

Programa Nacional de Imunização: a política de introdução de novas vacinas

National Immunization Program: the policy for introducing new vaccines

Programa Nacional De Vacunación: la política de introducción de nuevas vacunas

Carla Magda Allan Santos Domingues¹,
Jeanine Rocha Woycicki², Kellen Santos
Rezende³, Cláudio Maierovitch Pessanha
Henriques⁴

Resumo

O **objetivo** deste trabalho foi relatar a implementação do Programa Nacional de Imunizações do SUS e os critérios para a incorporação de novas vacinas.

Metodologia: relato de experiência descritivo sobre a implementação do PNI, o histórico de incorporações de novas vacinas e o Calendário Nacional de Vacinação. **Resultados:** O país apresenta um histórico de avanços na imunização da população brasileira, oferecendo o maior número de vacinas gratuitamente. São considerados critérios epidemiológicos, de eficácia,

segurança e socioeconômicos para a incorporação das vacinas, analisados pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações para posterior submissão à análise da CONITEC. A implementação depende do fornecimento sustentável amparado no fortalecimento do complexo industrial, visando à garantia da produção nacional de insumos com o envolvimento de laboratórios públicos. Os mecanismos adotados são o estímulo da produção nacional e as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. **Conclusões:** As campanhas de vacinação têm alcance nacional, com calendários específicos instituídos. O programa vem empenhando esforços para atingir as metas com qualidade e segurança, consolidando o parque industrial para estabilidade de oferta das vacinas. A política de introdução de novas vacinas permite sua incorporação ao Calendário Nacional de forma sustentável, adequada às necessidades do país, à luz das evidências científicas.

Descritores: Vacinas, imunização, Parcerias para o desenvolvimento produtivo

¹ Mestre em Saúde Pública, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. E-mail: Carla.Domingues@saude.gov.br

² Prestadora de Serviços Técnicos, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. E-mail: jeanine.woycicki@saude.gov.br

³ Farmacêutica, Mestre em Saúde Pública, Coordenadora Geral de Base Química e Biotecnológica no Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. E-mail: kellen.rezende@saude.gov.br

⁴ Médico, Mestre em Medicina Preventiva, Diretor do Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. E-mail: claudio.henriques@saude.gov.br

Abstract

The **objective** of this study was to report on the implementation of the SUS's National Immunization Program (NIP) and the criteria for the incorporation of new vaccines.

Methodology: A descriptive experience report of the NIP, the history of new vaccines that were incorporated and the National Vaccination Schedule.

Results: The country shows a history of advances in vaccinating the Brazilian population, offering the greatest number of free vaccines. To incorporate vaccines, efficacy, safety and socio-economic criteria are analyzed by the Immunization Technical Advisory Committee to therefore be submitted for analysis by CONITEC. Implementation depends on the sustainable supply that is supported by the industrial complex supply, aiming for the national production of inputs that involve public laboratories. The adopted mechanisms are to stimulate national production and partnerships for productive development.

Conclusions: Vaccination campaigns have national reach, with specific instituted schedules. The program has been trying to reach its goals with quality and security, consolidating the industrial park in order to have stability in the vaccine

supply. The policy for introducing new campaigns allows for their incorporation into the National Immunization Schedule in a sustainable manner, suitable to the country's needs, in light of scientific evidence.

Key-words: Vaccines, immunization, Partnerships for Productive Development

Resumen

El **objetivo** de este trabajo fue reportar la implementación del Programa Nacional de Vacunación del SUS y los criterios para la incorporación de nuevas vacunas. **Metodología:** reporte de la experiencia descriptivo de la implementación del PNI, el histórico de incorporaciones de nuevas vacunas y el Calendário Nacional de Vacunación.

Resultados: El país muestra avances en la inmunización de la población brasileña, ofreciendo un mayor número de vacunas gratis. Son considerados los criterios epidemiológicos, de efectividad, seguridad y socio-económicos para la incorporación de las vacunas, analizados por el Comité Técnico Asesor de Vacunaciones para una sumisión posterior al análisis de la CONITEC. La implementación depende de la provisión sostenible apoyado en la provisión del complejo industrial, aspirando a la garantía de

producción nacional de consumos con el involucrimiento de laboratorios públicos. Los mecanismos adoptados son el estímulo de producción nacional y las asociaciones para el Desarrollo Productivo.

Conclusiones: Las campañas de vacunación tienen alcance nacional, con calendarios específicos establecidos. El programa viene intentando alcanzar metas con calidad y seguridad, consolidando el parque industrial para una estabilidad de oferta de las vacunas. La política para la introducción de nuevas vacunas permite su incorporación al Calendario Nacional de forma sostenible, adaptado a las necesidades del país, a la luz de evidencias científicas.

Descriptor: Vacunas, vacunación, Alianzas para el Desarrollo Productivo

Introdução

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Sistema Único de Saúde (SUS), coordenado pelo Ministério da Saúde, de forma compartilhada com as secretarias estaduais e municipais de saúde, é reconhecido, nacional e internacionalmente como uma das mais relevantes intervenções em saúde pública, com registro de grandes

vitórias, como a erradicação da poliomielite, a eliminação da circulação do vírus autóctone da rubéola e o importante impacto na redução de doenças imunopreveníveis, contribuindo para a redução da mortalidade infantil e a melhoria da expectativa de vida da população brasileira¹.

Foi criado em 1973, quando sanitaristas de renome foram chamados pelo Ministério da Saúde para estruturar o PNI, a partir do legado deixado pela Campanha de Erradicação da Varíola (CME), única doença erradicada no mundo, e que propiciou o arcabouço técnico e científico para superar novos desafios². As três esferas de governo mantêm discussão permanente sobre normas, metas e resultados do PNI, cujas ações se materializam em uma rede descentralizada, hierarquizada e integrada de serviços de saúde, desenhada para garantir o acesso à vacinação em todas as localidades, mesmo as mais remotas, contribuindo assim para a redução das desigualdades regionais e sociais.

Também merecem destaque a criação da Central de Medicamentos, a CEME, em 1971 e as recomendações do Plano Decenal de Saúde para as Américas, aprovado na III Reunião de Ministros da Saúde, em 1972, que

ênfatiou a necessidade da coordenação de esforços para controlar as doenças evitáveis por imunização na Região¹. Nascia, portanto, com uma base bem definida: priorização, normatização, sistematização, gestão e sustentabilidade.

A CEME foi a primeira estrutura responsável pela organização centralizada de um sistema de produção nacional e suprimento de medicamentos e vacinas, o que daria condições para a ampliação da oferta desses produtos para todos os municípios brasileiros para o fortalecimento das ações de imunização no país. Até então, as vacinas do calendário da criança, como BCG, tríplice bacteriana (difteria, tétano e coqueluche - DTP), e sarampo eram adquiridas pelos estados, de acordo com a sua capacidade financeira e operacional, ficando sob responsabilidade nacional a aquisição dos insumos como varíola e febre amarela, que tinham programas de controle sob a gestão do Ministério da Saúde.

A Lei 6259, de 30/10/1975³ e o Decreto 78231, de 30/12/1976⁴, organizaram a política nacional de vacinação da população brasileira, visando o controle, a eliminação e a erradicação de doenças imunopreveníveis no país.

O objetivo deste trabalho é relatar a implementação de sucesso do PNI e os critérios considerados na incorporação de novas vacinas, proporcionando ao Brasil oferece-las gratuitamente e de forma sustentável para a população brasileira. Por meio de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), fortaleceu-se o complexo industrial nacional na área das vacinas gerando autossuficiência da produção desses insumos estratégicos para o SUS e sustentabilidade para o PNI.

Metodologia

Trata-se de um relato de experiência descritivo sobre a implementação do Programa Nacional de Imunização (PNI), o histórico de incorporações de novas vacinas no SUS e o Calendário Nacional de Vacinação do PNI. Foi realizado levantamento bibliográfico de documentos que relatam a história do PNI, desde a sua criação no ano de 1973.

Resultados e discussões

O primeiro calendário nacional de vacinação foi lançado em 1977 e mantido na década de 1980, incluindo apenas quatro vacinas obrigatórias para

crianças de idade menor que um ano de idade (Portaria nº 452/1977)⁵, conforme

de cobertura vacinais ficavam em torno dos 40%.

Quadro 1. Nesse período, os percentuais

Quadro 1 - Primeiro Calendário Nacional de Vacinação do PNI, Brasil, 1977 – 1989

Ano	Vacina	População Alvo
1977-1989	Bacilo Calmette Guerin (BCG)	Primeiro mês
	Vacina oral poliomielite (VOP)	2, 4 e 6 meses
		Reforço aos 15 meses e 4 anos
	Difteria, Tétano e Coqueluche (DTP)	2, 4 e 6 meses
		Reforço aos 15 meses
	Vacina contra sarampo	9 meses

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS

Várias iniciativas foram implementadas, destacando-se: a extensão da vacinação a todos os municípios brasileiros; a criação de mecanismos para assegurar o suprimento gratuito de imunobiológicos e estratégias de mobilização social que resultaram em substancial elevação das coberturas. Os dias nacionais, com vacinação contra a poliomielite em massa, em um único dia⁶, produziram impacto imediato, com drástica redução da incidência, fruto da articulação estreita entre a vacinação e a vigilância epidemiológica, estabelecida no Plano de Erradicação da Poliomielite⁷.

A exigência de maior rigor nas especificações e no controle de soros e

vacinas utilizados no país se concretiza por meio da criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS, em 1981.

Apesar do esforço para manter o fornecimento dos insumos oferecidos pelo PNI, produtores privados consideravam o mercado de vacinas limitado, em função do baixo valor agregado quando comparado a outros segmentos do setor tradicionalmente lucrativos⁸, tem início uma grande crise de suprimentos de imunobiológicos, resultado do fechamento da Sintex do Brasil, empresa de capital estrangeiro, que atendia à demanda de soros e da vacina DTP, entre outros produtos. Nesse contexto, é instituído, em 1985, o

Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos – PASNI, para coordenar a ação dos produtores nacionais, estimulando os investimentos e a melhoria da qualidade da produção, envolvendo os seguintes laboratórios nacionais: Instituto Butantan (SP); Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos e Instituto Vital Brazil – IVB (RJ);

Instituto de Tecnologia do Paraná – TECPAR; e Fundação Ezequiel Dias – FUNED (MG) ⁹.

Nas décadas de 1990 e 2000, houve importante expansão das vacinas incluídas no calendário nacional de vacinação, ampliado para adolescentes, adultos e idosos (Quadro 2).

Quadro 2- Calendário Nacional de Vacinação do PNI, Brasil, 1989-1999.

Ano	Vacina	População Alvo	Comentários
1989	Vacina hepatite B		Disponível apenas para 13 municípios Amazônia Ocidental
	2ª dose da vacina contra sarampo	15 meses de idade	--
1992	Vacina tríplice viral	1 ano de idade	campanhas de vacinação (1 a 11 anos de idade)
1994	Febre amarela	População da área endêmica	PNI assume a vacinação contra a febre amarela
1996	Vacina hepatite B	< 1 ano idade	
	<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)	< 1 ano idade	--
1999	Influenza sazonal em idosos	a partir de 65 anos	Ampliada faixa em 2000 (60 anos)

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS

Nos últimos anos, houve uma rápida incorporação de novas vacinas no calendário de imunizações do PNI: vacina oral contra rotavírus humano (2006)¹⁰, vacina pneumocócica 10-valente (2010)¹¹, vacina meningocócica C (conjugada) (2010)¹² vacina pentavalente - vacina adsorvida contra difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B

(recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada)(2012)¹³, vacina poliomielite inativada (2012)¹⁴, vacina tetra viral (sarampo, rubéola, caxumba e varicela)(2013) ¹⁵, vacina HPV¹⁶, vacina Hepatite A¹⁷, vacina dTpa (difteria, tétano e *pertussis* acelular)(2014) ¹⁸. No ano de 2010, também foi realizada a estratégia de

vacinação para a influenza A H1N1(2009) para as populações de maior risco de adquirir a doença, ter complicações e óbito¹⁹, quando foram vacinados 98 milhões de brasileiros²⁰. A partir desse ano, o público alvo da campanha nacional de vacinação contra gripe foi ampliado incluindo gestantes,

puérperas, trabalhadores de saúde, indígenas, população privada de liberdade e crianças de 6 meses a 2 anos de idade incompletos²¹ (ampliada, em 2014, para menores de 5 anos de idade²² (Quadro 3), além de pessoas com várias doenças.

Quadro 3 - Calendário Nacional de Vacinação do Programa Nacional de Imunizações, Brasil, 2003-2015

Ano	Vacina	População alvo	Comentários
2003	vacina tríplice viral	1 ano de idade	Exclusão vacina monovalente
	vacina tetra (DTP+Hib)	< 1 ano idade	Substituição da tríplice bacteriana (DTP) e monovalente (Hib)
		4 a 6 anos de idade	2ª dose da vacina
		Adolescentes não vacinado até 19 anos	duas doses
	vacina tríplice viral	Adulto não vacinado 20 a 39 anos (homens) 20 a 49 anos (mulheres)	1 dose
2006	vacina oral rotavírus humano	< 1ano de idade	1m15 dias (D1) e 5m15 (D2)
2010	Vacina pneumocócica conjugada 10 valente	< 1 ano idade	--
	Vacina meningocócica C conjugada	< 1 ano idade	--
2011	Vacina hepatite B	20 a 24 anos	--
	Vacina influenza sazonal	Crianças 6 meses a 2 anos; gestantes; trabalhadores de saúde; indígenas	--
	Vacina hepatite B	25 a 29 anos	--
2012	Vacina inativada poliomielite (VIP)	< 1 ano idade	Esquema sequencial VIP/VOP
	Vacina penta (DTP/Hib/Hep B)	< 1 ano idade	Substituiu a tetravalente
2013	Vacina hepatite B	30 a 49 anos	--
	Tríplice viral	até 49 anos de idade	--
	Vacina influenza sazonal	Puérperas	--
	Tetraviral (Sarampo, rubéola, caxumba, varicela)	15 meses de idade	Em substituição 2ª dose de tríplice viral

	Vacina oral rotavírus humano	< 1ano de idade	1m15 dias (D1) 2ª dose ate 7m29d (maior oportunidade de vacinação)
2014	Hepatite A	1 ano de idade	--
	DTpa	Gestantes	--
	HPV	11 a 13 anos	--
	vacina influenza sazonal	Crianças 2 a 5 anos	--
2015	HPV	9 a 11 anos	--

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS

Atualmente, o Brasil é um dos países que oferece o maior número de vacinas de forma gratuita, com calendário definido para todas as faixas etárias, sendo 15 vacinas para crianças, 5 para adolescentes e 5 para os adultos e idosos (Quadro 4). Ainda há um calendário diferente para a população

indígena e para grupos com condições especiais, com vacinas sendo ofertadas nos Centros de Imunobiológicos Especiais - CRIES. No total, o PNI adquire 43 imunobiológicos (entre vacinas, soros e imunoglobulinas). Anualmente são adquiridas cerca de 300 milhões de doses.

Quadro 4 - Calendário Nacional de Vacinação

<u>Criança</u>	<u>Adolescente e Adulto</u>
1. BCG – ID 2. Hepatite B (mantida dose ao nascer) 3. <u>Penta (DTP/Hib/Hep B)</u> 4. <u>VIP (Vacina Inativada Poliomielite)*</u> 5. VOP (vacina oral contra pólio)* 6. VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) 7. Vacina Pneumocócica 10 valente 8. Vacina febre amarela 9. Tríplice viral (Sarampo, rubéola, caxumba) 10. DTP (tríplice bacteriana) 11. Vacina meningocócica conjugada tipo C 12. <u>Influenza (campanha anual)</u> 13. <u>Tetraviral</u> (Sarampo, rubéola, caxumba, varicela) 14. Hepatite A 15. HPV	1. Hepatite B 2. dT (Dupla tipo adulto) 3. Febre amarela 4. Tríplice viral 5. HPV 6. dTpa (gestantes) <u>Idoso</u> 1. Influenza (1 dose anual) 2. Pneumococo 1 dose e reforço único 5 anos depois da 1ª dose (acamados, asilados...)
* Vacinas poliomielite esquema sequencial (VIP e VOP). 1ª e 2ª doses (VIP), 3ª dose e reforço (VOP)	

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS

Critérios para introdução de uma nova vacina no PNI

A necessidade de ampliação do calendário, sem perder de vista a estabilidade e a sustentabilidade do programa, levou o Ministério da Saúde a adotar critérios para introdução de novas vacinas no PNI, garantindo a universalidade do acesso em todo o país.

1) Critérios epidemiológicos:

O primeiro passo é a análise do perfil epidemiológico de uma determinada doença no país, sua transcendência, ou seja, a gravidade, as taxas de prevalência ou incidência da doença, o seu impacto sobre a morbimortalidade dos diversos segmentos populacionais e a dinâmica da doença.

2) Eficácia e segurança da vacina:

No momento de registro de uma vacina pelo órgão regulatório do país (a Agência Nacional de Vigilância Sanitária), são avaliados dados de segurança e eficácia para prevenção da doença. Estes dados são obtidos em

estudos controlados, realizados em condições próximas das ideais. As vacinas são aplicadas em pessoas saudáveis, em populações cujas características dependem do desenho dos estudos específicos. Esses estudos, necessários para a autorização do uso da vacina no país, não são suficientes para indicar a inclusão da vacina no PNI.

A eficácia e o risco de eventos adversos podem variar dependendo da idade, do estado nutricional, da presença de infecções e de outros fatores. Assim, o desempenho de algumas vacinas pode ser diferente e depender das características e condições de saúde de determinada população. Para se estimar segurança e eficácia da vacina no país onde é proposta sua introdução, deve ser realizada uma cuidadosa avaliação da adequação dos estudos conforme as peculiaridades daquela população.

Eficácia refere-se à proteção conferida pela vacina, quando aplicada em condições ideais, esse nível de imunidade pode não ser alcançado quando administrada na população alvo. Numa situação de “mundo real”, ou seja, na prática diária dos programas - quando a vacina é aplicada em uma população de perfil epidemiológico

diferente daquela dos estudos, os esquemas podem ser incompletos ou em idades diferentes das recomendadas, ocorrem problemas de logística, como dificuldade de acesso, indisponibilidade de insumos fornecidos rotineiramente, cadeia de frio inadequada, entre outros, a avaliação de desempenho é chamada efetividade. Estudos de efetividade avaliam os resultados das ações implantadas e os reais benefícios obtidos por uma intervenção. Na maioria dos casos, a efetividade não atinge a eficácia da vacina verificada nos primeiros estudos. O programa de imunização deve monitorar a efetividade, como parte das atividades de vigilância pós-comercialização, ao lado da vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV).

Calculada a efetividade esperada com a introdução de uma nova vacina, são realizados estudos e modelagens estatísticas para projetar o impacto de sua adoção em diferentes cenários e esquemas de administração. Essas avaliações devem estimar o número de casos evitados da doença, com todas as consequências, como reduções de mortes, incapacidade e sequelas.

A segurança de uma nova vacina é avaliada nos ensaios clínicos que antecedem o registro. No entanto, estes

ensaios nem sempre têm poder amostral para detectar os eventos adversos raros. Os maiores estudos são realizados com dezenas de milhares de pessoas, mas a vacina será aplicada em milhões, o que reforça a importância da vigilância pós-comercialização para estabelecer mais precisamente o perfil de segurança. Também é importante conhecer a possibilidade de interferência sobre a segurança e a eficácia de outras vacinas que são dadas ao mesmo tempo.

A relação risco-benefício pode variar entre os países. Nos países de índice de desenvolvimento humano - IDH mais baixo, onde taxas de morbidade e mortalidade das doenças evitáveis são altas, os benefícios esperados da vacinação, em geral, superam mais amplamente o risco de eventos adversos²³ do que nos países de IDH mais elevado.

3) Critérios socioeconômicos

Diferentemente das vacinas que foram introduzidas nos primeiros calendários, que tinham custos muito baixos, as vacinas de nova geração passaram a ter um valor muito elevado, decorrente da grande intensidade tecnológica. Portanto, para definir se uma nova vacina deve ser incorporada

ao PNI há que levar em conta não somente o impacto na morbimortalidade da doença, mas a relação entre os custos da vacina, os benefícios à saúde e custos relacionados a esta doença que podem ser reduzidos (tratamento, hospitalização, incapacidade, dias de trabalho/estudo perdido do paciente e ou de seus familiares, impacto na expectativa de vida). Os estudos de custo efetividade comparam essas variáveis e relacionam custos da intervenção, custos economizados e impacto na saúde.

Para a tomada de decisão sobre a adoção de uma nova vacina, é importante que se possa comparar a relação entre custos e efetividade das diferentes possibilidades de intervenção, inclusive as que já são utilizadas pelos serviços de saúde.

Desde 2008, a partir da introdução da vacina rotavírus²⁵, todas as vacinas incluídas no PNI, foram precedidas deste tipo de estudo: pneumocócica 10 valente²⁶, meningocócica C²⁷, e varicela²⁸, hepatite A²⁹, dTpa para gestantes³⁰ e HPV³¹. Essa abordagem subsidia a decisão sobre a incorporação de uma nova vacina, sobre o esquema mais vantajoso e também sobre a escala de prioridade.

4) **Análise das Comissões**

A decisão sobre a introdução de novas vacinas é subsidiada pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações - CTAI (Portaria Ministerial nº 232 de 25/11/2012)³². Instituído desde 1991, é um grupo que apoia a Secretaria de Vigilância em Saúde em aspectos técnicos e científicos referentes às ações de imunização. O Comitê é integrado por representantes de várias instituições ou organizações reconhecidas nacional e internacionalmente por sua atuação em áreas que se vinculam direta ou indiretamente às imunizações, tais como: Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm; Sociedade Brasileira de Infectologia; Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP; Sociedade Brasileira de Imunologia; Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo; Organização Pan-Americana da Saúde – Opas; Associação Brasileira de Saúde Coletiva – Abrasco; Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – SBMT; Conselho Federal de Enfermagem – Cofen; Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde – Conasems, além de especialistas que são membros ou

convidados a colaborar em temas específicos.

Como exemplos de temáticas abordadas pelo CTAI, nos anos 2012/2014, podem ser destacados: (i) esquema vacinal hepatite A; (ii) esquema vacinal dTpa para gestantes; (iii) calendário de vacinação para portadores de HIV; (iv) avaliação das coberturas vacinais; (v) necessidade da inclusão da dose de reforço da vacina meningocócica C conjugada na adolescência; (vi) efetividade da vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) em crianças no Brasil; (vii) vacinação contra a febre amarela simultaneamente com a tríplice viral; (viii) vacinação contra HPV em grupos especiais; (ix) vacina contra a dengue; e (x) situação epidemiológica do sarampo no Brasil e recomendações do Comitê Internacional para verificação da eliminação do sarampo, rubéola e síndrome da rubéola congênita.

Com base nas discussões realizadas pelo CTAI, a Secretaria de Vigilância em Saúde pode posicionar-se com maior segurança para apresentar propostas de incorporação, exclusão ou modificação de esquema de vacinas à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), nos

termos definidos pela Lei nº 12.401/2011³³

5) Tecnológicos:

Realizadas as avaliações técnicas e econômicas, a introdução de novas vacinas depende também de um diagnóstico sobre a estabilidade de seu fornecimento de forma sustentável. A quantidade de vacinas necessária para a população brasileira, em muitos casos, exige que laboratórios produtores ampliem suas capacidades refaçam suas programações. A sustentabilidade do PNI está amparada na política de fortalecimento do complexo industrial da saúde, que visa garantir autossuficiência da produção nacional dos principais insumos estratégicos, em especial com o envolvimento dos laboratórios públicos. A manutenção de altas coberturas vacinais em todos os municípios brasileiros não pode ser ameaçada por desabastecimento de produtos e nem depender das leis de mercado.

Dois principais mecanismos têm sido adotados para o estímulo da produção nacional: o estímulo ao desenvolvimento interno de tecnologias e produtos e a busca de parcerias entre laboratórios públicos e laboratórios

privados, visando a transferência de tecnologia para os laboratórios públicos, por meio das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Esta ação tem permitido que os principais insumos estratégicos sejam produzidos por laboratórios públicos. Atualmente, 96% das vacinas ofertadas no PNI, são produzidas no país.

As PDP envolvem a cooperação entre instituições públicas ou entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção,

capacitação produtiva e tecnológica do país para atendimento às demandas do SUS por produtos estratégicos.

A introdução de novas vacinas favorece a política de investimentos financeiros nos laboratórios públicos do país, fortalecendo o mercado interno e o papel estratégico da produção nacional, o que também favorece a balança comercial do país. Este processo é complexo e envolve atores sociais de vários setores, além do Ministério da Saúde, conforme as parcerias firmadas no país, Quadro 5.

Quadro 5 - Parcerias estabelecidas entre os laboratórios públicos e privados para transferência de tecnologia de produção de vacinas no país, segundo ano do acordo estabelecido.

Vacina	Laboratório Público	Laboratório Privado	Ano do acordo
Poliomielite Oral	Bio Manguinhos	GSK	1984
Influenza	Butantan	Sanofi	1999
Hib	Bio Manguinhos	GSK	1998
Tríplice viral	Bio Manguinhos	GSK	2003
Rotavírus	Bio Manguinhos	GSK	2007
Pneumocócica 10 valente	Bio Manguinhos	GSK	2009
Meningocócica C	Funed	Novartis	2010
IPV	Bio Manguinhos	Sanofi	2011
Tetra Viral	Bio Manguinhos	GSK	2012
HPV	Butantan	Merck	2014
dTpa	Butantan	GSK	2015
Hepatite A	Butantan	Merck	2015

Fonte:CGPNI/SVS/MS

O principal marco regulatório das PDP é a Portaria GM/MS nº 2.531, de 12 de novembro de 2014, que redefiniu as diretrizes e os critérios para a elaboração da lista de produtos estratégicos para o SUS e a realização das PDP e disciplinou os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP, monitoramento e avaliação.

Atualmente estão vigentes 89 PDP de produção e nove de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I).

Das 89 PDP de produção mencionadas, 62 encontram-se na fase de projeto (fase II), que contempla a implementação da proposta aprovada e do Termo de Compromisso firmado entre a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde e a instituição pública. Outras 27 estão na fase de PDP (fase III) propriamente dita, quando tem início a execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o Ministério da Saúde e a instituição pública.

Atualmente, participam das PDP 19 instituições públicas e 50 entidades privadas (26 nacionais e 24 com capital estrangeiro em sua constituição) produtoras de insumos farmoquímicos, medicamentos, vacinas ou produtos para a saúde, que se relacionam em um ou mais projetos de desenvolvimento e transferência de tecnologia.

Considerando as parcerias que já evoluíram nos processos de transferência de tecnologia e já cumprem os critérios para fornecimento do produto ao Ministério da Saúde no âmbito das PDP, foi constatada uma economia em compras públicas, no período de 2011 a 2014, de cerca de R\$ 2,3 bilhões e estima-se uma economia de R\$ 4,7 bilhões ao final destes projetos.

O estabelecimento das parcerias também se apoia na Lei de Inovação Tecnológica - Lei nº 10.973/2004, em especial os artigos 19, 20, 24, 25, que inclui o inciso XXV e XXXI no art. 24 da Lei nº 8.666/1993 e; o art. 27, inciso IV, desse mesmo diploma, que permite o tratamento preferencial na aquisição de bens e serviços pelo poder público às empresas

que invistam em pesquisa e desenvolvimento de tecnologia no País.

O modelo básico de PDP iniciado em 2009 com produtos de base química e biotecnológica envolve a participação de três atores: uma instituição pública receptora da tecnologia, uma entidade privada detentora da tecnologia (nacional ou

internacional) e um laboratório nacional produtor do insumo farmacêutico ativo (IFA). Houve variações neste modelo básico desde que se atendessem ao critério de transferência de tecnologias para o ente público, entre outros firmados pela Portaria GM/MS nº 2.531, de 12 de novembro de 2014 (Figura 1).



Figura 1. Modelo básico de conformação de uma PDP. (Fonte: REZENDE, 2013)

Figura 1- modelo básico de conformação de uma pdp. (fonte: rezende, 2013)

As propostas de projeto de PDP recebidas pelo Ministério da Saúde são analisadas por Comissões Técnicas de Avaliação (CTA) e pelo Comitê

Deliberativo (CD). Essas instâncias possuem composição interministerial (Ministério da Saúde, Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio

Exterior e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação) e no caso das CTA também fazem parte integrantes do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), FINEP – Inovação e Pesquisa e ANVISA.

Assim, ao longo de no máximo dez anos de sua implantação, as PDP têm contribuído para agregar valor e competência na produção dos medicamentos e produtos para a saúde fornecidos ao Ministério da Saúde. As ações empenhadas estão em consonância com a política implementada pelo governo para a modernização do parque industrial, contribuindo para a redução da dependência do País frente às variações do mercado internacional.

Na impossibilidade de aquisição de imunobiológicos pelos produtores nacionais, busca-se a aquisição desses insumos pelo Fundo Rotatório da Organização Panamericana da Saúde (OPAS). No ano de 2000, a pedido dos Estados Membros, a OPAS criou o Fundo Rotatório Regional para Provisões Estratégicas de Saúde Pública. Essa iniciativa teve o objetivo de facilitar as compras de medicamentos e insumos estratégicos, apoiando os países na melhoria do

acesso aos insumos e na obtenção de preços mais baixos³⁵

Além disso, o Fundo Rotatório simplificou os processos de compras de medicamentos e insumos estratégicos de fornecedores pré-qualificados pela OPAS/OMS. A estratégia vem garantindo maior poder de negociação no mercado com compras individualizadas para cada país. A OPAS, por esse mecanismo, oferece apoio técnico aos países no planejamento das aquisições, na distribuição e na previsão da demanda futura de produtos, obtendo melhor disponibilidade e acesso aos produtos³⁵.

6) Garantia do financiamento

Os recursos alocados às ações de imunização são assegurados no Plano Plurianual, que “Dispõe sobre as diretrizes para a elaboração e execução da Lei Orçamentária de cada ano e dá outras providências” e todas as despesas devem constar na prévia dotação orçamentária, com previsão dos custos para atender a demanda do PNI.

Para a introdução de novas vacinas há necessidade de recursos adicionais, que devem ser previstos na Proposta Orçamentária enviada ao Congresso Nacional, além da

necessidade de aporte de recurso nas esferas estaduais e municipais para garantir o pagamento de recursos humanos, a logística de armazenamento e distribuição do insumo e aquisição de seringas e agulhas. Depois de aprovada esta ampliação do orçamento, há a garantia de alocação de recursos anualmente por meio da Lei 12.919 de 24/12/2013³⁶ como ação obrigatória, que não permite contingenciamento desta ação.

Os recursos orçamentários executados no PNI/Brasil, demonstrados no gráfico abaixo, apontam para um crescimento regular no período 1995 a 2015, quando os gastos passaram de 190 milhões para 3,3 bilhões de reais, pelo aumento da população alvo a ser vacinada, mas também em função do alto valor agregado nas novas vacinas introduzidas no PNI, conforme figura 2.

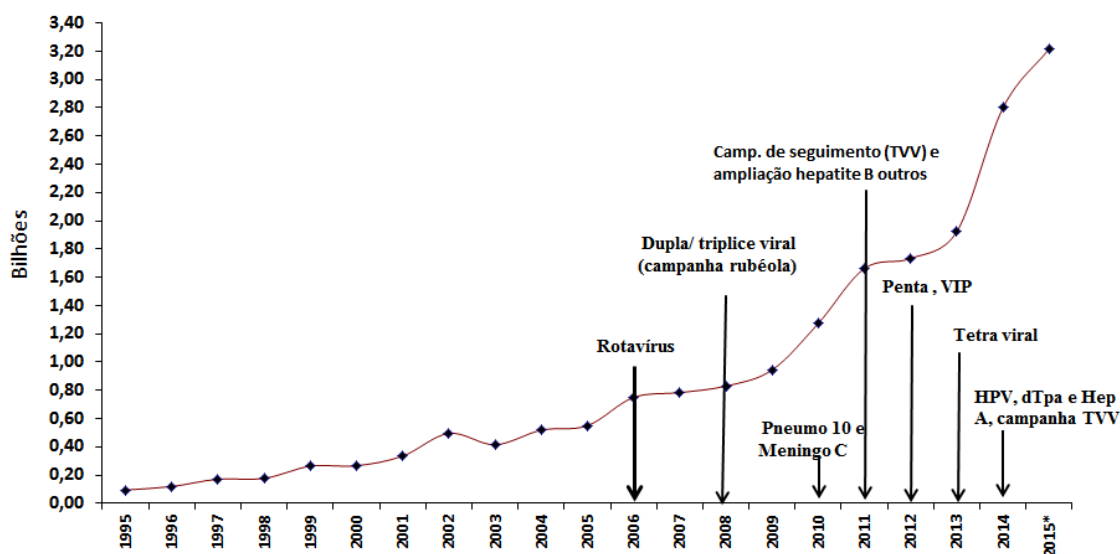


Figura 2 - Investimento do Programa Nacional de Imunizações com a aquisição de imunobiológicos, Brasil, 1995 a 2015*

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS atualizados em 13/05/2015, não incluído aquisição da vacina influenza A (H1N1) em 2010: cerca de 1,4 bilhões. Dados provisórios para 2015*

7) Execução das ações de vacinação:

Para a inclusão de uma nova vacina no calendário vacinal deve-se considerar a capacidade de

armazenamento deste insumo nas redes de frio das três esferas de governo.

Os imunobiológicos são produtos termolábeis, ou seja, são produtos que podem se alterar quando expostos a variações da temperatura, sendo indispensável mantê-los em condições capazes de preservar as características de produção até o momento da aplicação, de modo a garantir a proteção preconizada.

Para tanto, é fundamental uma rede de frio estruturada desde o laboratório produtor até a sala de vacinação. O PNI mantém a Central Nacional de Armazenagem e Distribuição de Insumos – CENADI, receptora de todos os produtos adquiridos pelo Programa no mercado nacional e internacional, distribuindo-os às unidades federadas, onde são armazenados em centrais estaduais, para redistribuição a centrais regionais e/ou municipais e daí, para a rede de serviços/salas de vacinação.

O MS vem investido na reestruturação desta rede como uma ação prioritária, cara e complexa. Em 2011, o MS realizou um diagnóstico da rede estadual, das capitais e de 307 regionais. Este diagnóstico permitiu o planejamento investimentos para a inclusão de novas vacinas em um curto prazo de tempo. No período de 2012 a

2014 houve um investimento da ordem de 100 milhões de reais, conforme Portaria Ministerial nº 2.992 de 26/12/2012³⁷, Portaria Ministerial nº 3.301 de 26/12/2013³⁸ e Portaria Ministerial nº 1.429, de 03/07/2014³⁹.

8) Capacidade das equipes de vacinação:

Manter altas coberturas vacinais, com um grande elenco de vacinas atualmente existente no calendário nacional de vacinação é um desafio para o PNI. A cada inclusão, os profissionais precisam ser capacitados e deve-se analisar a quantidade de profissionais disponíveis para realizar as ações de imunização, sendo necessário muitas vezes o incremento de recursos humanos. Erros programáticos no ato da vacinação podem acontecer se as equipes não forem devidamente capacitadas.

Existem cerca de 30 mil salas de vacinação em todo país. Diante da capilaridade do PNI e da necessidade de constante atualização dos profissionais que atuam na área, tem-se investido nas capacitações à distância. Alguns exemplos: curso de aperfeiçoamento de instrutores/multiplicadores em sala de vacina (ISC/UFBA) com a qualificação de aproximadamente 500 profissionais

da área de enfermagem; curso de formação sobre a infecção pelo papilomavirus humano (HPV) e a implantação da vacina no Brasil, realizado em parceria com o PROVAB e a UNASUS. Estão em fase de contratação mais três novos cursos à distância com a Universidade Federal de Goiás (Sistema de Informação e Rede de Frio) e Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIM (Sala de Vacina).

Considerações finais

As estratégias de vacinação de rotina aliada a campanhas têm ampliado a oferta de vacinas e demonstrado alcance nacional, não somente do ponto de vista territorial, mas, sobretudo, populacional, alcançando as populações alvo conforme os calendários de vacinação do país⁴⁰.

Têm sido instituídos calendários diferenciados de vacinação para crianças, adolescentes, adultos e idosos. O Programa vem empenhando esforços para atingir as metas previstas e vacinar os brasileiros com qualidade e segurança, mesmo nas localidades de difícil acesso. Para a garantia da estabilidade de oferta de vacinas, a consolidação do parque industrial da saúde na área de imunobiológicos tem sido fundamental.

No Brasil, o impacto comprovado do programa de vacinação e sua contribuição para a redução das doenças imunopreveníveis colocaram as metas de imunização como prioridade nas políticas públicas de saúde, sendo necessária a realização contínua de estudos epidemiológicos sobre o impacto das doenças, bem documentados para cada doença e para cada nova vacina introduzida no calendário. Para isso, tem-se investido em pesquisas, como: Diminuição na mortalidade e nas hospitalizações por diarreias no SUS após introdução da vacina oral contra rotavírus no Brasil ⁴¹; Evidências preliminares de impacto da vacina Influenza A (H1N1) e anti-pneumocócica conjugada (PCV-10) nas internações por pneumonia nos hospitais da rede do SUS – Brasil, no período de 2005 a 2010⁴²; Avaliação da efetividade da vacina anti-pneumocócica 10-valente na prevenção de doença pneumocócica invasiva⁴³; Efeito da vacina anti-pneumocócica 10-valente nas pneumonias entre crianças no Brasil ⁴⁴.

Diante deste contexto, a política de introdução de novas vacinas tem sido estruturante para garantir atuação eficiente, permitindo assim que novas vacinas possam ser incorporadas ao Calendário Nacional de Vacinação de

forma sustentável, adequada às necessidades do país e sempre à luz das evidências científicas.

organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2012: uma análise da situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. – 1. ed. rev. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 236 p.: il.
3. Brasil. Congresso Nacional. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações. Consultada em 25 de junho de 2012. Disponível no endereço <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lei6259.pdf>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 78.231 de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a
5. Brasil. Programa Nacional de Imunizações: PNI 25 anos - Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 1998. 88 p. il.1. Imunização. I. Ministério da Saúde. II. Fundação Nacional de Saúde. III. Centro Nacional de Epidemiologia. IV. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. V. Programa Nacional de Imunizações.
6. Brasil. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Departamento de Operações. Coordenação de Imunizações e Autossuficiência em Imunobiológicos. Programa Nacional de Imunizações – PNI/25 anos. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
7. Rocha CMV. Comunicação social e vacinação (Depoimento). *Hist Ciênc Saúde - Manguinhos* [serial online] 2003 [cited jan 19, 2012]; 10(suppl 2):619-53. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a17v10s2.pdf>.
8. Risi Jr JB. A produção de vacinas é estratégica para o Brasil. *Hist Ciênc Saúde - Manguinhos* [serial online] 2003 [cited jan 15, 2013]; 10 (suppl 2):771-83. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a15v10s2.pdf>.
9. Gadelha C, Azevedo N. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. *Hist Ciênc*

- Saúde - Manguinhos [serial online] 2003 [cited dec 12, 2012]; 10(suppl 2):697-724. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a12v10s2.pdf>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico Doença Diarréica por Rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano – VORH. Consultada em 25 de junho de 2012. Disponível no endereço portal. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_rotavirus_02_03_2006.pdf
11. Brasil. Ministério da Saúde. Proposta para Introdução da Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada) no Calendário Básico de Vacinação da Criança. Incorporação março – 2010. Consultada em 25 de junho de 2012. Disponível no endereço portal. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/intro_pneumococica10_val_04_02_10_ver_final.pdf
12. Brasil. Ministério da Saúde. Introdução da Vacina Meningocócica C (conjugada) no Calendário de Vacinação da Criança. Incorporação – 2º semestre de 2010. Consultada em 25 de junho de 2012. Disponível no endereço portal. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/it_meningo_implantacao.pdf
13. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Introdução da Vacina Pentavalente - vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite b (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada). 2012
14. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Introdução da Vacina poliomielite inativada. 2012. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-introducao-Vacina-Inativada-Polio-vip-2012.pdf>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Introdução da Vacina Tetra Viral. 2013. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Técnico-da-Introdução-da-Vacina-Tetra-Viral-2013.pdf>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Introdução da Vacina HPV. 2014. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-T--cnico-Introdu-o-vacina-HPV-18-2-2014.pdf>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Introdução da Vacina Hepatite A. 2014
18. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-t--cnico-vacina-hepatite-A-junho-2014.pdf>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Introdução da Vacina dTpa para gestantes. 2014.
20. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-T--cnico-dTpa-2014.pdf>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia Nacional de Vacinação Contra o Vírus Influenza Pandêmico (H1N1) 2009. Informe Técnico Operacional. Brasília, DF 2010.

22. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/09/Informe-Cp-Influenza---25-03-2015-FINAL.pdf>
23. Domingues CM, de Oliveira WK; Brazilian Pandemic Influenza Vaccination Evaluation Team. Uptake of pandemic influenza (H1N1)-2009 vaccines in Brazil, 2010. *Vaccine*. 2012 Jul 6;30(32):4744-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.007. Epub 2012 May Review. PMID:22609010
24. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza. 2013.
25. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Cp-Influenza---28-02-2013-final.pdf>
26. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico da Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza 2014
27. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Campanha-Influenza---Atualiza---o-25-03-2014-final.pdf>
28. World Organization Health (WHO): Vaccine Introduction Guidelines; Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. WHO/IVB/05.08. http://www.who.int/immunization/hpv/plan/vaccine_introduction_guidelines_who_2005.pdf
29. Organización Panamericana de la Salud (OPS): Introducción e implementación de nuevas vacunas. Guía práctica Publicación Científica y Técnica No. 632. Washington, D.C.: OPS; 2009.
30. Soares, P.C.; Valentim, J.; Sartori, A. M. C.; Novaes, H. M. D. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. *Rev. Panam Salud Publica*. 2008; 23(4). Sartori, A. M. C.; Valentim, J.; Soares, P.C.; Novaes, H. M. D. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 23(2):92-100.
31. Sartori, A. M. C.; Soares, P.C.; Novaes, H. M. D. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunization of infants in Brazil. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66:210-217.
32. Soares, P. C.; Sartori, A. M.; Nóbrega, L. A. L.; Itria, A.; Novaes, H.M.D. Cost-Effectiveness Analysis of a Universal Infant Immunization Program with Meningococcal C Conjugate Vaccine in Brazil. *Value in Health* 14. 2011; 1019-1027. Itria, A.; Novaes, H.M.D.; Soárez, P.C.; Nobrega, L.A.L.; Sartori, A.M.C. A importância dos métodos de custeio e valoração nas avaliações econômicas em saúde: repercussões sobre os resultados de avaliação da vacina antimeningocócica C. *Physis. Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 22(2):641-658, 2012.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela): Relatório de Recomendação da Comissão Nacional

- de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 21. Brasília, 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaTetraviral-final.pdf>. Acessado em: 25 jun.2015.
34. A.M.C. Sartori, P.C. Soárez, H.M.D. Novaes, M. Amaku, R.S. Azevedo, R.C. Moreira, L.M.M.B. Pereira, R.A.A. Ximenes, C.M.T. Martelli. “*Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: Regional analyses according to the endemic context*”.
35. Novaes, H.M.D. Ministério da Saúde. Avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina tríplice acelular do adulto (dTpa) no calendário de imunização de gestantes do Programa Nacional de Imunizações no Brasil. Relatório apresentado à Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações, outubro, 2014.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil. Brasília, 2012. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?anexo=287&est=81>. Acessado em: 25 jun.2015.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SVS nº 232, de 25 de novembro de 2011. Institui o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI), com a finalidade de assessorar a Secretaria de Vigilância em Saúde sobre aspectos técnicos e científicos, referentes às ações do Programa Nacional de Imunizações. Publicada no Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 227, 28 de novembro de 2011. Seção 2, p.37. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2011/prt0232_25_11_2011.html
38. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. 2011. Disponível em: www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm.
39. REZENDE, K.S. As parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDP) e o estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas brasileiras. Kellen Santos Rezende, Rio de Janeiro: s.n, 2013.
40. Horst MMLL, Soler O. Fundo estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde: mecanismo facilitador para melhorar o acesso aos medicamentos. Rev Panam Salud Publica. 2010;27(1):43–8
41. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.919, de 24 de dezembro de 2013. Dispõe sobre as diretrizes para a elaboração e execução da Lei Orçamentária de 2014 e dá outras providências. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2013/lei-12919-24-dezembro-2013-777788-norma-pl.html>

42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.992, de 26 de dezembro de 2012. Institui repasses financeiros do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos de Saúde Estaduais e do Distrito Federal, por meio do Piso Variável de Vigilância e Promoção da Saúde, para fomento e aprimoramento das condições de funcionamento da Rede de Frio, em âmbito estadual e regional. Disponível em <www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/117067-2992.html>
43. Brasil. Ministério da Saúde Portaria nº 3.301, de 26 de dezembro de 2013. Autoriza o repasse financeiro de investimento do Fundo Nacional de Saúde aos Fundos de Saúde Estaduais e Municipais para aquisição de equipamentos, material permanente e/ou unidade(s) móvel(is) para fomento e aprimoramento das condições de funcionamento da Rede de Frio. Disponível em <bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/anexo/anexo_prt3301_26_12_2013.pdf>
44. BRASIL. Ministério da Saúde Portaria nº 1.429, de 03 de julho de 2015. Estabelece procedimentos e critérios para o repasse de recursos financeiros de investimento pelo Ministério da Saúde, destinados ao fomento e ao aprimoramento das condições de funcionamento da Rede de Frio. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1429_03_07_2014.html
45. Domingues CMAS, Teixeira AMS. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. Rev Epidemiol Serv Saúde [serial online] 2013 [cited apr 03, 2013]; 22(1):9-27. Available from: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v22n1/v22n1a02.pdf>.
46. Do Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. (2011). Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. PLoS Med 8(4): e1001024. doi:10.1371/journal.pmed.1001024. <http://www.plosmedicine.org/search/simple?from=globalSimpleSearch&filterJournals=PLoSMedicine&query=Issue%204%20%20e1001024>
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2010: Evidências preliminares de impacto da vacina Influenza A (H1N1) e anti-pneumocócica conjugada (PCV-10) nas internações por pneumonia nos hospitais da rede do SUS – Brasil, no período de 2005 a 2010. [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. – 1ª edição – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2010.pdf
48. Domingues, C. M. A. S. et al Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):464-71. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70060-8. Epub 2014 Apr 10.

- 49.** Afonso, E.T., et al. Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 19, No. 4, April 2013

Sources of funding: No
Conflict of interest: No
Date of first submission: 2015-08-18
Last received: 2015-10-20
Accepted: 2015-10-20
Publishing: 2015-10-29