

Vacinas e Programas de Imunização

Eliseu Alves Waldman

Departamento de Epidemiologia - Faculdade de Saúde Pública da USP

HEP-152 - Epidemiologia das Doenças Infecciosas

2020

Qual foi a importância em saúde pública do sarampo, poliomielite, tétano, difteria, coqueluche e rubéola na era pré vacina?



Até a década de 1960 situava-se entre as principais causa de óbito entre crianças menores de 5 anos

Desafios atuais

Queda das coberturas vacinais

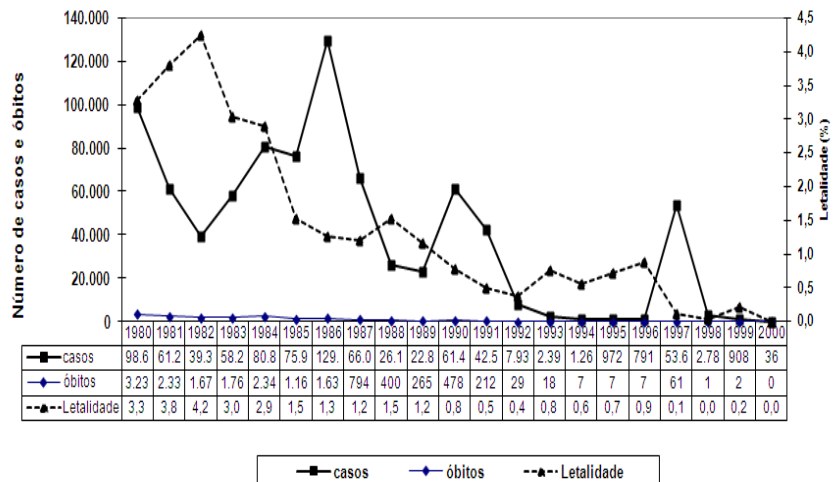
Pressões para a reintrodução por meio de casos importados

Aumento do Intercâmbio internacional

Grandes eventos esportivos e religiosos

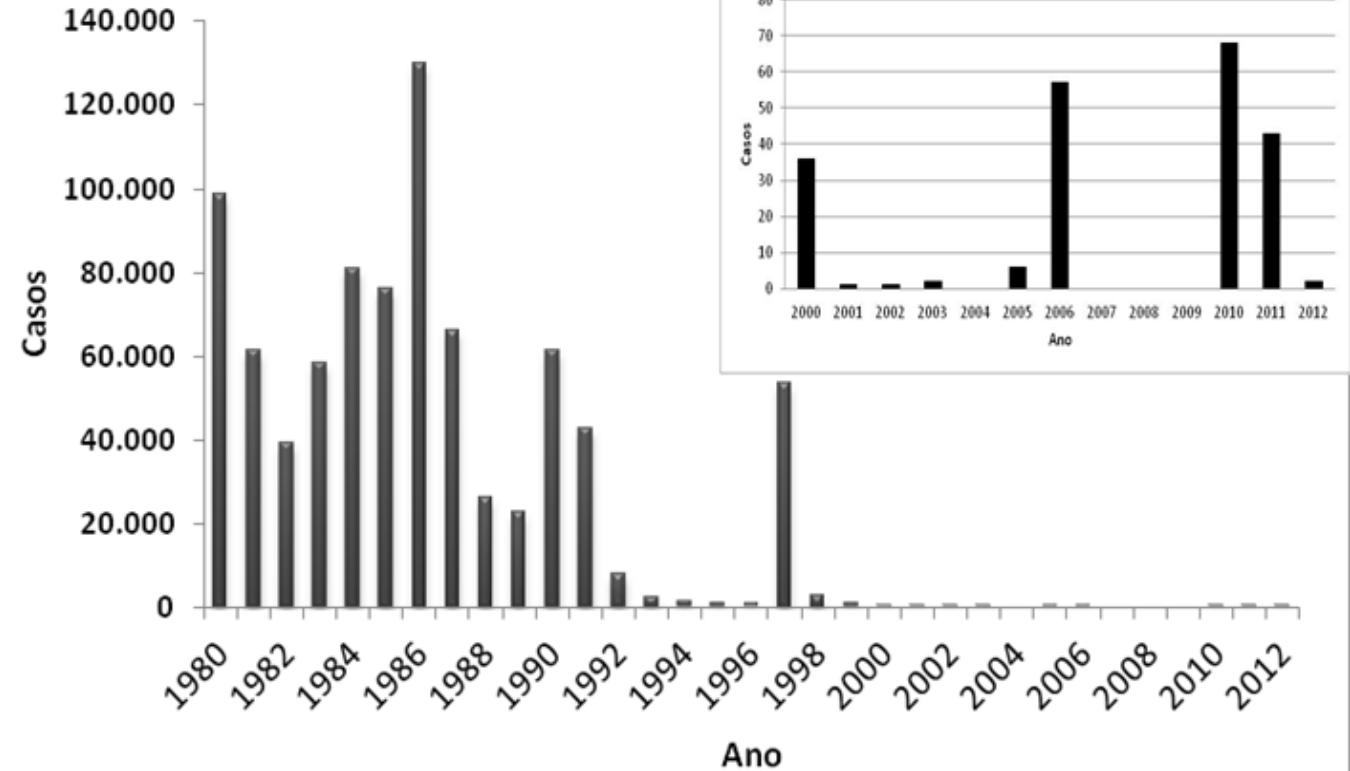
Impacto da pandemia nos serviços de saúde

Casos, óbitos e letalidade por sarampo no Brasil, 1980 a 2000



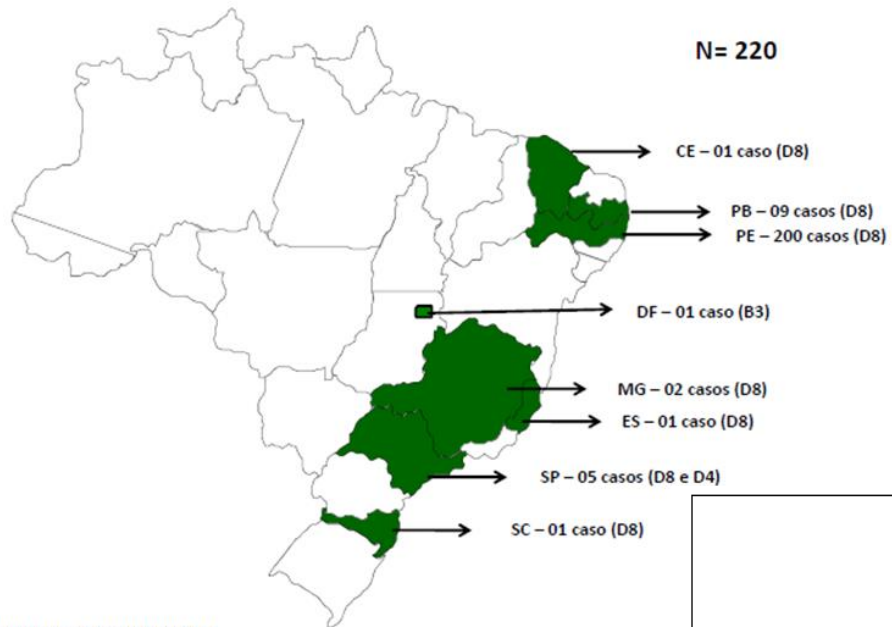
Sarampo

Casos de sarampo no Brasil. 1980 – 2012.



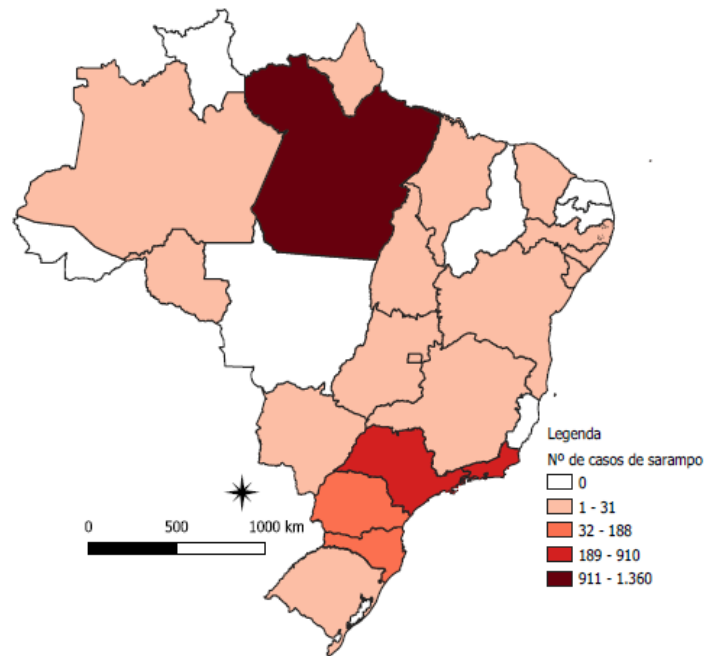
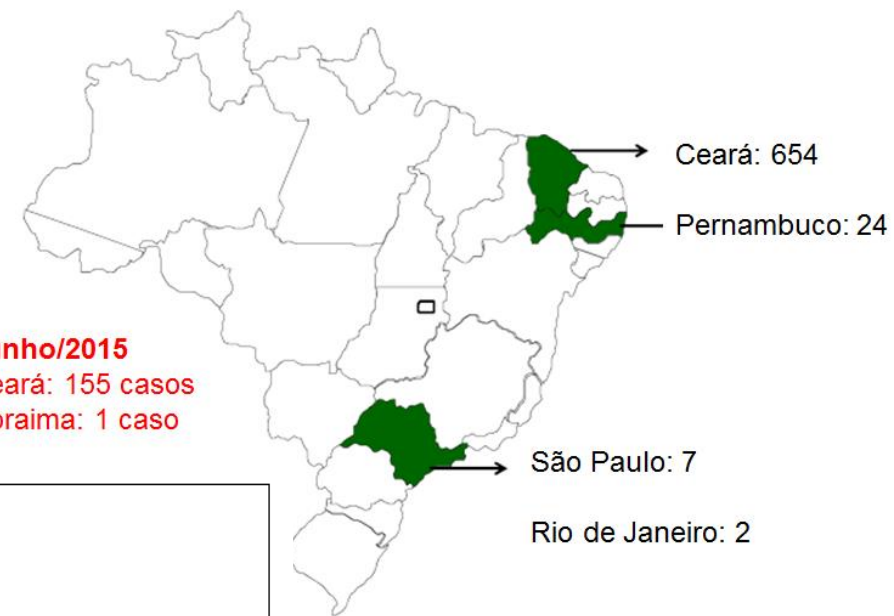
Fonte: SVS/Ministério da Saúde

Casos Confirmados de Sarampo, Brasil - 2013



Fonte: UVRI/CGDT/DEVP/SVS/MS.
* Dados sujeitos à revisão (23/05/2014).

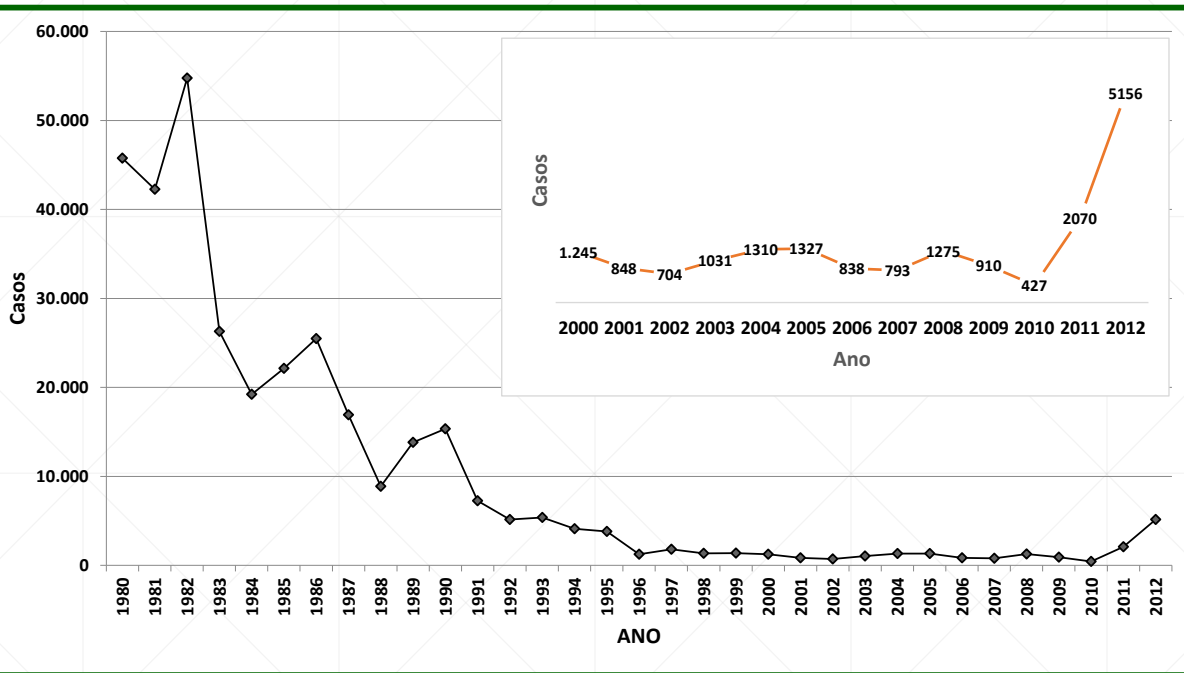
Casos Confirmados de Sarampo, Brasil - 2014*



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS.
Atualização em 21/05/2020. Dados sujeitos a alterações.

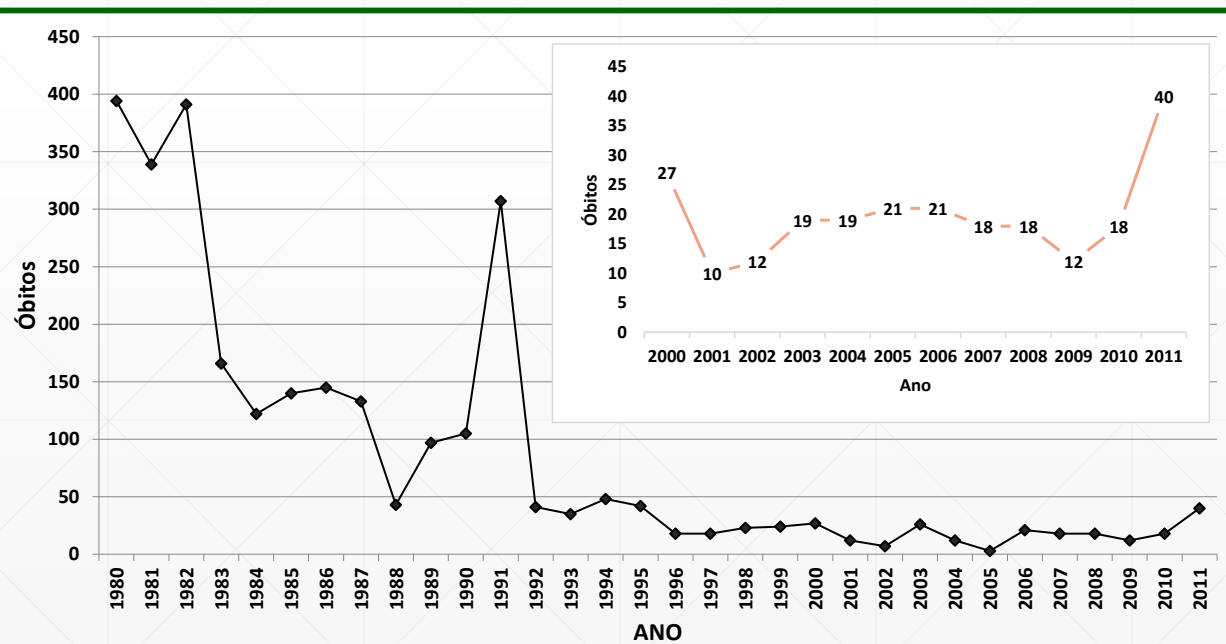
FIGURA 1 Casos confirmados de sarampo por unidade da federação, Brasil, SE 1 a 20, 2020

Casos de coqueluche no Brasil, 1980 a 2012.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde

Óbitos por coqueluche no Brasil, 1980 a 2010.

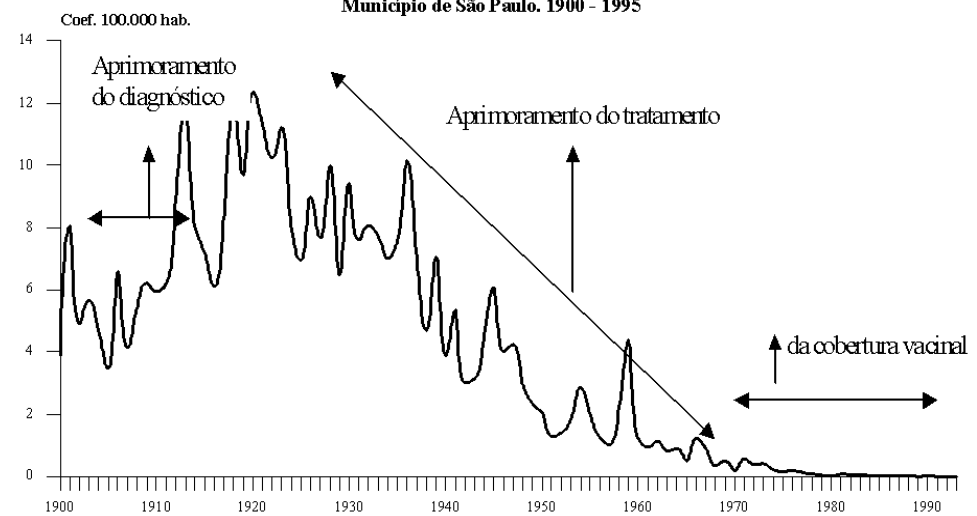


Fonte: SVS/SIM/DATASUS/Ministério da Saúde

FIGURA 1

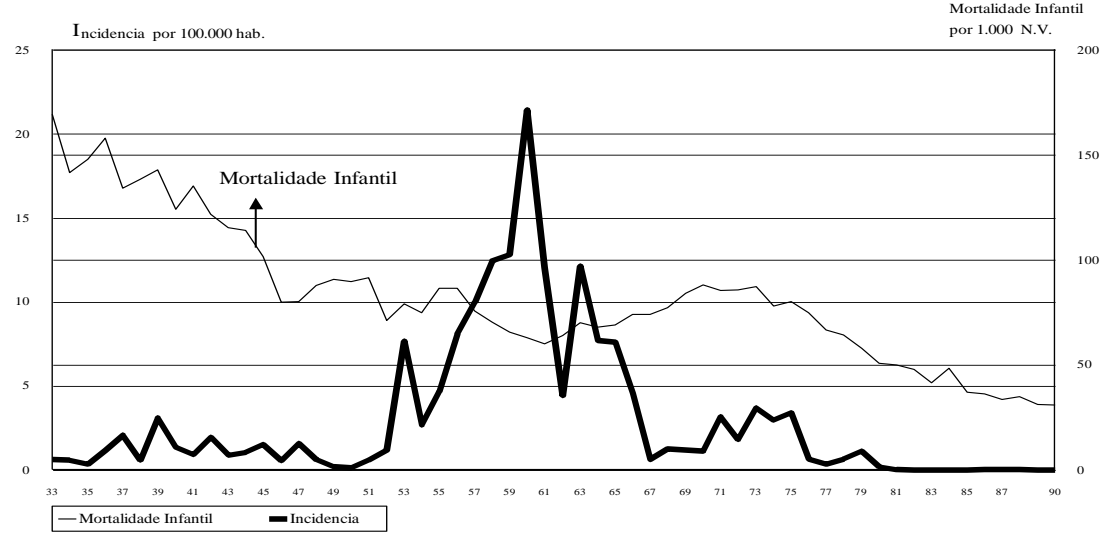
Mortalidade por Difteria

Município de São Paulo. 1900 - 1995



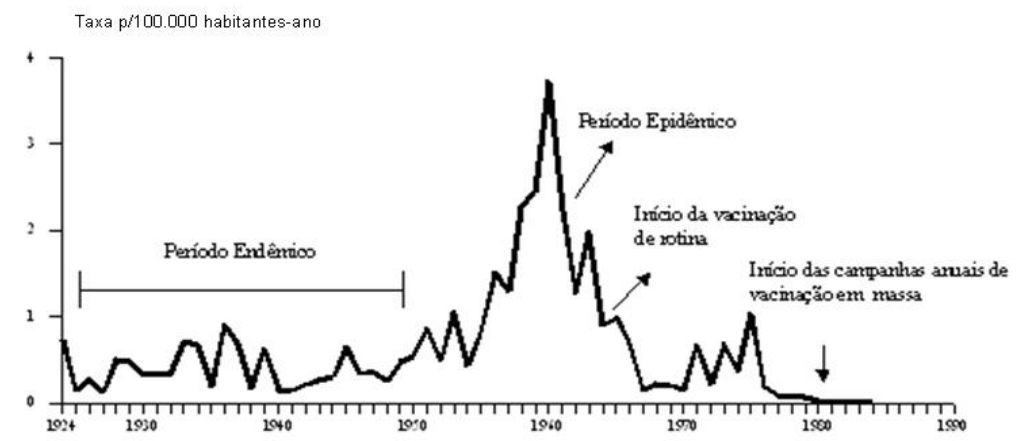
Fonte Fund. SEADE

FIGURA 5
Incidência da Poliomielite e Mortalidade Infantil.
Município de São Paulo. Período de 1933 a 1990



Fontes: Museu Emílio Ribas da Sec. da Saúde de São Paulo
 Fund. Seade

Figura 2: Taxa de mortalidade por poliomielite no município de São Paulo. 1924 – 1995.



Fontes: Fundação Seade e Waldman & Rosa 1998

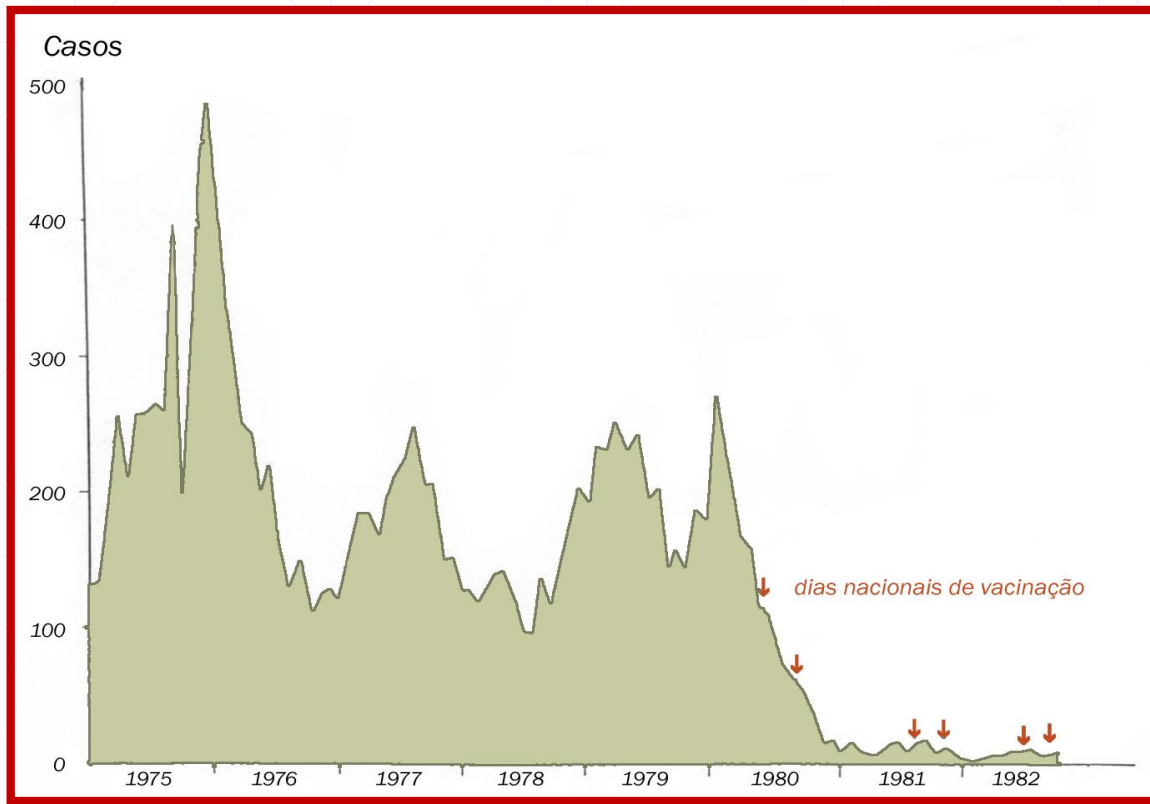
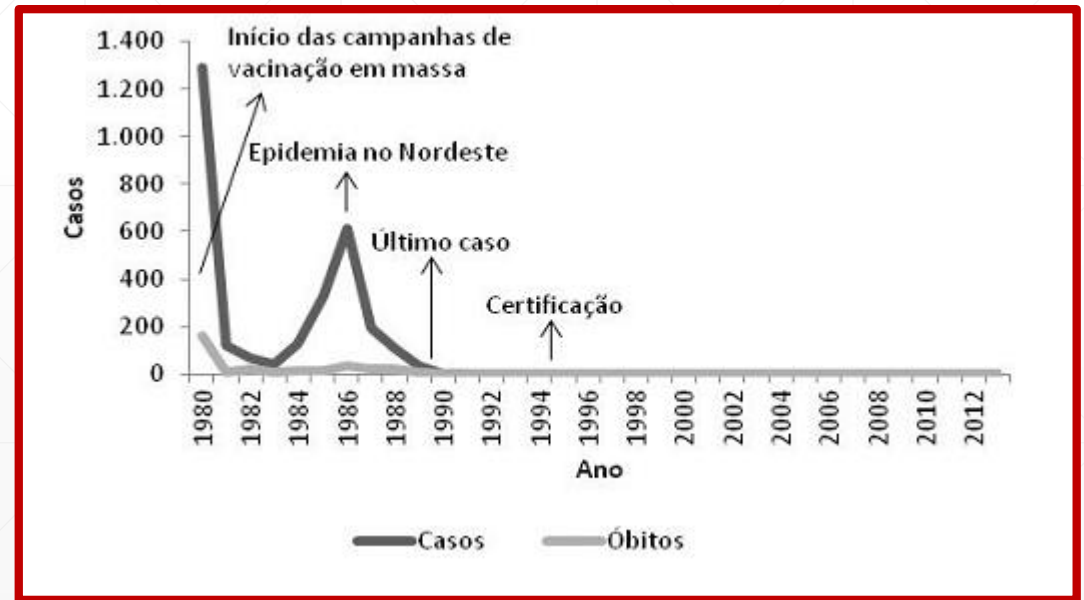


Figura 3: Casos e óbitos por poliomielite. Brasil. 1980 – 2012.

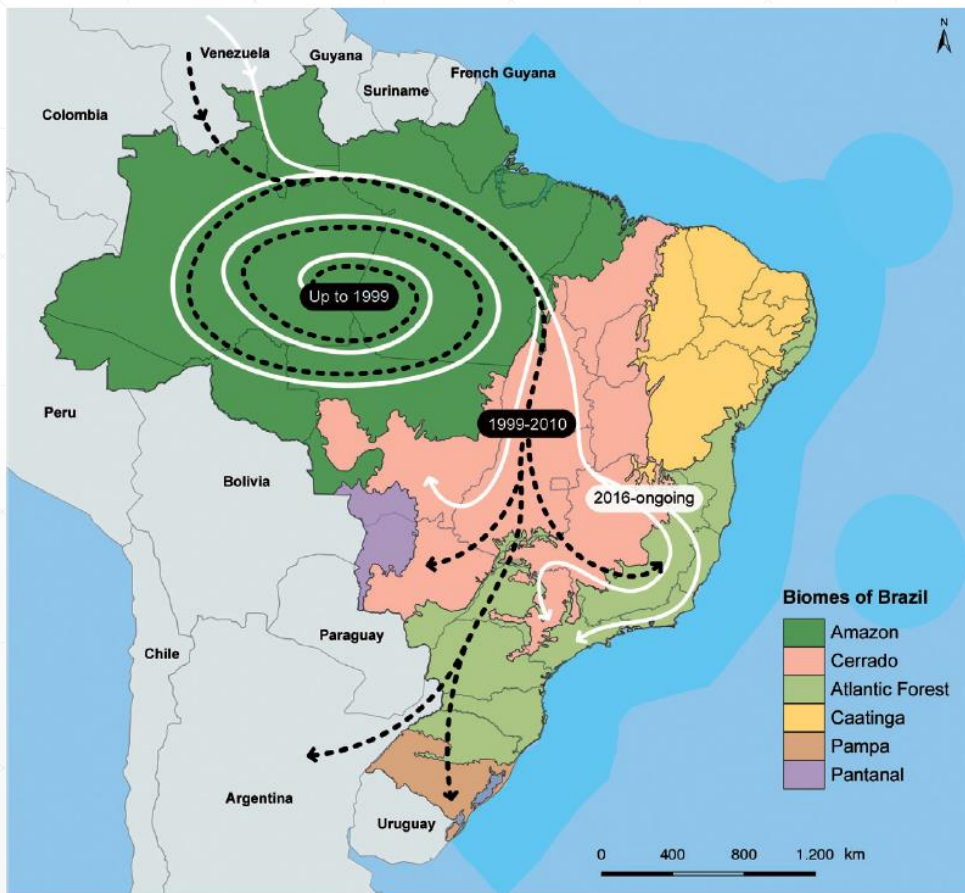


Fonte: SVS/Ministério da Saúde

Novos Desafios

Febre amarela

Rápida disseminação da febre amarela dentro e entre diferentes biomas no Brasil. 1999- 2016.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS

Doenças infecciosas reemergentes

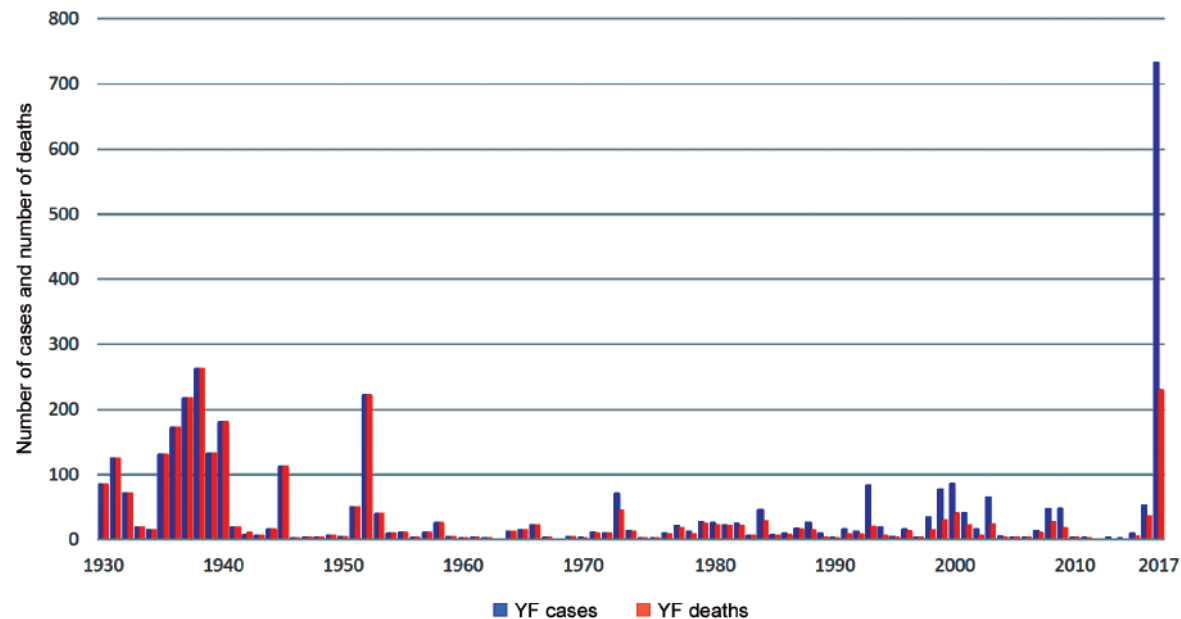
Pesquisa:

-Necessidade de desenvolver nova vacina efetiva e segura e que utilize tecnologia que permita aumento rápido da produção

Vigilância:

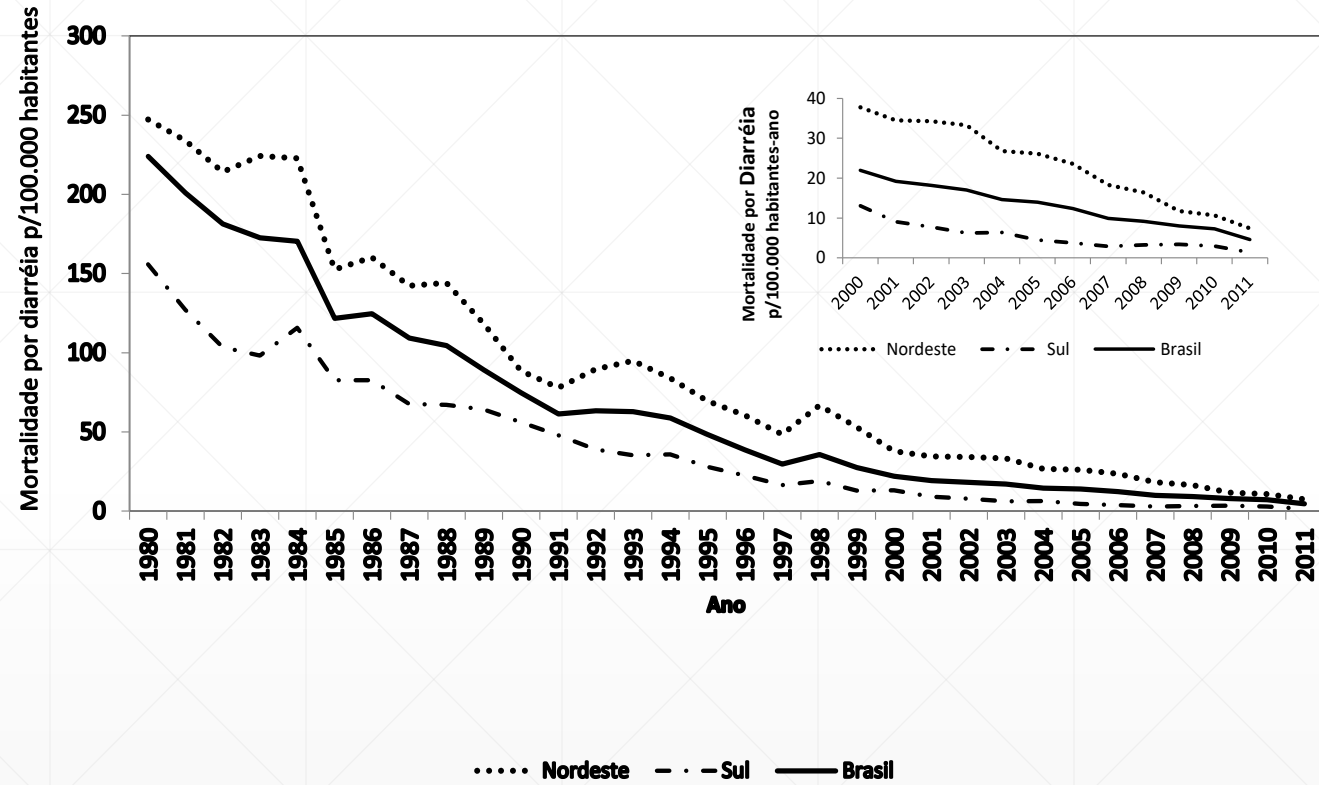
- Aumentar a sensibilidade da vigilância da síndrome febril, ictero-hemorrágica
- Em populações sentinelas (primatas não humanos)

Casos e óbitos por febre amarela. Brasil. 1930 – 2017.



Fonte: SVS/Ministério da Saúde

Figura 1: Taxa de mortalidade por diarreias em menores de cinco anos de idade. Brasil e macrorregiões Sul e Nordeste. 1980 – 2011.



Fonte: SIM/SVS/MS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>). Acesso em 15/04/2014

Resposta Imune

	Ativa	Passiva
Natural	Infecções clínicas Infecções subclínicas	Placenta Leite Materno
Artificial	Vacinas	Soros Imunoglobulinas Anticorpos monoclonais

Princípios da Vacinação

Imunidade Ativa

Proteção produzida pelo sistema imune da própria pessoa

Permanente ou duradoura

Imunidade Passiva

Proteção transferida por outra pessoa ou animal

Proteção temporária

Vacinas e suas características

- **As vacinas são preparados biológicos (microrganismos, toxoides, subunidades)**
Estas são as chamadas vacinas “pasteurianas”
- **Estimulam o Sistema imune do organismo a produzirem anticorpos contra determinado agente**
- **As vacinas tem por objetivo proteger de forma segura um indivíduo/população de uma determinada infecção**
- **As vacinas devem ser avaliadas antes e após licenciadas para uso rotineiro**

Princípios da Vacinação

Classificação de Vacinas:

Viva atenuada

Vírus

Bactéria

→ Replicação do agente

Inativada

→ Não há replicação

**Estímulo da imunidade celular e humoral
Conferem proteção duradoura**

Princípios da Vacinação

Vacinas vivas e atenuadas

- Forma atenuada (enfraquecida) do vírus/bactéria selvagem
- Necessário se replicar para ser efetiva
- Resposta imune similar à infecção natural
- Em geral, produz imunidade com 1 dose (exceto as orais)
- Possibilidade de reações adversas mais graves

Viral — sarampo, caxumba, rubéola, varicela, febre amarela, rotavírus, pólio oral

Bactéria — BCG

Princípios da Vacinação

Vacinas Inativadas

Células Inteiras

Vírus (polio, HepA, raiva)

Bactéria (pertussis)

Frações

Proteínas

Toxóides (difteria, tétano)

Subunidades (influenza, pertussis acelular)

Polissacarídeos

pura

Conjugadas

- Geralmente requerem 3-5 doses
- Títulos de anticorpos diminuem com o tempo

Princípios da Vacinação

Vacinas polissacarídicas

Polissacarídica pura

Pneumococo

Meningococo

Não apresentam resposta imunogênica consistente em crianças <2 anos de idade

Não há resposta booster

Imunogenicidade aprimorada por conjugação

Polissacarídica conjugada

***Haemophilus influenzae* tipo b**

Pneumococo

Meningococco

T - Dependente

- Antígenos proteicos
- Memória celular e humoral persistente

T- Independente

- Antígenos polissacarídicos
- Não tem memória celular

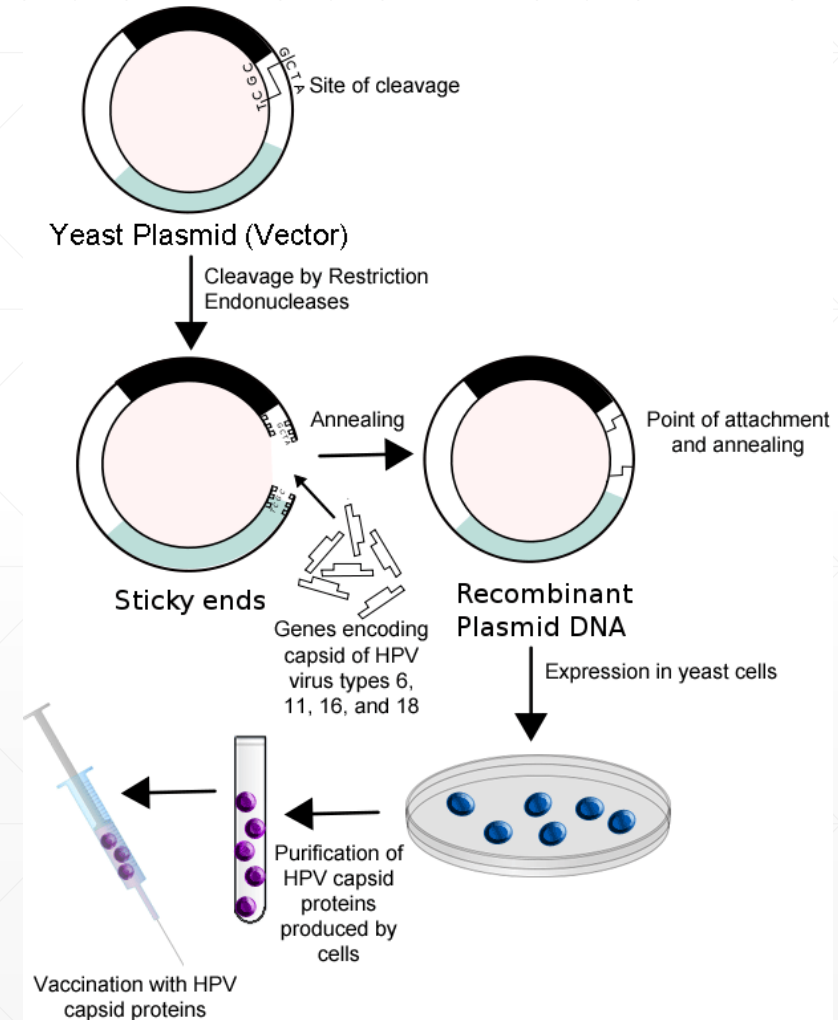
Princípios da Vacinação

Vacinas recombinantes

Antígenos vacinais produzidos por engenharia genética (Hepatite B, HPV)

Vacinas são produzidas pela inserção de um segmento do gene viral no gene de uma célula de levedura.

Essa célula produz o antígeno de superfície da HepB/HPV



Vacinação

Simultânea

- Aplicação de vacinas em diferentes locais ou diferentes vias

Ex. BCG e Hepatite B ao nascer



© Can Stock Photo - csp11107371

Vacinação

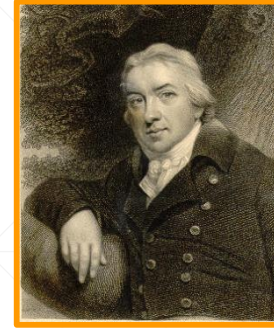
Combinada

- Aplicação de dois ou mais antígenos em um único ponto de aplicação (mesma seringa, mesma agulha)

Ex. DPT, Sabin (3 poliovirus), Tríplice viral, Tetravalente (DPT e Hib), Pentavalente (DTP-Hib + HepB).



ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA



Edward Jenner

Fases do desenvolvimento de vacinas

Fase I

- 1) Informações preliminares de imunogenicidade (testes laboratório)
- 2) Avalia efeito dose-resposta e da excreção do agente

Fase II

- Analisa a imunogenicidade, os efeitos dose-resposta, a segurança, a excreção do agente e os efeitos adversos

ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA

Fase III

- 1) São desenvolvidos estudos de campo na população alvo (abrange centenas a milhares de indivíduos);
- 2) Analisa a segurança da vacina, a proteção contra a doença e marcadores de proteção (soro conversão);
- 3) Estima-se também a eficácia/efetividade do produto, a duração da proteção conferida e observam-se eventos adversos mais frequentes

Fase IV

Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina



Edward Jenner

Programas de Imunização

- **Intervenção de saúde pública de melhor custo-efetividade**
- **Constitui componente obrigatório dos programas de saúde pública**
- **Os programas de imunização adquirem características distintas em diferentes países**
- **No Brasil as vacinas incluídas no PNI são obrigatórias e de acesso universal e gratuito**

Conceito de Programa de Imunização

Iniciativas que visam alterar a ecologia de determinados agentes infecciosos e o comportamento das doenças a eles associadas, buscando proteger a população humana, mediante a contínua incorporação de novos conhecimentos científicos e tecnológicos às intervenções de saúde pública

Programas de Imunização

Principais Objetivos a serem alcançados para o **Bom Desempenho**

1) **Elevadas Coberturas de Vacinação**

2) **Equidade no acesso**

3) **Impacto favorável da Intervenção (curto, médio e longo prazo)**

4) **Segurança de vacinas ***

5) **Segurança sanitária em situações de emergência em saúde pública ***

Critérios de avaliação de efetividade de Programas de Imunização

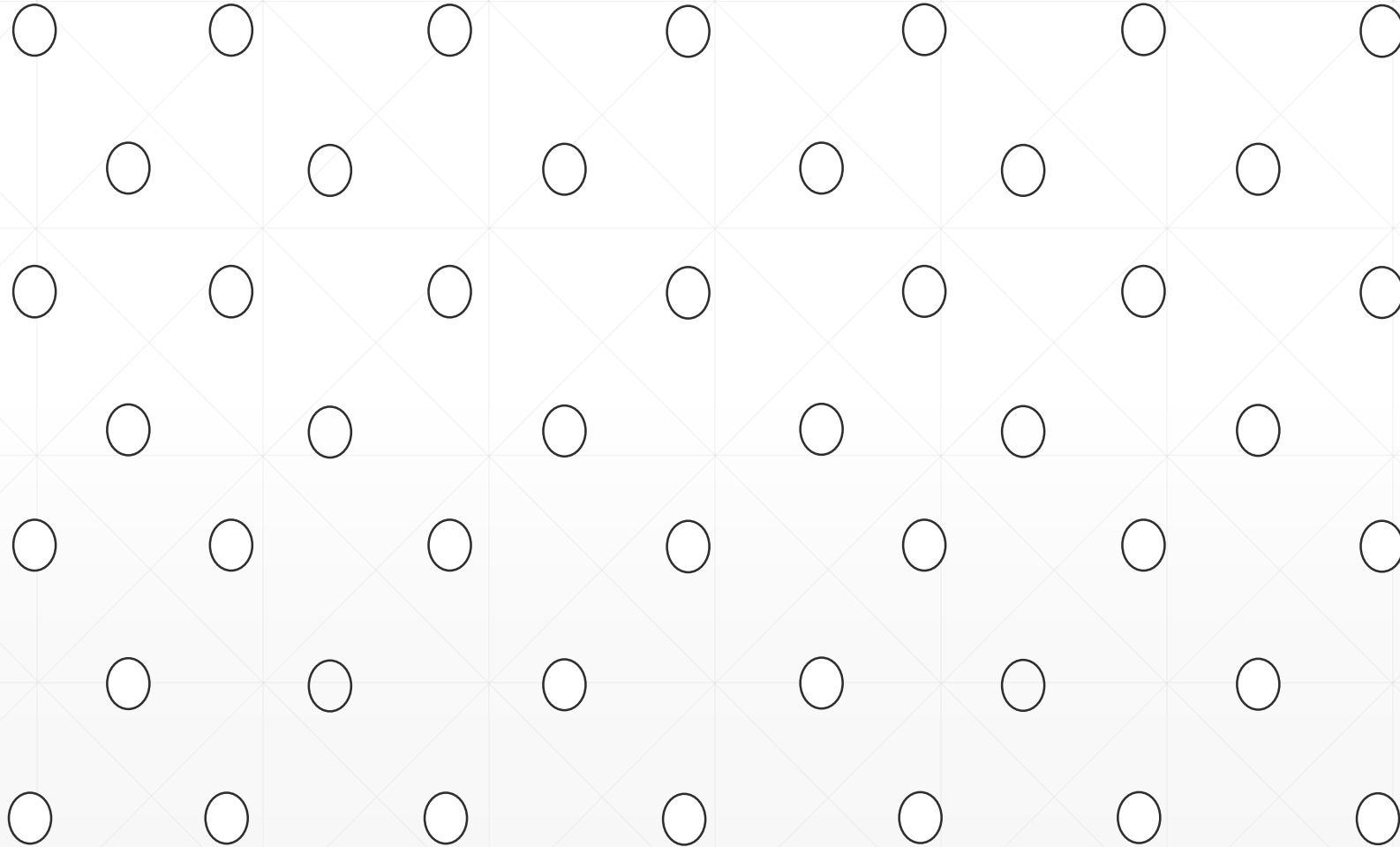
1) Cobertura

2) Equidade no acesso

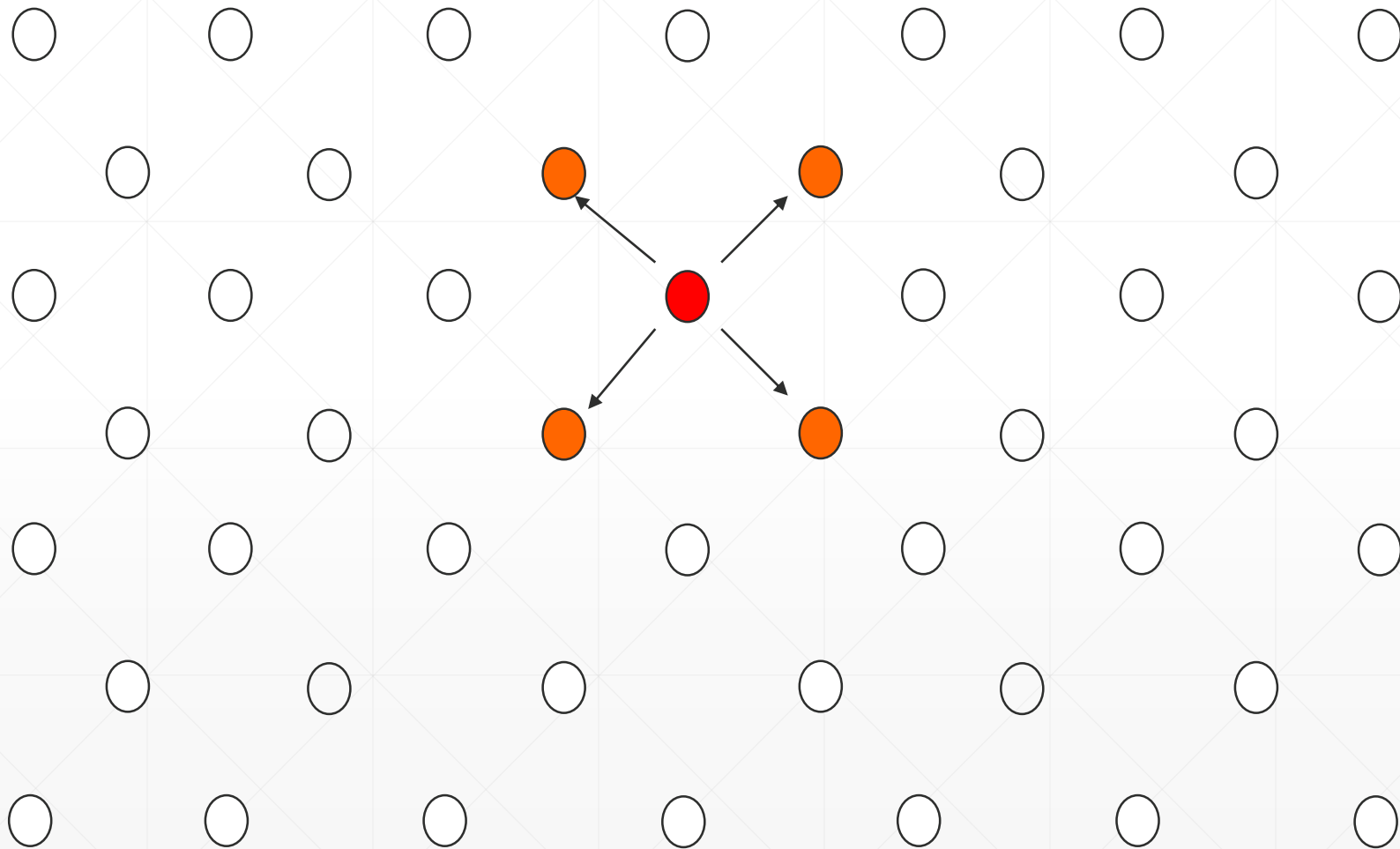
3) Impacto da Intervenção

4) Segurança das vacinas

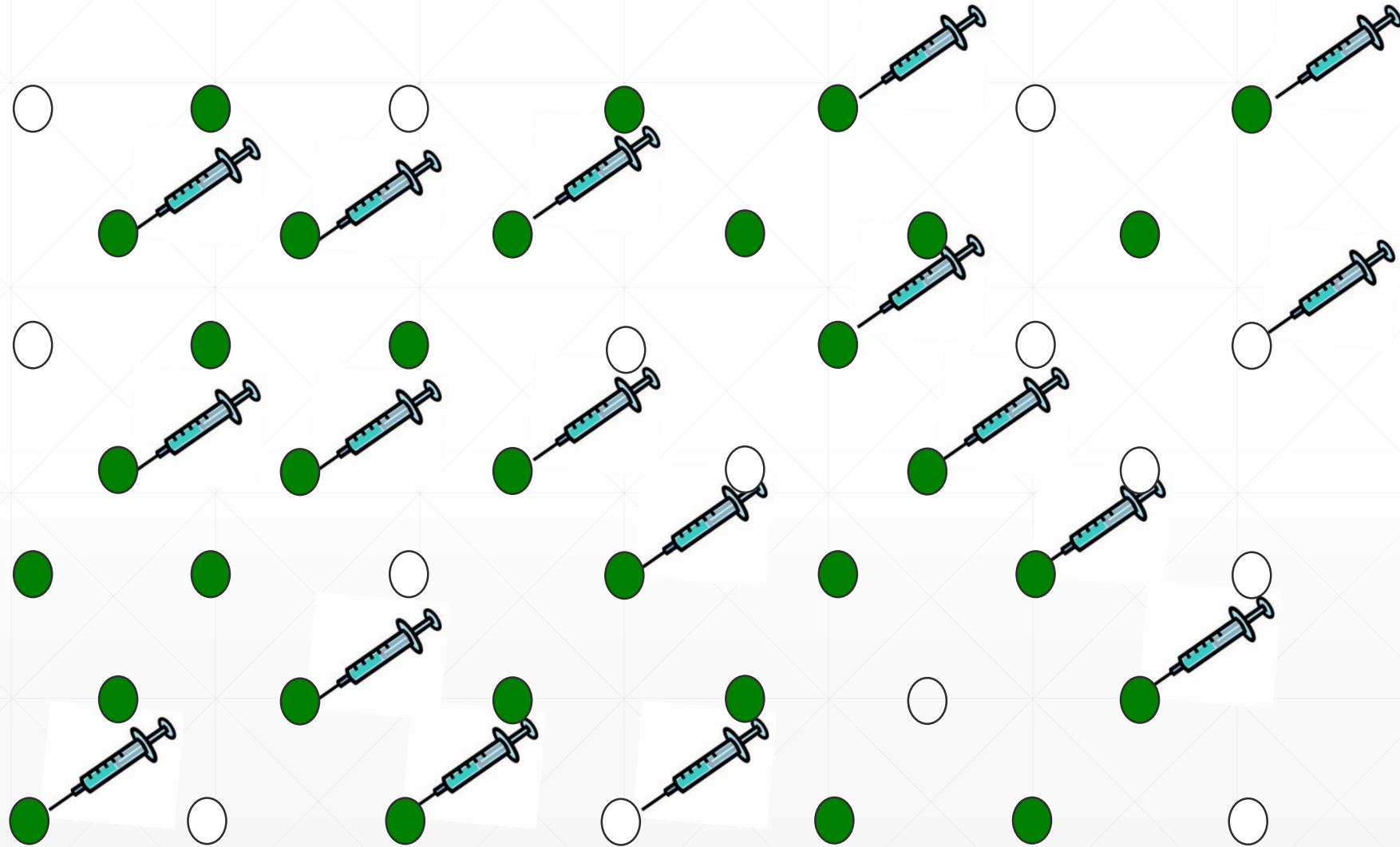
População Suscetível



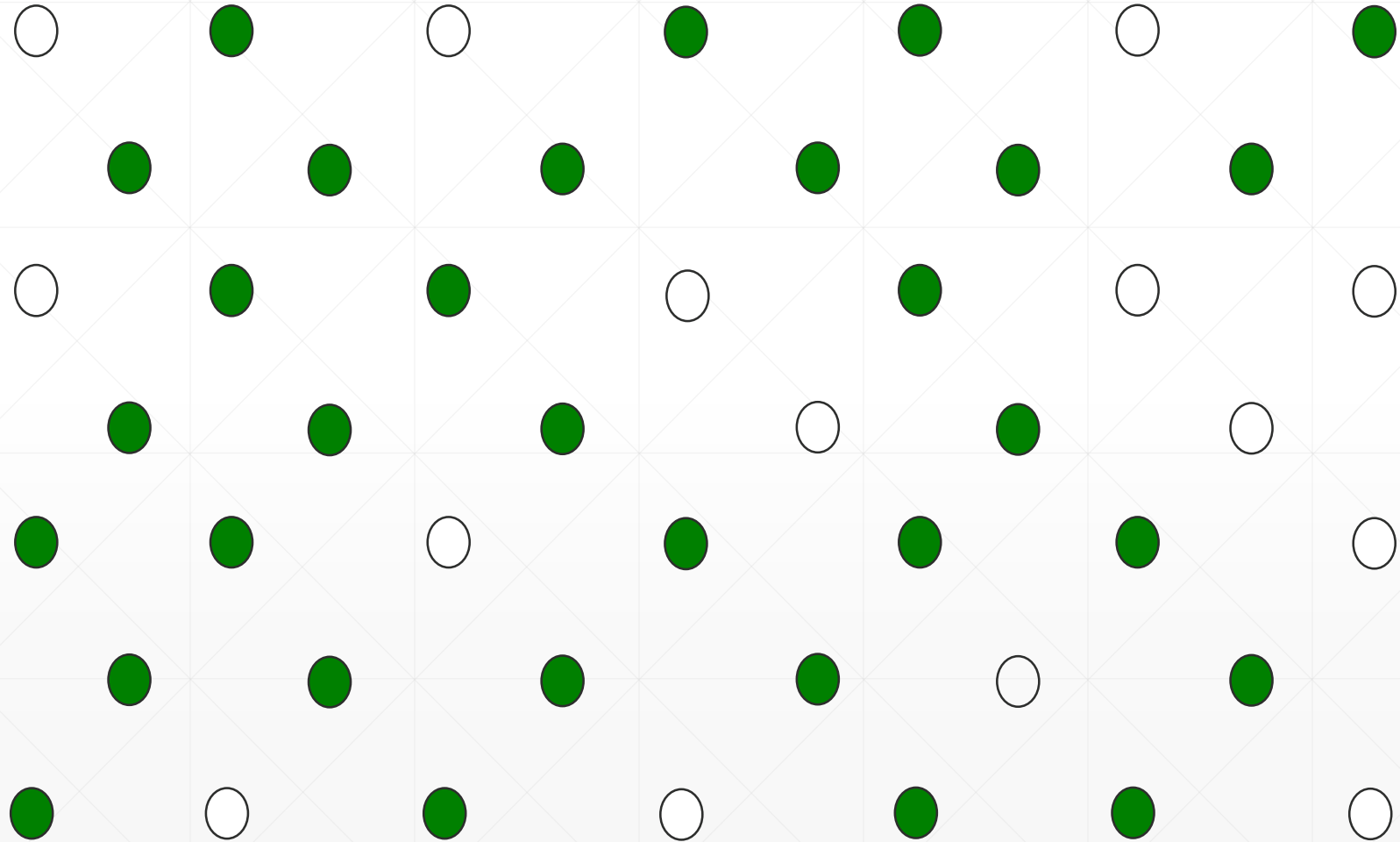
Número Básico de reprodução: $R_0=4$



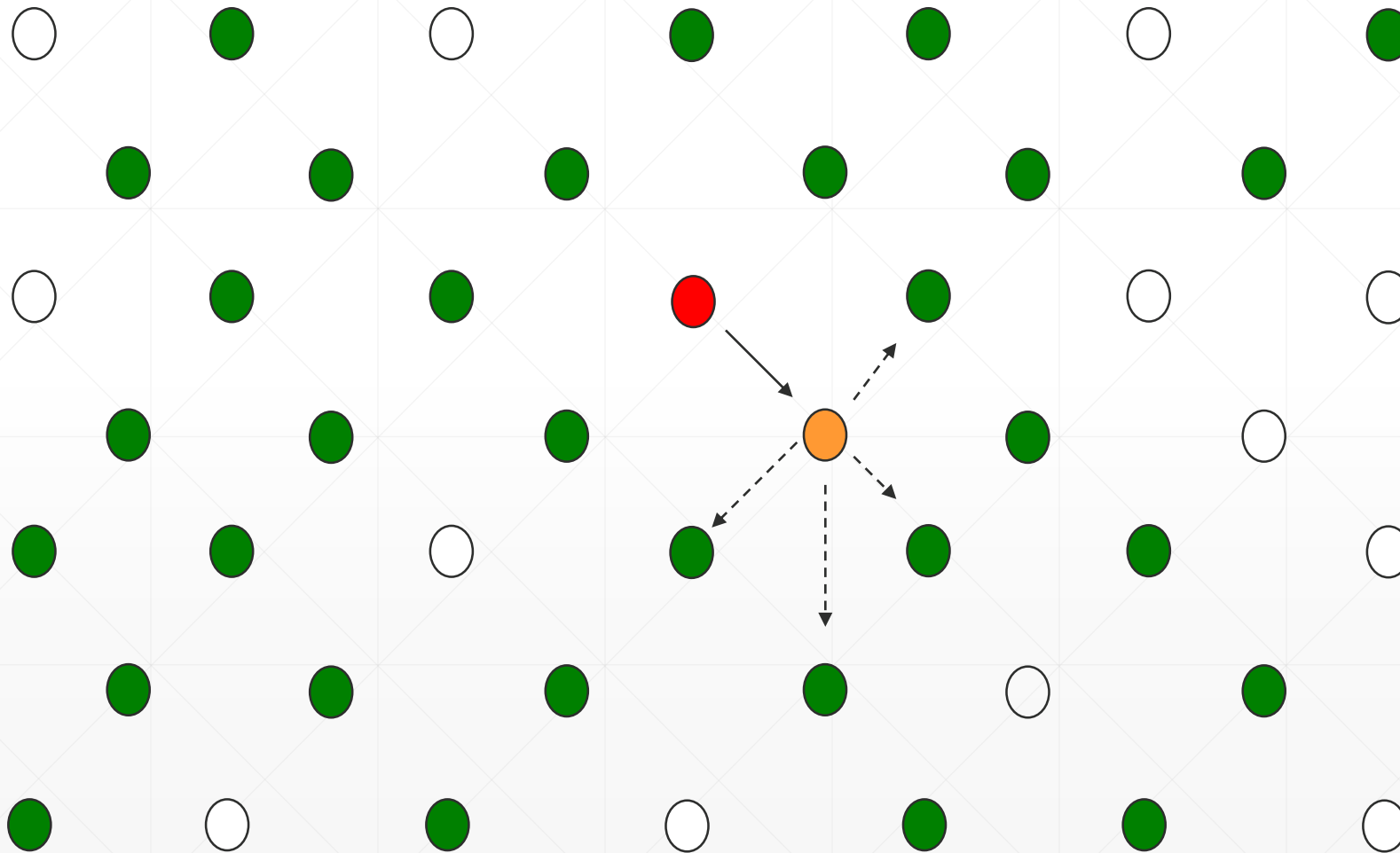
Vacinação em Massa




Vacinação em Massa




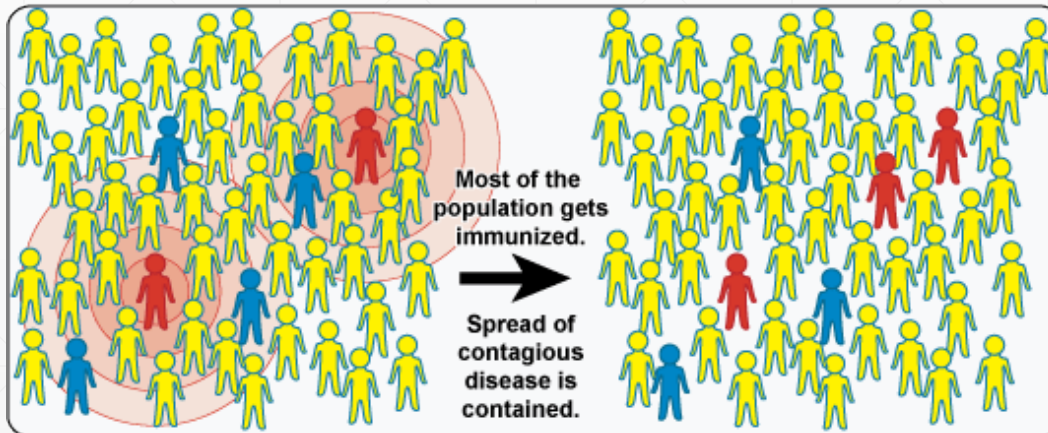
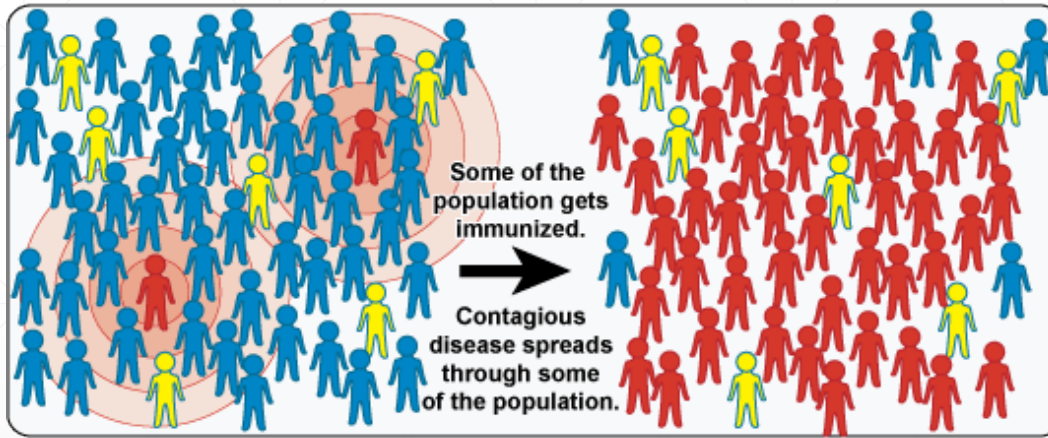
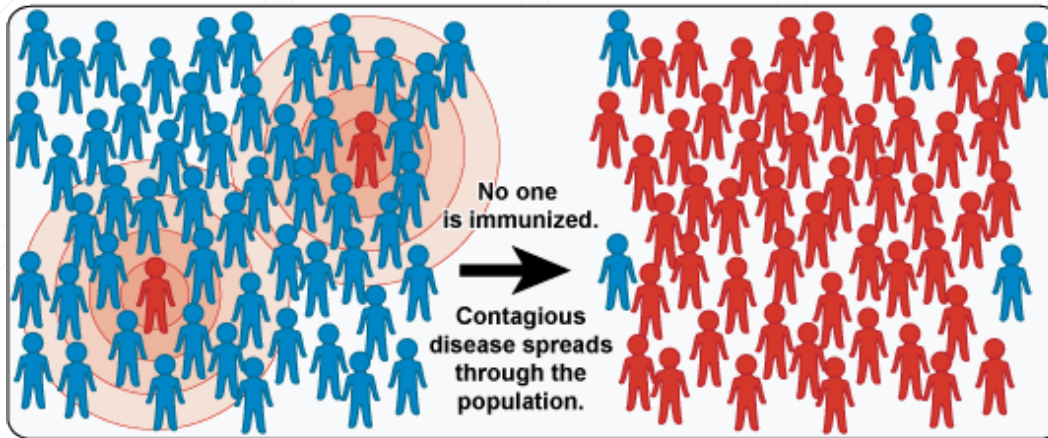
Número Básico de reprodução: $R < 1$



 = not immunized but still healthy

 = immunized and healthy

 = not immunized, sick, and contagious



Imunidade de Rebanho

Estado imunitário coletivo de uma população

Efeito indireto de intervenções



Figura 24 Esquema da imunidade de rebanho

Disseminação de doença infecciosa
numa comunidade com elevada
proporção de suscetíveis



Comunidade protegida pela imunização



Fonte: Adaptado de Timmreck, T.C., 1994.

Cobertura Vacinal

- As estimativas de cobertura vacinal são habitualmente fundamentadas em dados administrativos de doses aplicadas.

Limitações:

Essa metodologia apresenta imprecisões

a) Pode ocultar diferenciais intra-urbanos que marcam, geralmente, a falta de equidade no acesso à vacinação.

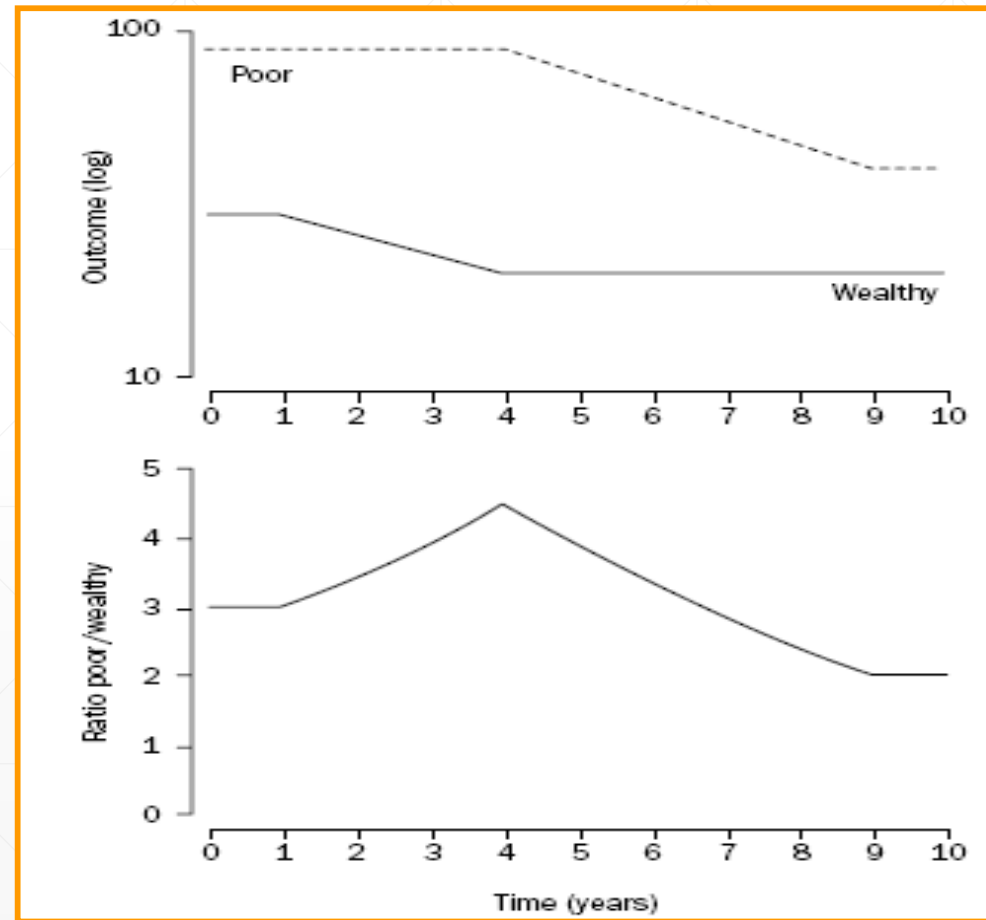
Alternativas mais efetivas do que dados administrativos:

1) Inquéritos de cobertura vacinal

2) Uso de Registros Informatizados de Imunização

Equidade no acesso

Hipótese da Equidade Inversa*

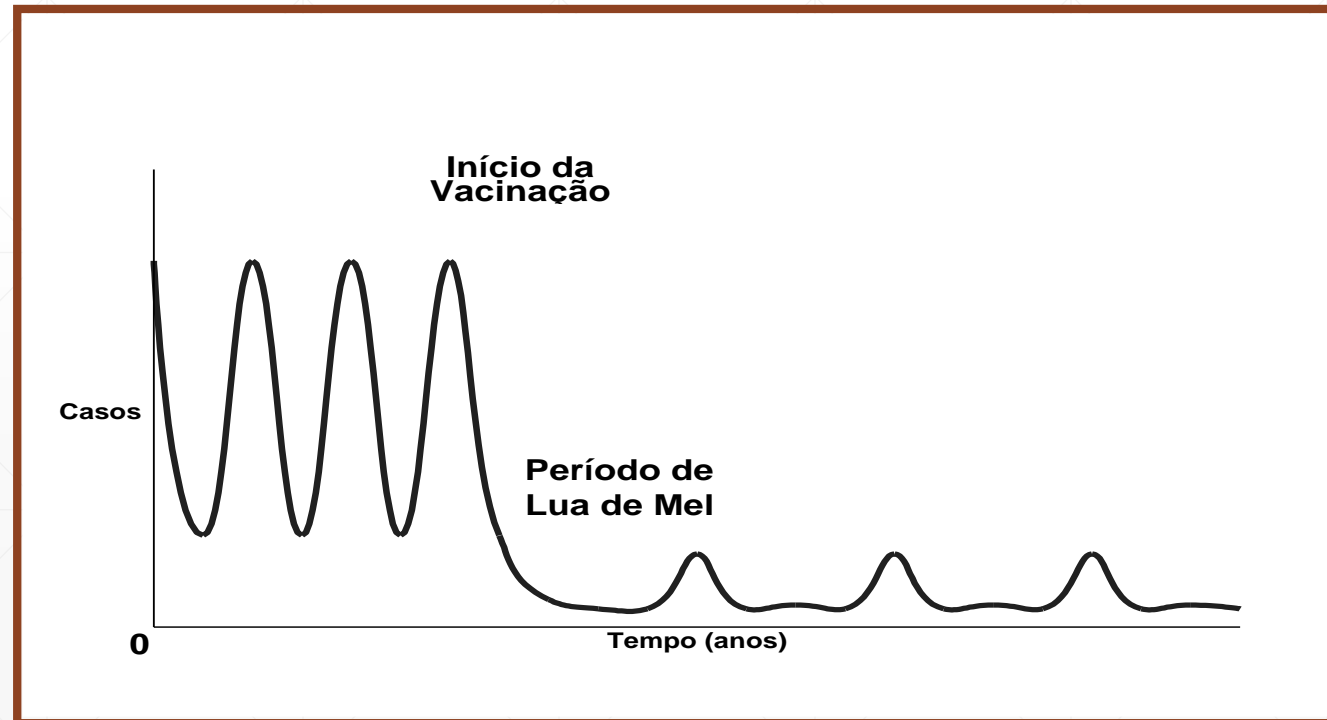


* Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, Silva AC, Tomasi E. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. Lancet 2000;356:1093-8.

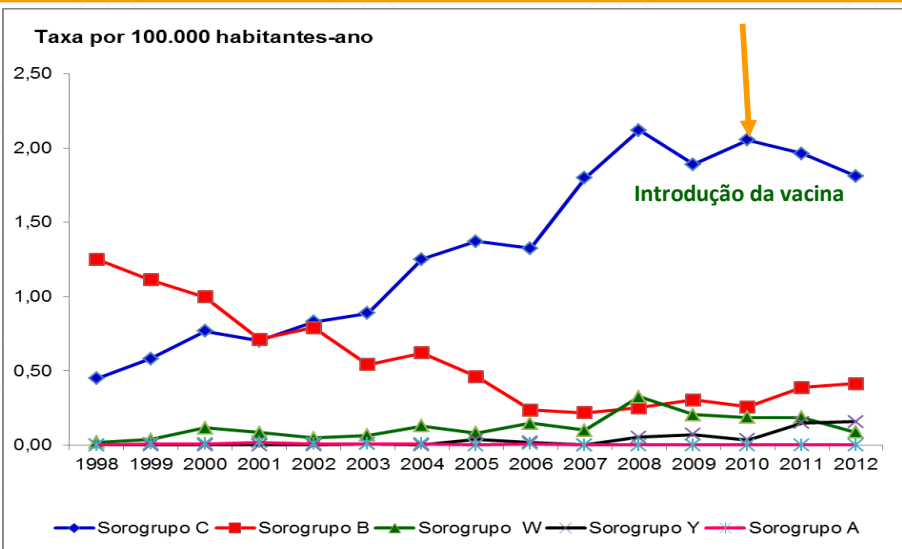
Impacto da Intervenção

-Análise de impacto de curto e médio prazo

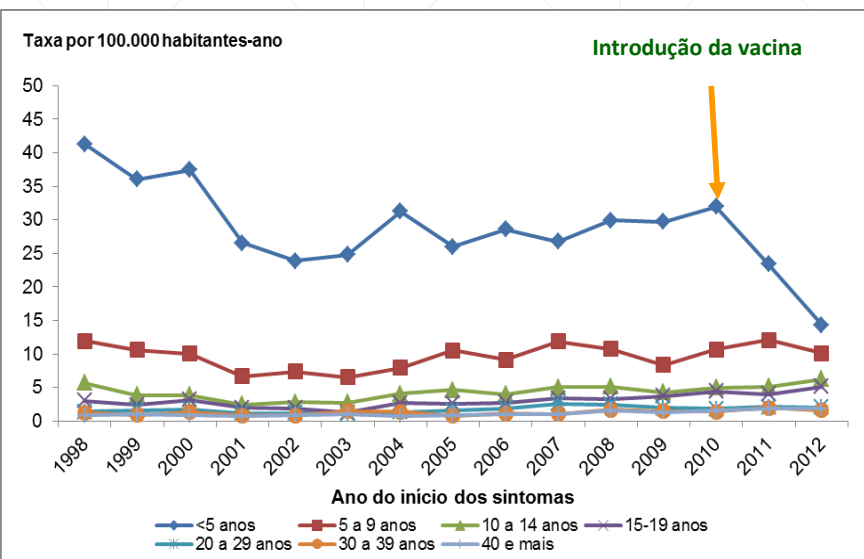
-Análise de impacto de longo prazo



Taxas de incidência* da doença meningocócica segundo o sorogrupo da *Neisseria meningitidis*. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.



Taxas de incidência * da doença meningocócica, segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

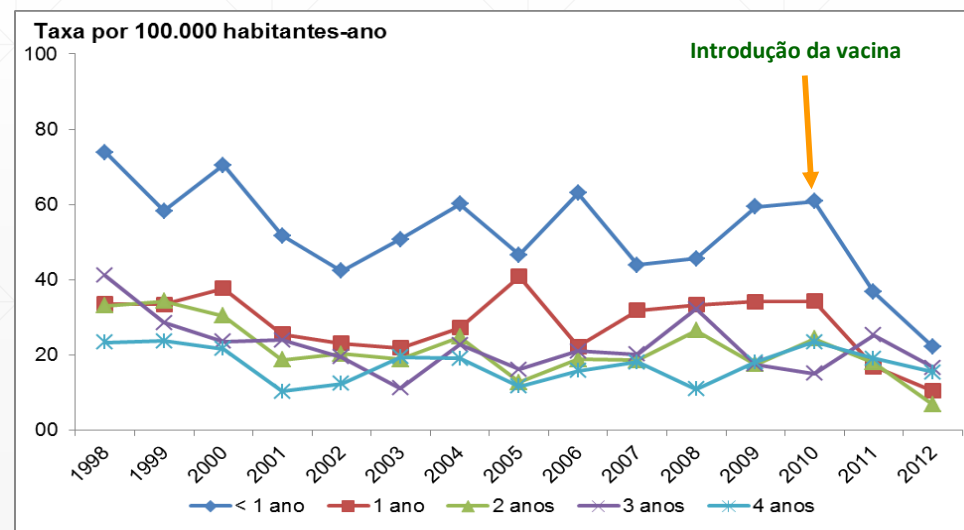


Fonte: Conde MTRP 2014; Sinan
* 100.000 habitantes-ano

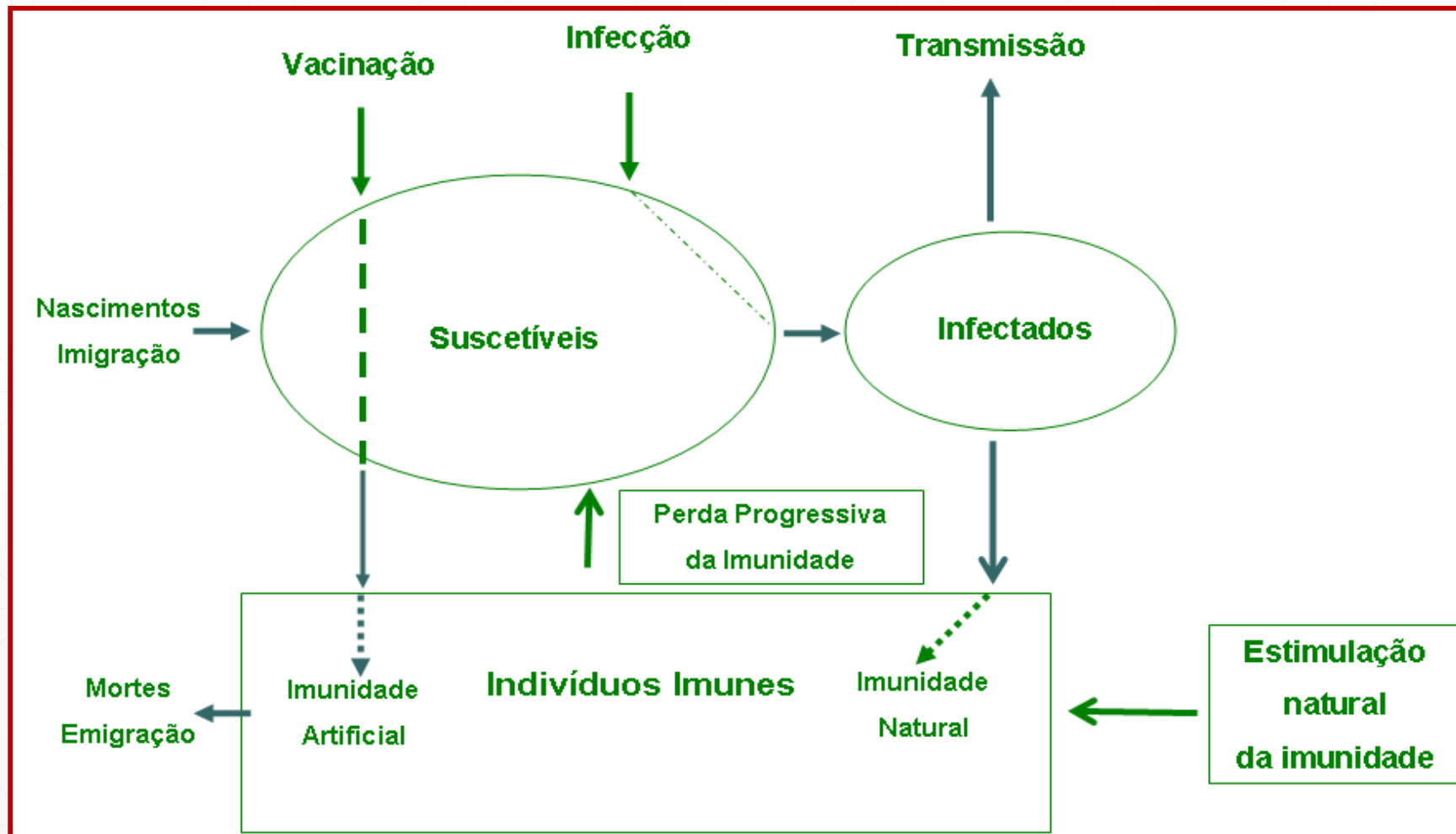
Impacto da Intervenção

Impacto da vacina conjugada contra o meningococo C no município de São Paulo

Taxas de incidência * da doença meningocócica em menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.



Alteração da imunidade das populações decorrentes da aplicação de longo prazo das novas tecnologias de saúde (vacinas)



Programa Nacional de Imunizações (PNI): criação em 1973

I - Constitui uma das experiências mais bem sucedidas em saúde pública no Brasil

- 1) Criou equipes especializadas nas três esferas de poder**
- 2) Elaborou legislação tornando obrigatória a vacinação da população infantil**
- 3) Criação de Comissões Técnicas Assessoras**
- 4) Aperfeiçoamento de procedimentos voltados à aquisição de vacinas**
- 5) Criação e fortalecimento de laboratórios de referência para o controle de qualidade e segurança de imunobiológicos.**



Faculdade de Saúde Pública

Programa Nacional de Imunizações (PNI): criação em 1973

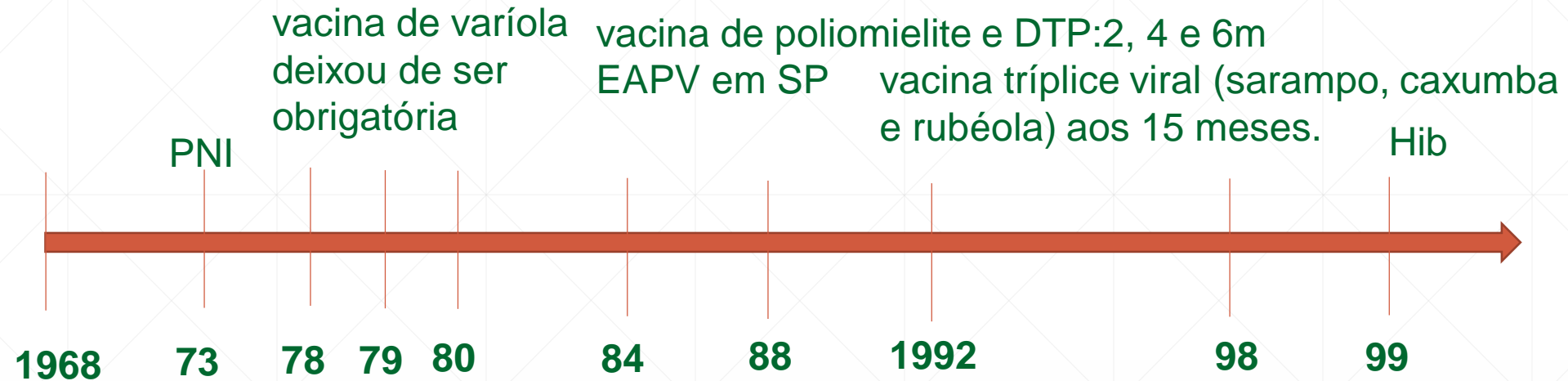
- 6) Programa Nacional de Autossuficiência de Produtos Imunobiológicos**
- 7) Apoio a inquéritos de cobertura vacinal que passam a ser feitos com certa regularidade a partir dos anos 80**
- 8) Mais recentemente, o incentivo a pesquisas focalizando a eficácia/efetividade e segurança de vacinas**
- 9) Implantação de sistema de vigilância para EAPV para garantir a segurança das vacinas**
- 10) Implantação progressiva de um sistema informatizado de registro nominal de vacinação com início em 2015.**



Santa Casa de S. Paulo

Programa Nacional de Imunização

Mudanças dos calendários vacinais → mudança na situação epidemiológica



1968
Primeiro
calendário SP

PNI

vacina de varíola
deixou de ser
obrigatória

BCG oral → intradérmica

introduzida a vacina dupla adulto (dT) para pessoas a partir de 7 anos

Com a erradicação global da varíola, a vacina foi extinta.

vacina de poliomielite e DTP:2, 4 e 6m
EAPV em SP

vacina tríplice viral (sarampo, caxumba
e rubéola) aos 15 meses.

84

88

1992

98

99

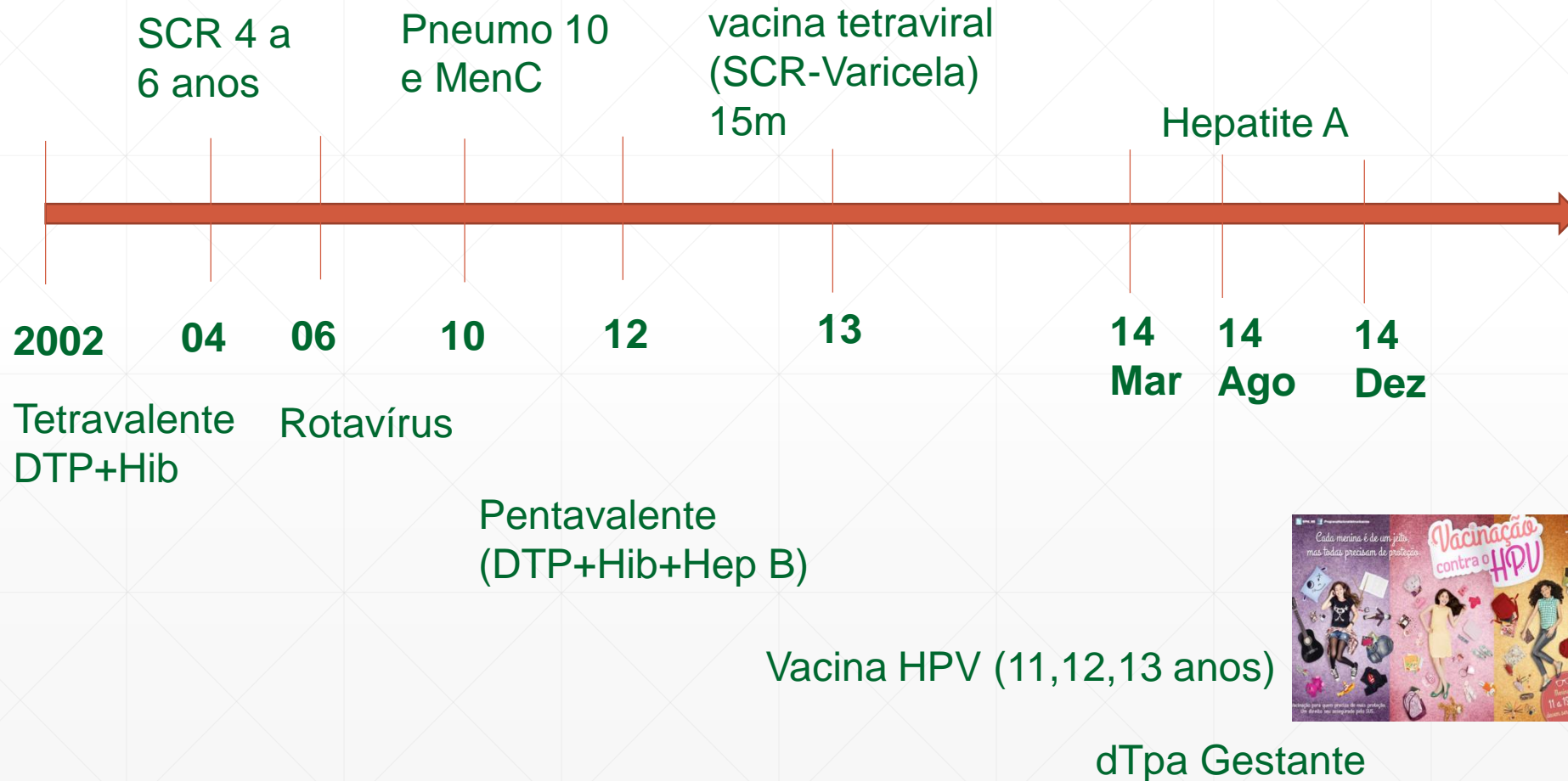
Hib

reforços de vacina poliomielite e DTP aos 5 e 6 anos
de idade e de dT a cada 10 anos

vacina hepatite B passou a fazer parte do calendário
básico e a febre amarela, para áreas de risco

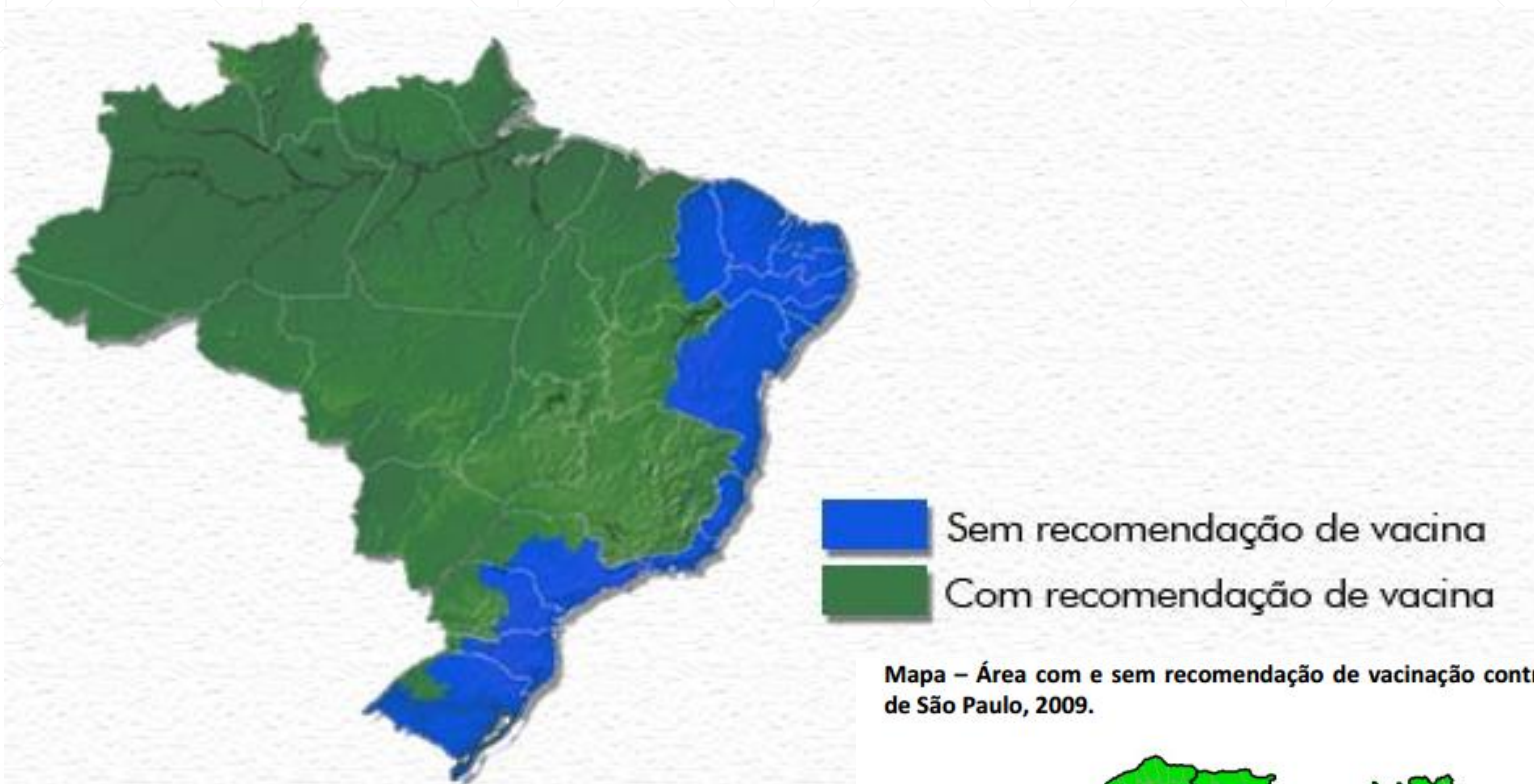
Programa Nacional de Imunização

Mudanças dos calendários vacinais → mudança na situação epidemiológica

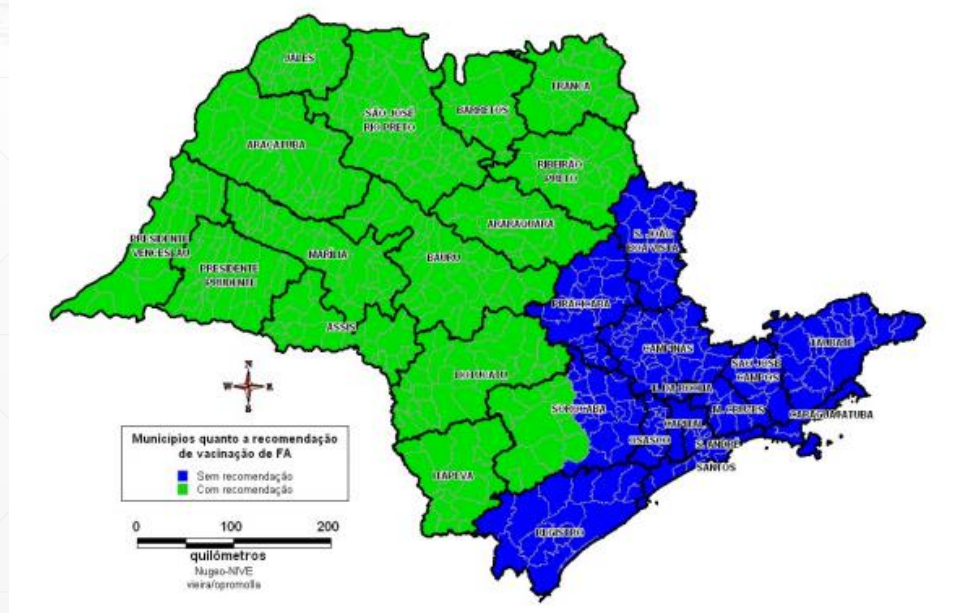


Calendário Básico 2015

Idade	Vacina
Ao nascer	BCG, Hepatite B
2 meses	(DTP-Hib-HB) PENTA, VIP, Rotavírus, Pneumo10
3 meses	MenC
4 meses	(DT-Hib-HB) PENTA, VIP, Rotavírus, Pneumo10
5 meses	MenC
6 meses	(DTP-Hib-HB) PENTA, VOP, Pneumo10
9 meses	Febre amarela
12 meses	Hepatite A, MenC
15 meses	DTP, VOP, Pneumo10, SCR-Varicela (Tetraviral)
5 anos	DTP, VOP
9, 10, 11 anos	HPV (meninas)
15 anos	dT
6m a < 5 anos	Influenza



Mapa – Área com e sem recomendação de vacinação contra febre amarela, Estado de São Paulo, 2009.



Calendário para crianças maiores de 7 anos de idade e adolescente, 2015

Intervalo entre as doses	Vacina	Esquema
Primeira visita	BCG Hepatite B dT Sabin Tríplice viral	dose única primeira dose primeira dose primeira dose primeira dose
2 meses após a primeira visita	Hepatite B dT Sabin Tríplice viral Febre amarela	segunda dose segunda dose segunda dose segunda dose dose inicial
4 meses após a primeira visita	Hepatite B dT Sabin	terceira dose terceira dose terceira dose
a cada 10 anos	dT, febre amarela	

Calendário da gestante 2014

Intervalo entre as doses	Vacina	Esquema
Primeira visita	Hepatite B dT	primeira dose primeira dose
2 meses após a primeira visita	Hepatite B dT	segunda dose segunda dose
6 meses após a primeira visita	Hepatite B dT	terceira dose terceira dose
Puerpério	tríplice viral	
Em qualquer fase da gestação	Influenza	Dose anual

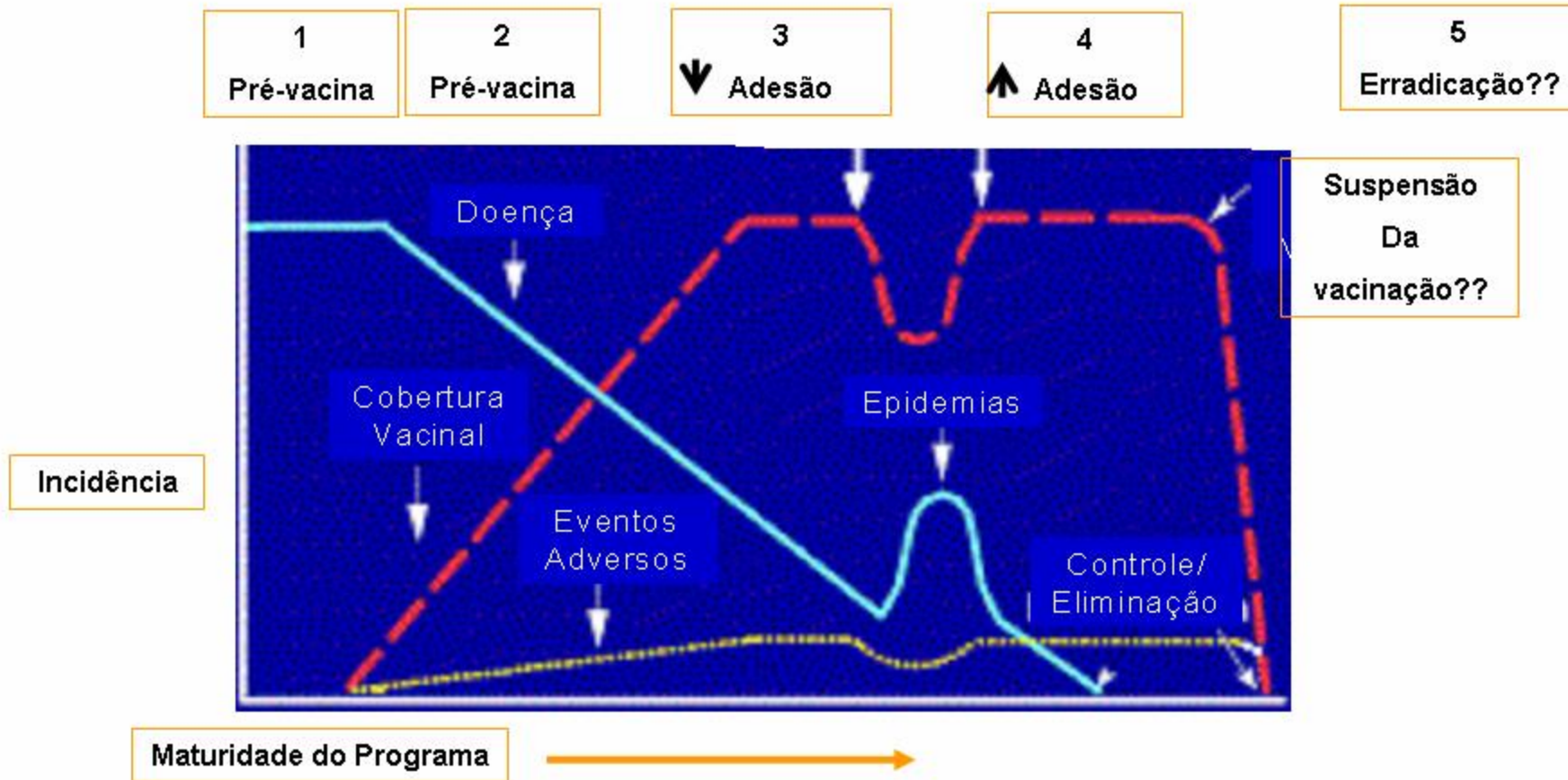
Calendário do adulto entre 20 e 59 anos, 2015

Intervalo entre as doses	Vacina	Esquema
Primeira visita	Hepatite B (até 49 anos) dT Tríplice viral (nascidos a partir 1960) Febre amarela	primeira dose primeira dose dose única dose inicial
2 meses após a primeira visita	Hepatite B dT	segunda dose segunda dose
4-6 meses após a primeira visita	Hepatite B dT	terceira dose terceira dose
A cada 10 anos	dT, febre amarela	dose reforço

Calendário do Idoso, 2015

Intervalo entre as doses	Vacina	Esquema
Primeira visita	dT Febre amarela	primeira dose dose inicial
2 meses após a primeira visita	dT	segunda dose
4-6 meses após a primeira visita	dT	terceira dose
Anualmente	Influenza	
A cada 10 anos	dT, febre amarela	

Evolução de Programas de Imunização e Segurança de vacinas



Principais Características do PNI

- I) É um programa de vacinação “maduro”, todas as doenças incluídas foram controladas ou eliminadas, porém atualmente sofre com a reemergência de várias delas

- II) Complexidade elevada e crescente, não só pela ampliação contínua do número de vacinas de uso universal, mas também pela dimensão da infraestrutura (ex: cadeia de frio) e pela necessidade de articulação (formal ou informal) com um complexo industrial de produção de vacinas

Principais Desafios do PNI

I) É um programa de vacinação “maduro”, todas as doenças incluídas foram controladas ou eliminadas

Principais desafios:

- Manter coberturas homogeneamente elevadas p/ todas as vacinas
- Monitorar a percepção de risco da doença *versus* de EAPV
- Identificar fatores associados a não adesão, inclusive da hesitação
- Mitigar o impacto da pandemia nos serviços de saúde e no desempenho do PNI
- Evitar a reemergência de doenças já controladas/eliminadas

Instrumentos disponíveis

- Registros informatizados de imunizações
- Vigilância de doenças imunopreveníveis
- Vigilância de EAPV



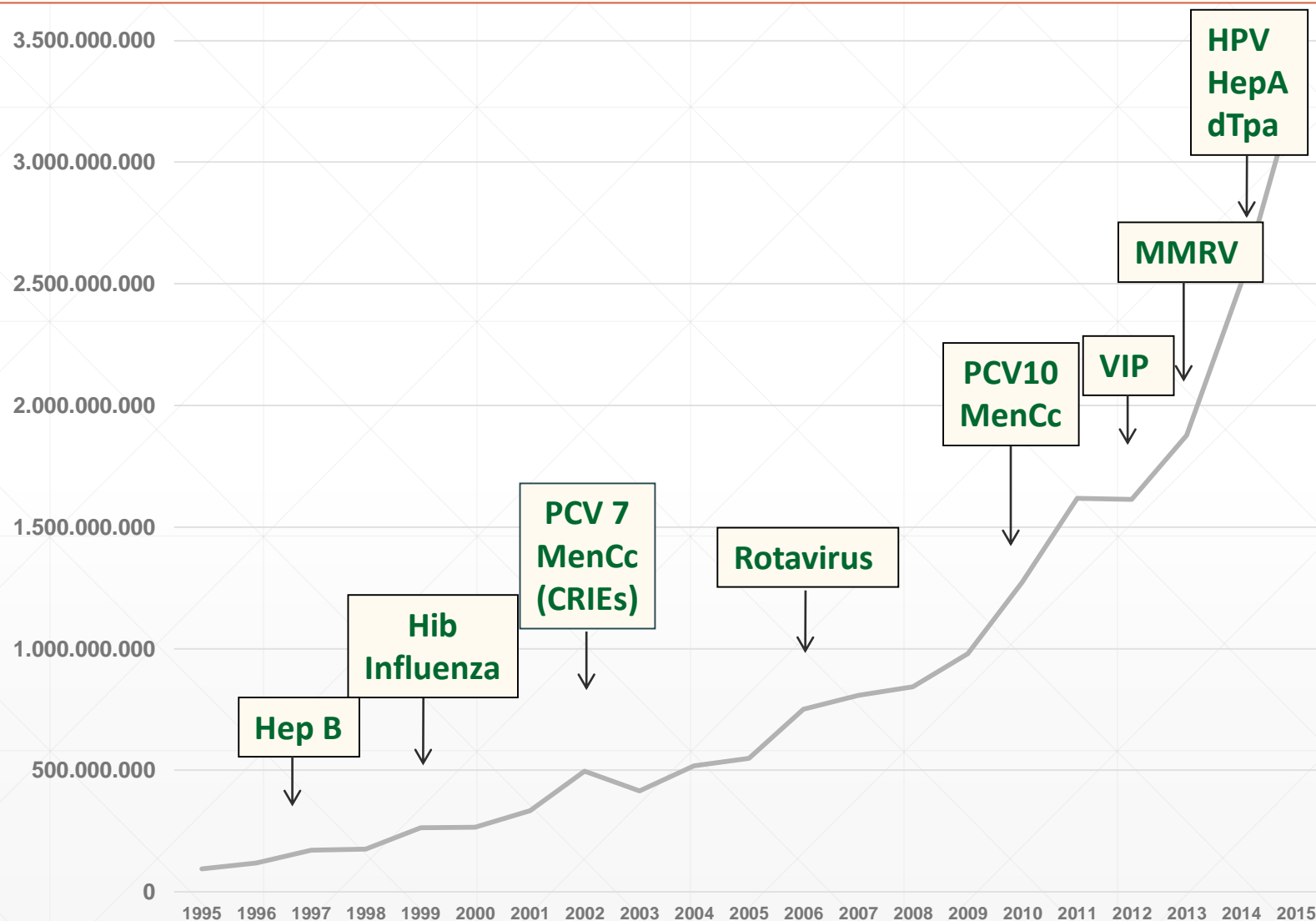
Principais Desafios do PNI

II) Elevada e crescente complexidade, não só pela ampliação contínua das vacinas de uso universal, pelas dimensões da infraestrutura e pela necessidade de articulação formal ou informal com um complexo industrial

Principais desafios:

- Elevação dos seus custos (sustentabilidade)**
- Ampliação da dependência de vacinas importadas e/ou de transferência de tecnologia**
- Utilização mais frequente de vacinas combinadas torna a investigação de EAPV bem mais complexo**

Orçamento do Programa Nacional de Imunizações para compra de imunobiológicos, 1995-2015



Observação: 2010 – Não inclui Vacina Influenza H1N1: aproximadamente R\$ 1,4 milhões



Principais Desafios do PNI

II) Elevada e crescente complexidade, não só pela ampliação contínua das vacinas de uso universal, pelas dimensões da infraestrutura e pela necessidade de articulação formal ou informal com um complexo industrial (continuação)

Principais desafios (continuação):

- **Necessidade de formação de RH para investigação de EAPV de potencial relevância**
- **Identificar o ritmo ideal de introdução de novas vacinas *versus* aplicação de recursos no desenvolvimento de novas gerações de vacinas menos reatogênicas (Ex: febre amarela)**

Instrumentos disponíveis

- **Avaliação de custo/efetividade**
- **Avaliação do impacto da introdução de novas vacinas**
- **Pesquisa científica e inovação tecnológica**
- **Vigilância de EAPV**

Instrumentos disponíveis para garantir a manutenção do bom desempenho do PNI

I - Vigilância epidemiológica de doença imunopreveníveis

Foco:

- Investigação exaustiva de resíduos de fontes de infecção e de suscetíveis e da cadeia de transmissão**
- Análise contínua das características da evolução de agentes etiológicos de doenças controladas por imunização (ex.: fenômeno do “switching” para *Neisserias meningitidis*)**
- Avaliação de Impacto de médio e longo prazo**
- Perda da imunidade da população pela menor exposição aos agentes em função do sucesso do programa**
- Características dos agentes em função de seus diferentes mecanismos de evolução**
- Evolução da gravidade da doença**