $P_1 = 0.15$ and $P_2 = 0.05$, with $\alpha = 5\%$ and $(1 - \beta) = 80\%$, κ is equal to 7.8 (see [16]), which results in 136 individuals in each group. This was corrected for the finite size of the population, resulting in 100 individuals for each group.

The dependent variable is the change in vector-control habits (decreasing the search for, and destroying of, intra-domiciliary breeding places). This variable has two levels: (a) change behaviour significantly in the presence of vaccine efficacy information; and (b) do not change vector-control habits.

The first group was informed about the existence of a dengue vaccine candidate with an attributed efficacy of $>90\%$, and the second group was informed about a candidate vaccine with an efficacy of $<50\%$. These two different pieces of information are the independent variables. The level of behavioural change was assessed using a structured questionnaire (see Appendix) that queried demographic information, education level, current knowledge about dengue transmission, and current vector-control behaviour (all potential confounders) and that also included items related to potential changes in vector-control behaviours, conditional upon the information provided by the interviewers about vaccine efficacy. A computer program randomized the order of the questions before each interview so that carry-over effect could be controlled. After being invited to participate, people who agreed and signed an informed consent form were assigned to one of the two groups randomly. The responses related to knowledge about dengue transmission, current vector-control behaviour, and potential changes in vector-control behaviours were re-coded to obtain a single score for each group of responses. This procedure was also applied to the independent variable, creating a single score that combined all of the answers, such that the higher the score the higher the behavioural change.

The questionnaire items related to vector-control habits in the presence of a vaccine are given in Table 2.

The scores for each response are shown in the cells. If, for example, an individual answered 'I fully disagree' with the affirmations he/she would receive a score of +2, whereas an answer of 'I fully agree' would receive a score of -2, and so on. The scores were summed for each individual questionnaire. As the distribution of scores was not known *a priori* we tested its normality through a Kolmogorov-Smirnov

Fig. 1 [colour online]. Results of the numerical simulation of system (1) with six projected scenarios related to the probability of relaxing vector-control measures, from 10% to 50%. The figure shows the force of infection as a function of the vaccine efficacy. The dotted line represents the force of infection in the absence of vaccination.

test of normality. This test result rejected the normality hypothesis and hence the variable 'total score' for items related to vector-control habits was compared between the two groups using a Mann-Whitney test for independent analysis.

RESULTS

Model simulation

Figure 1 shows the result of the numerical simulation of system (1) with six projected scenarios related to the probability of relaxing vector-control measures, from 10% to 50%. The figure shows the force of infection as a function of vaccine efficacy. It should be noted that at baseline, a vaccine with ~40% efficacy is sufficient to eradicate the infection. When the probability of relaxing vector-control measures is 10%, the vaccine efficacy necessary to bring the force of infection down to zero is ~50%, and so on. In the worst scenario simulated, the probability of relaxing vector-control measures is 50% and the eradication is >80%. Hence, for the latter scenario, unless the vaccine efficacy is >0.9%, the introduction of the vaccine worsens the epidemic (the force of infection is greater than the baseline situation, i.e. 0% probability of relaxing vector control measures).

Note that in the baseline scenario (i.e. 0% probability of relaxing vector control measures) any vaccine with efficacy >40% is enough to eradicate the disease (provided, of course that 100% of the target population is vaccinated). This is compatible with the relatively low value of R_0 (in this case, around 1.7).

Another way to see this phenomenon is shown in Figure 2, in which a simulation of system (1) is shown for the dengue situation in Singapore. The vaccine is introduced by week 180, and the population is assumed to reduce vector control by 45%. In this case, it can be observed that unless the vaccine efficacy is >75%, it is better not to introduce the vaccine because the number of cases with the less efficacious vaccine is greater than that in the absence of vaccination.

Interviews

In both groups, the variable 'totalscore' showed a non-normal distribution by the Kolmogorov-Smirnov test. The average scores were 5.72 (s.e. = 0.16) for the group that was informed of a high-efficacy vaccine and 6.22 (s.e. = 0.12) for the group that was informed of a low-efficacy vaccine. This difference was statistically significant [Mann-Whitney U ($n_1 = 100$; $n_2 = 100$) = 3350.5, $P = 3.2 \times 10^{-6}$, one-tailed, $d = 0.67$], although the size effect (Cohen's d) was not too great. This finding suggests that there is a trend in the direction of vector-control habit relaxation, such that the more people feel protected by the vaccine the less the total score, i.e. the less people care about measures related to mosquito control.

DISCUSSION

No medical intervention has such an unambiguous record of preventing morbidity and mortality from infectious diseases than that of vaccines [17]. However, there is no vaccine that is absolutely safe with

Fig. 2 [colour online]. Simulation of system (1) for the dengue situation in Singapore. The vaccine is introduced by week 180 and the population is assumed to reduce vector control by 45%. In the simulation, the carrying capacity for the aquatic phases increases according to equation (3). The situation labelled 'no control' means the natural course of the epidemic without vaccination.

no side-effects. Some vaccines are relatively safe, with only minor side-effects, such as low fever and a discrete cutaneous rash. Other vaccines, such as the rubella vaccine, can cause grave and undesirable effects when the age of the target population or the minimum proportion vaccinated are not optimized [18]. In some cases, serious adverse effects, including death, can reach unacceptable levels, as occurred during the recent yellow fever outbreak in São Paulo, Brazil, in which there was 1 death/200 000 doses of live-attenuated yellow fever vaccine (described in [19]).

The candidate dengue vaccines tested so far have been demonstrated to be safe [20] regarding adverse effects primarily caused by the vaccine itself, such as mild symptoms of headache, malaise, and eye pain. In some cases, those who received the vaccine noted more moderate symptoms with onset from study days 8–11 and developed maculopapular rashes distributed over the trunk and extremities. Transient neutropenia (white blood cells $<4000 \text{ mm}^3$), but not thrombocytopenia (platelets $<100\,000 \text{ mm}^3$), were noted after vaccination [21]. Hence, live-attenuated dengue virus vaccines are safe and tolerable in humans and their mild-to-moderate side-effects should not cause too much concern. However, the efficacy demonstrated by the most advanced dengue vaccine candidate in a recent phase 2b trial in Thailand [22] was 30.2% (95% confidence interval 13.4–56.6), and differed by serotype. Although still preliminary and very much dependent on larger trials, these results demonstrate that the likely dengue vaccine will not be (and should not be expected to be) 100% efficacious. The high expectations of the affected popu-

lations of a vaccine as the only hope to eliminate dengue, however, are worrisome. The false feeling of perfect protection may cause the population to reduce costly vector-control measures. Thus, depending on the intensity of behavioural change by the affected population, unless the vaccine has a minimum efficacy, its introduction may increase the intensity of transmission.

The results of the questionnaire strongly suggest that the population will relax vector-control measures, and this relaxation may result in a significant increase in dengue transmission, as shown by the model. These results support the proposed hypothesis.

The present study has some important limitations, such as the oversimplified structure of the proposed model and the small sample interviewed, but our approach was not intended to be comprehensive. Rather, this study aimed to raise the hypothesis about changing vector-control behaviour in the presence of a dengue vaccine and to test it in two different ways. In addition, the conclusions presented hold only when people's behavioural change (for worse) in the initial period after the introduction of the vaccine is not modified with time. However, it is likely that this 'static' behavioural scenario might not be observed. Indeed, it is expected that people's perception will rapidly change when it becomes clear that the vaccine is not working as expected during the course of an epidemic, and their behaviour will revert to their original practices. In a future work we will expand the questionnaire to accommodate the possibility of changing one's behaviour under such a dynamic scenario. We are planning a more extensive study in which

a larger sample will be interviewed, to provide increased statistical power to verify the preliminary results we found in the current study.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research received funding from the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant agreement no. 282589 from LIM01 HCFMUSP and CNPq. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

- Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in Microbiology* 2002; **10**: 100–103.
- Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Medical Clinics of North America* 2008; **92**: 1377–1390.
- Wilder-Smith A, et al. Update on dengue: epidemiology, virus evolution, antiviral drugs, and vaccine development. *Current Infectious Diseases Report* 2010; **12**: 157–164.
- Heintz C, Velasco Garrido M, Kroeger A. What do community-based dengue control programmes achieve? A systematic review of published evaluations. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; **101**: 317–325.
- Heggenhougen K, Hackeñhal V, Vivek P. The behavioural and social aspects of malaria and its control. WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), Geneva, 2003, TDR/STR/SEB/VOL031.
- Kay BH, et al. Control of *Aedes* vectors of dengue in three provinces of Vietnam by use of *Mesocyclops* (Copepoda) and community-based methods validated by entomologic, clinical, and serological surveillance. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2002; **66**: 40–48.
- Chao DL, et al. Controlling dengue with vaccines in Thailand. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2012; **6**: e1876.
- Amaku M, Coudeville L, Massad E. Designing a vaccination strategy against dengue. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 54 (Suppl. 18): S18–S21.
- Perez Gonza lez K, Domingo SA, Hartnoll R. Prevalence of human immunodeficiency virus and risk behaviours among opioid users in an emergency room. *Gaceta Sanitaria* 1999; **13**: 7–15.
- Massad E, et al. Modeling the impact of imperfect HIV vaccines on the incidence of the infection. *Mathematical and Computer Modelling* 2001; **34**: 345–351.
- Buchbinder S. (1999) Studying the volunteers who make HIV vaccine trials possible. *IAVI Report* 4: 9.
- Burattini MN, et al. Modelling the control strategies against dengue in Singapore. *Epidemiology and Infection* 2008; **136**: 309–319.
- Coutinho FAB, et al. Threshold conditions for a non-autonomous epidemic system describing the population dynamics of dengue. *Bulletin of Mathematical Biology* 2006; **68**: 2263–2282.
- Lopez LF, et al. Threshold conditions for infection persistence in complex host-vector interactions. *Comptes Rendus Biologies* 2002; **325**: 1073–1084.
- Yasuno M, Tom R.J. A study of biting habits of *Aedes aegypti* in Bangkok, Thailand. *Bulletin of the World Health Organization* 1970; **43**: 319–325.
- Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- Massad E, Burattini MN, Ortega NRS. Fuzzy logic and measles vaccination: designing a control strategy. *International Journal of Epidemiology* 1999; **28**: 550–557.
- Azevedo Neto RS, et al. (1994). Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of São Paulo State, Brazil. *Epidemiology and Infections* 113: 161–173.
- Moreno ES and the Yellow Fever Working Group. Reemergence of yellow fever: detection of transmission in the state of São Paulo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2011; **44**: 290–296.
- Leo YS, et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 y. Phase II randomized controlled trial in Singapore. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; **8**: 1259–1271.
- Kanesa-thasan N, et al. Safety and immunogenicity of attenuated dengue virus vaccines (Aventis Pasteur) in human volunteers. *Vaccine* 2001; **19**: 3179–3188.
- Sahachareon A, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet* 2012; **380**: 1559–1567.

APPENDIX

Questionnaire used for estimating the sample's vector-control habits and knowledge about dengue transmission and prevention

Number:	Questionnaire about dengue				___/___/___
Age	Sex	Postal code	Profession	Education level*	

*Table below

(1) Incomplete first degree	(4) Incomplete second degree	(6) Incomplete college
(2) Complete first degree	(5) complete second degree	(7) Complete college

Instructions for coding the answers:

(1) Fully disagree	(3) Indifferent	(4) Agree
(2) Disagree		(5) Fully agree

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
I know what dengue is and how it is transmitted					
The mosquito <i>A. aegypti</i> is the disease's vector					
I can catch dengue by direct contact with a diseased person					
I can catch dengue by drinking contaminated water					
I can only catch dengue when bitten by <i>A. aegypti</i>					
I can influence dengue transmission through my actions/attitudes					
The dengue mosquito breeds in dirty water					
The dengue mosquito breeds in clean water					
Plant vases, old tyres, bottles, and bottle caps can be breeding places for the dengue mosquito					
Water reservoirs that are incompletely covered can be breeding places for the dengue mosquito					
Accumulated water in roof gutters can be a breeding place for the dengue mosquito					
I ought to contribute to dengue control by removing the breeding places in and around my house					
I ought to contribute to dengue control by informing my neighbours about what has to be done					
Putting sand in plant vases helps to control dengue					
Keeping water reservoirs clean and well-lit helps to control dengue					
Removing trash and old tyres does not help dengue control					
Cleaning the roof gutters helps to control dengue					
I ought to contribute to dengue control by alerting the health authorities about problems in my borough					
I have to wait until the health authorities visit my house to eliminate <i>A. aegypti</i> breeding sites					
I always remove all of the water from plant vases, putting sand in its place					
I always remove objects that accumulate water from the backyard of my house					
I always keep the water reservoirs well cleaned					
I always keep the water reservoirs well lit					
I always alert my neighbours about what has to be done for controlling dengue					
I do not wait until the health authorities visit my house to eliminate <i>A. aegypti</i> breeding sites					
I believe that the vaccine will eliminate dengue					
Only children should be vaccinated					
I would like to be vaccinated					
If I were vaccinated, then I would not need to remove water from the plant vase or to put sand in its place					

If I were vaccinated, then I would not need to worry about properly covering the water reservoir					
If I were vaccinated, then I would not need to care about the trash in my backyard					
If I were vaccinated, then I would not need to care about cleaning the roof gutters					
If I were vaccinated, then I would never catch dengue					
If I were vaccinated, then I would not need to care about talking about dengue with my neighbours					
I will be one of the first to be vaccinated					
I do not believe that the vaccine can eliminate dengue					