

# Vacinas e Programas de Imunização

Eliseu Alves Waldman

Departamento de Epidemiologia - Faculdade de Saúde Pública da USP

HEP-152 - Epidemiologia das Doenças Infecciosas

2023

## **Marcos Históricos**

- **Edward Jenner (Final do século XVIII)**

**Ordenhadoras infectadas com Cowpox eram imunes à varíola**

- **Louis Pasteur (Final do século XIX)**

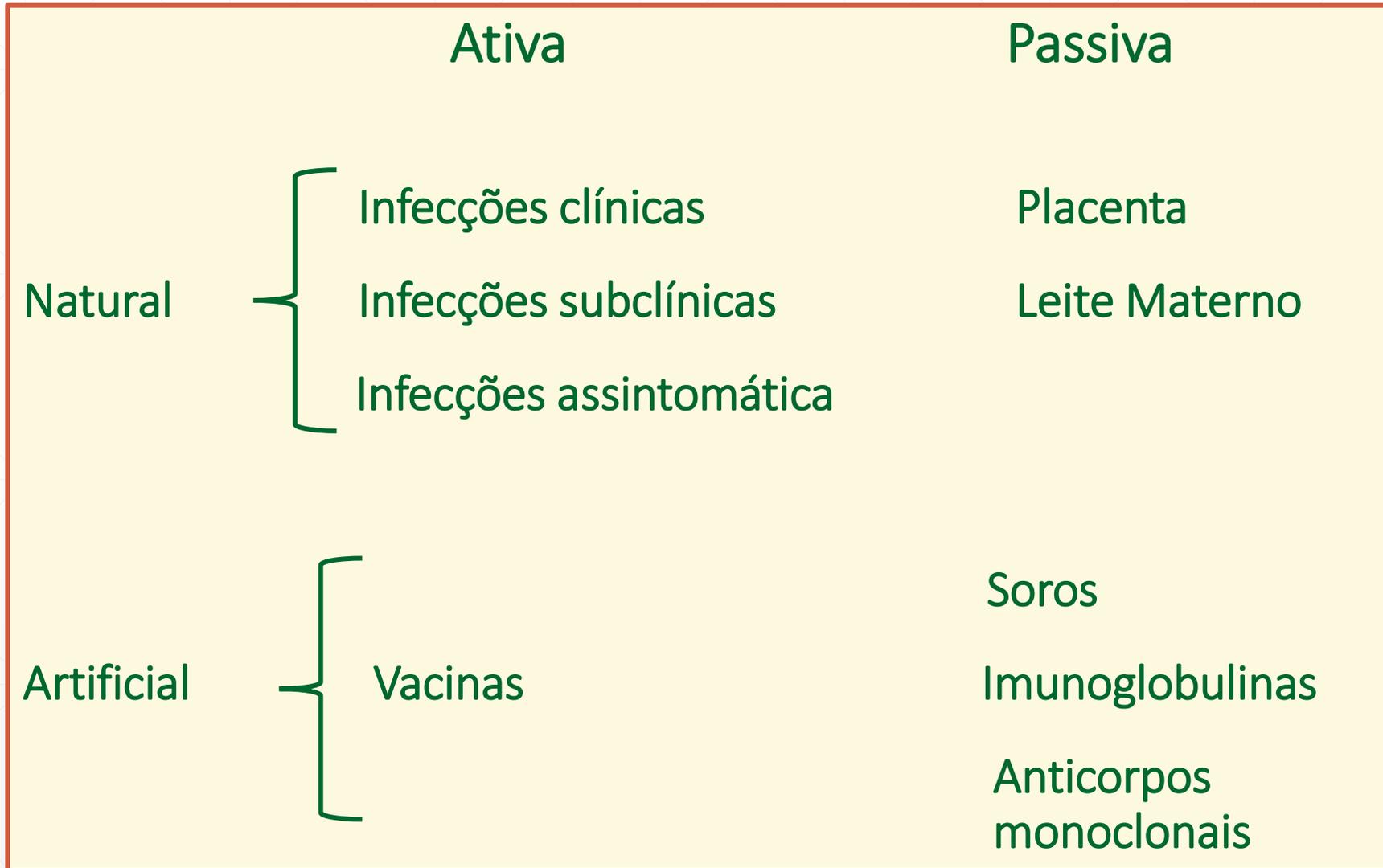
**Vacina antirrábica**

- **Desenvolvimento das vacinas para poliomielite (meados do século XX)**

**Vacina Salk**

**Vacina Sabin**

# Resposta Imune



# 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

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

# Vacinação

## Simultânea

- Aplicação de vacinas em diferentes locais ou diferentes vias

Ex. BCG e Hepatite B ao nascer



# 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).

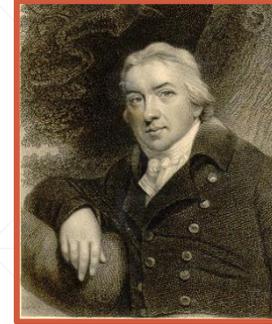


# **ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA**

## **Fases do desenvolvimento de vacinas**

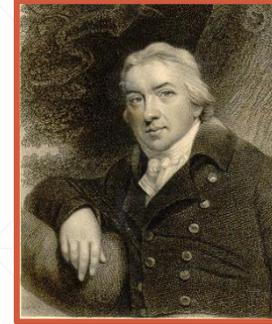
### **Fase I**

- 1) Informações preliminares de imunogenicidade (testes laboratório)**
- 2) Avalia efeito dose-resposta e da excreção do agente**
- 3) Tem como objetivo testar a segurança e tolerância**
- 4) Devem ser conduzidos no país de produção da vacina**
- 5) Baixo número de participantes (10 - 100)**



Edward Jenner

# **ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA**



Edward Jenner

## **Fases do desenvolvimento de vacinas**

### **Fase II**

- 1) Analisa a imunogenicidade**
- 2) Os efeitos dose-resposta**
- 3) A segurança, a excreção do agente e os efeitos adversos**
- 4) Reduzido número de participantes (100 - 600)**

# 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 do produto, a duração da proteção conferida e observam-se os eventos adversos mais frequentes



Edward Jenner

# ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA

## Fase IV - Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina

- 1) Avaliar a ocorrência de eventos adversos raros ou desconhecidos
- 2) Determinar a duração do evento
- 3) Avaliar o evento em diferentes populações
- 4) Identificar grupos de risco



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**

# Vigilância Aplicada a Programas de Imunização

## Conceito de Programa de Imunização

*são iniciativas que visam alterar a ecologia de determinados agentes infecciosos e o comportamento das doenças a eles associadas, buscando proteger a população humana, mediante o uso de vacinas eficazes, efetivas e seguras, que alcancem com equidade elevadas coberturas, assim como, a aplicação de estratégias apropriadas que busquem a contínua incorporação de novos conhecimentos científicos e tecnológicos às intervenções de saúde pública*

Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 1996; 18(2):99-117.

Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccine* 1990; 8: 180-189

# 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**

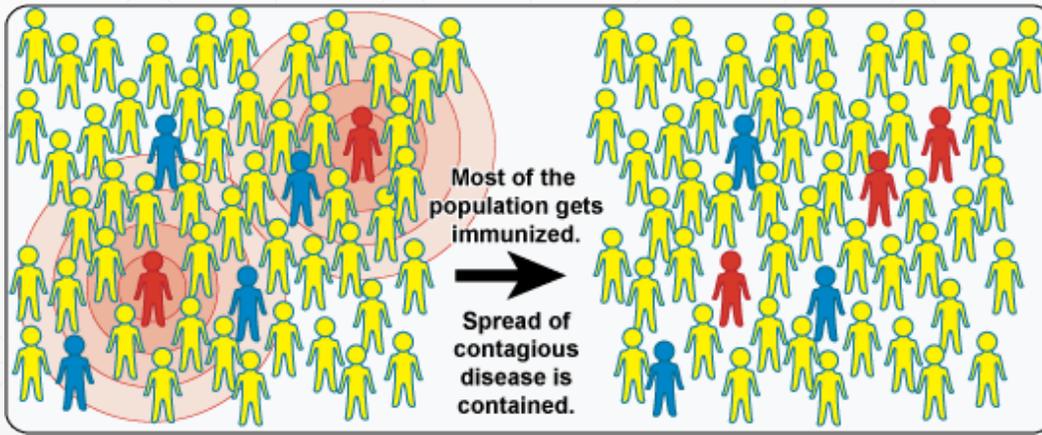
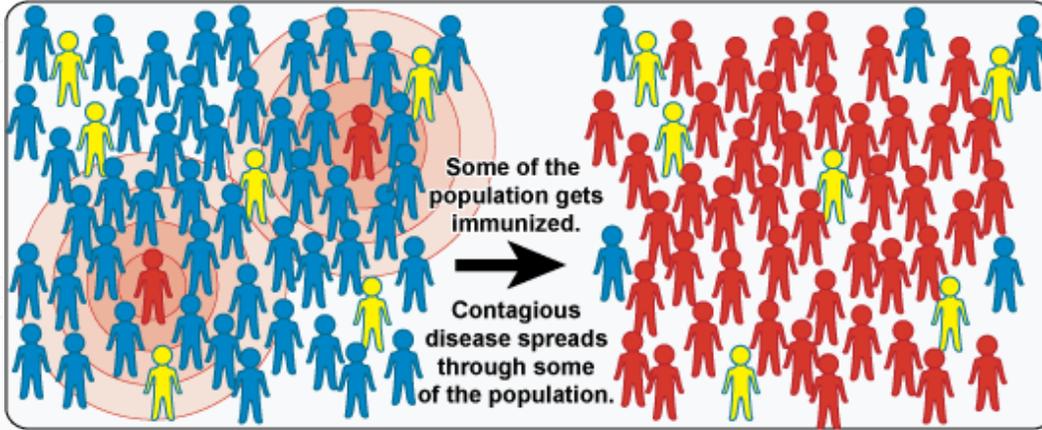
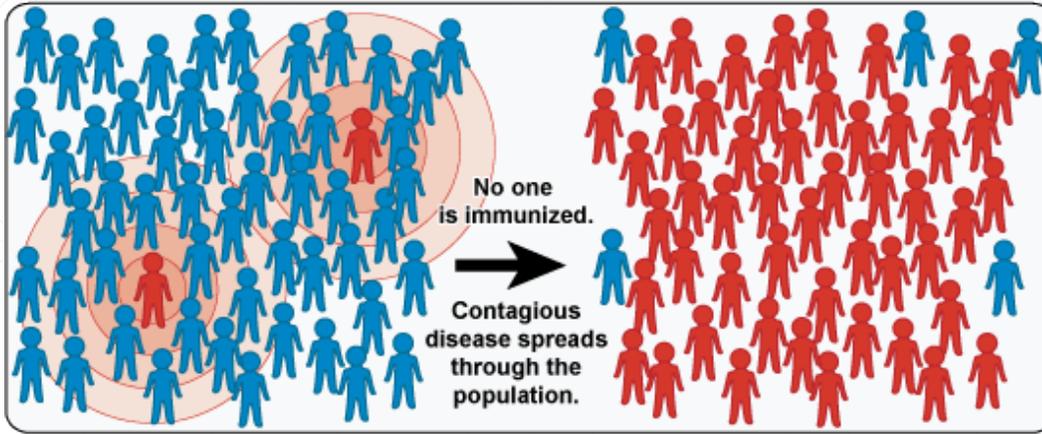
**4) Segurança das vacinas**

**5) Garantir a segurança sanitária da população**

 = not immunized but still healthy

 = immunized and healthy

 = not immunized, sick, and contagious



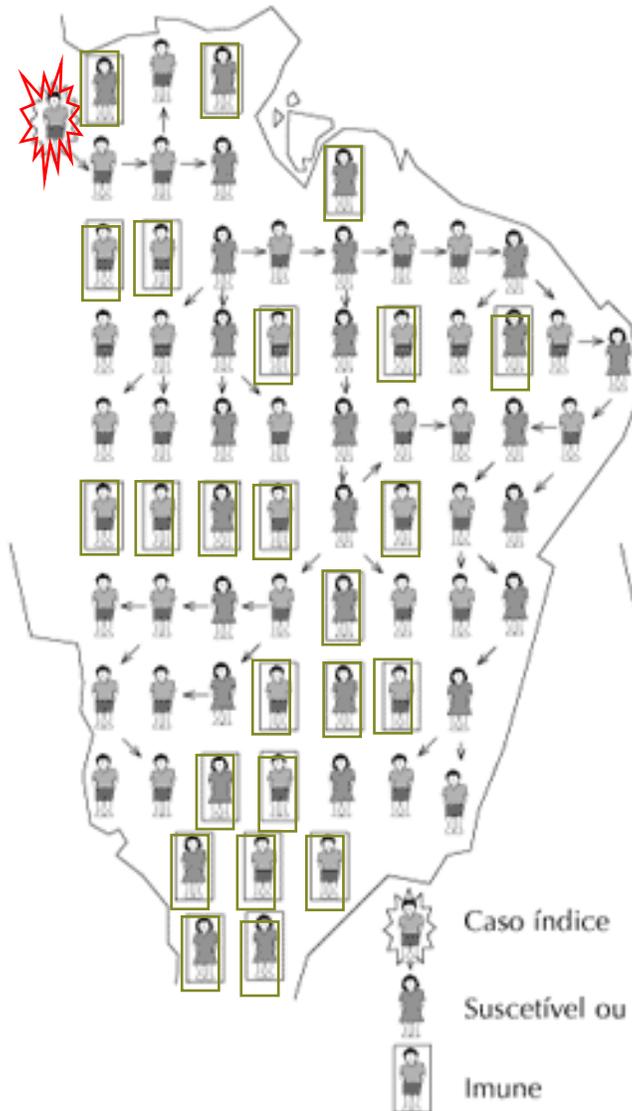
# Imunidade de Rebanho

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



Caso índice

Suscetível ou infectado

Imune

Caso índice

Suscetível ou infectado

Imune

# 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.

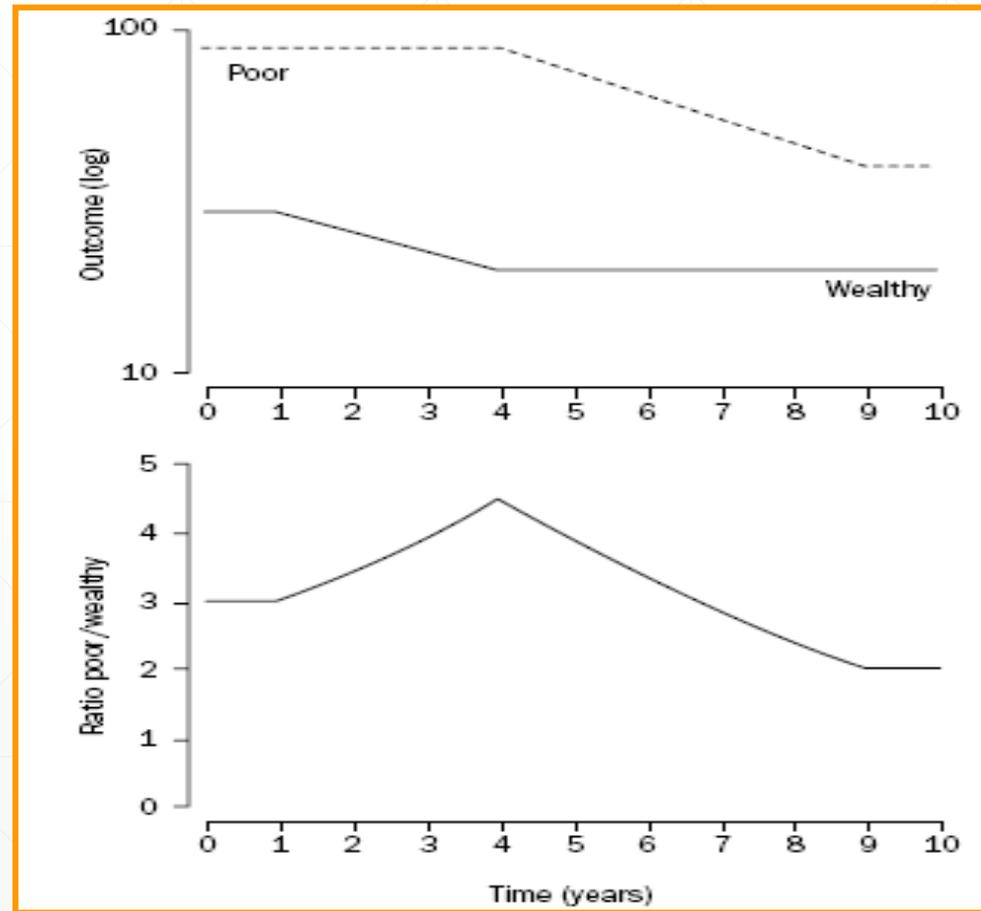
## Alternativas mais efetivas do que dados administrativos:

1) Inquéritos de cobertura vacinal

2) Uso de Registros Informatizados de Imunização

## Equidade no acesso

## Hipótese da Equidade Inversa\*

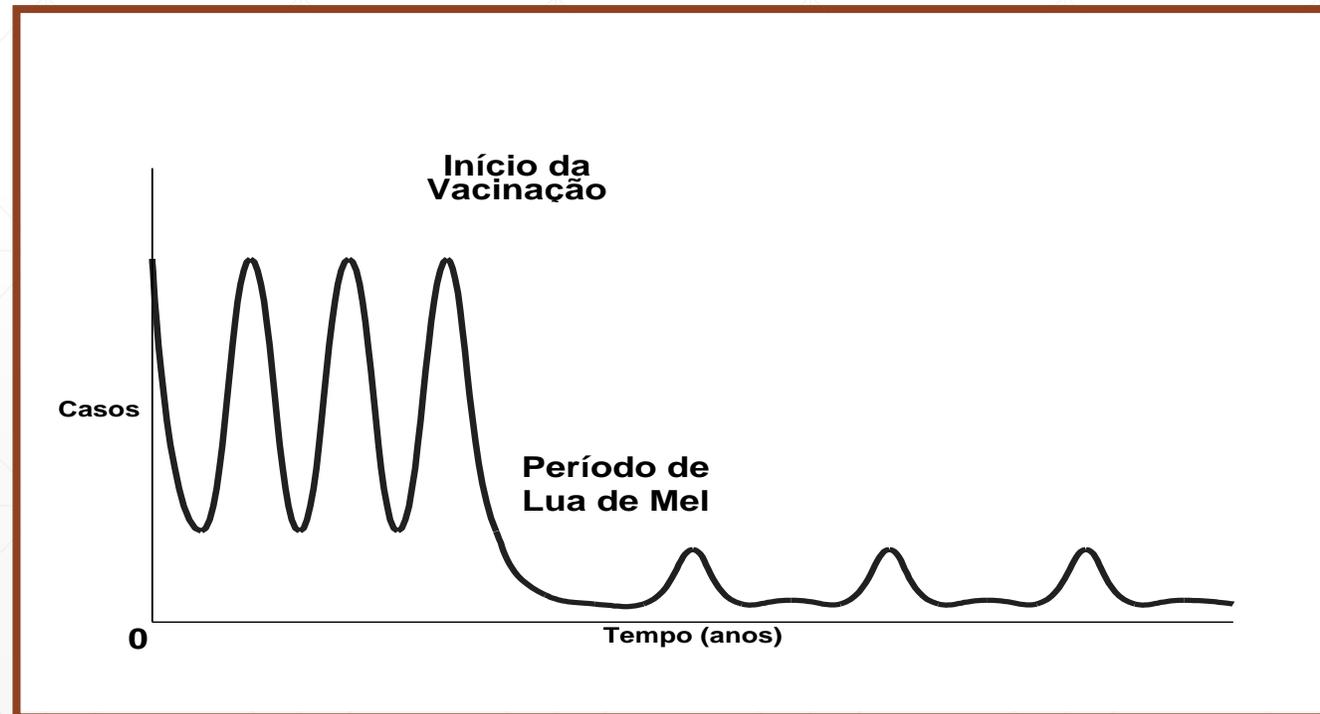


\* Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, Silva AC, Tomasi E. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. Lancet 2000;356:1093-8.

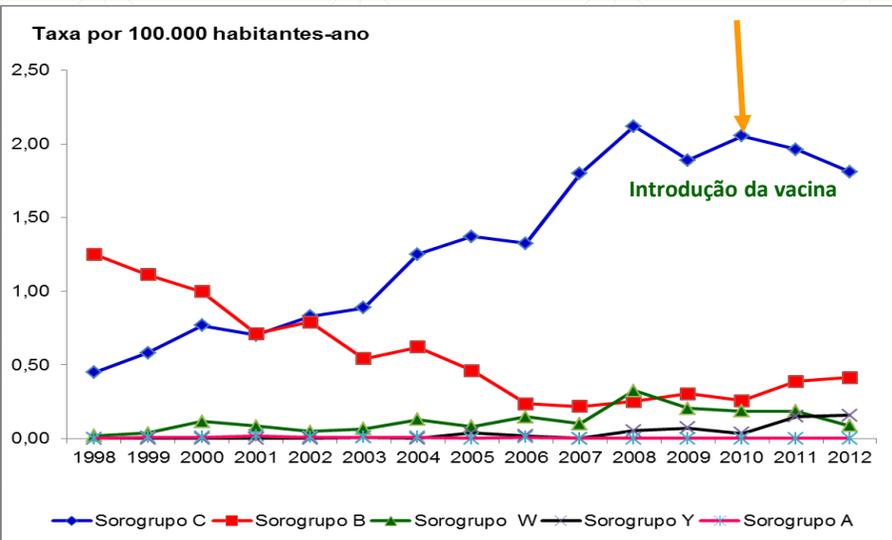
## Impacto da Intervenção

-Análise de impacto de curto e médio prazo

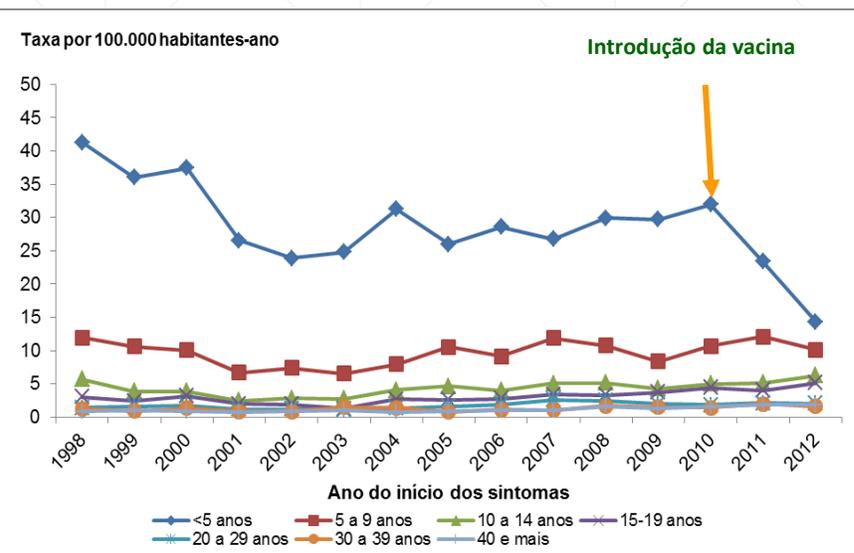
-Análise de impacto de longo prazo



**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.**

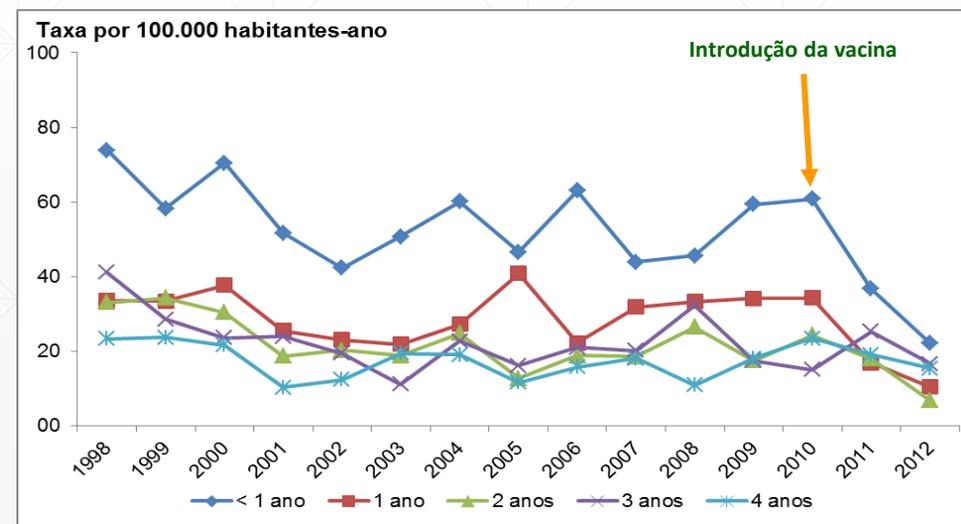


Fonte: Conde MTRP 2014; Sinan  
\* 100.000 habitantes-ano

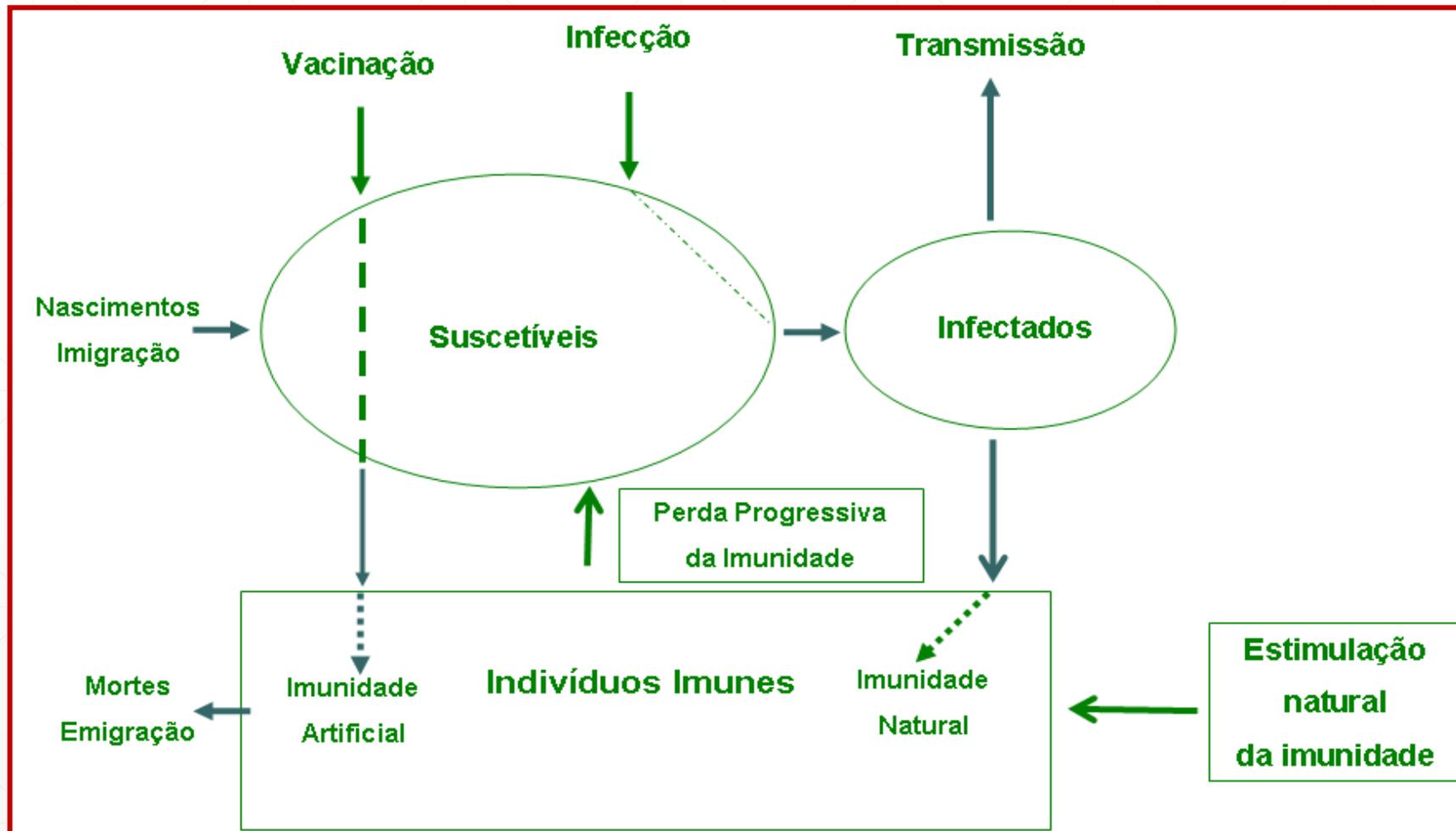
## Impacto da Intervenção

**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**

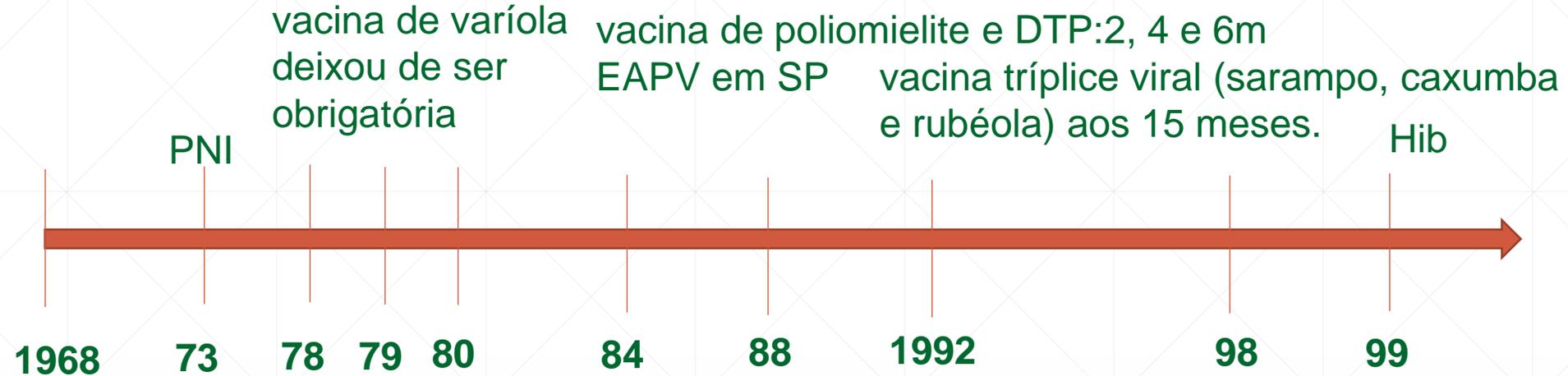
- 6) Programa Nacional de Autossuficiência de Produtos Imunobiológicos**
- 7) Apoio a inquéritos de cobertura vacinal que passam a ser feitos com certa regularidade a partir dos anos 80**
- 8) Mais recentemente, o incentivo a pesquisas focalizando a eficácia/efetividade e segurança de vacinas**
- 9) 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



Primeiro  
calendário SP

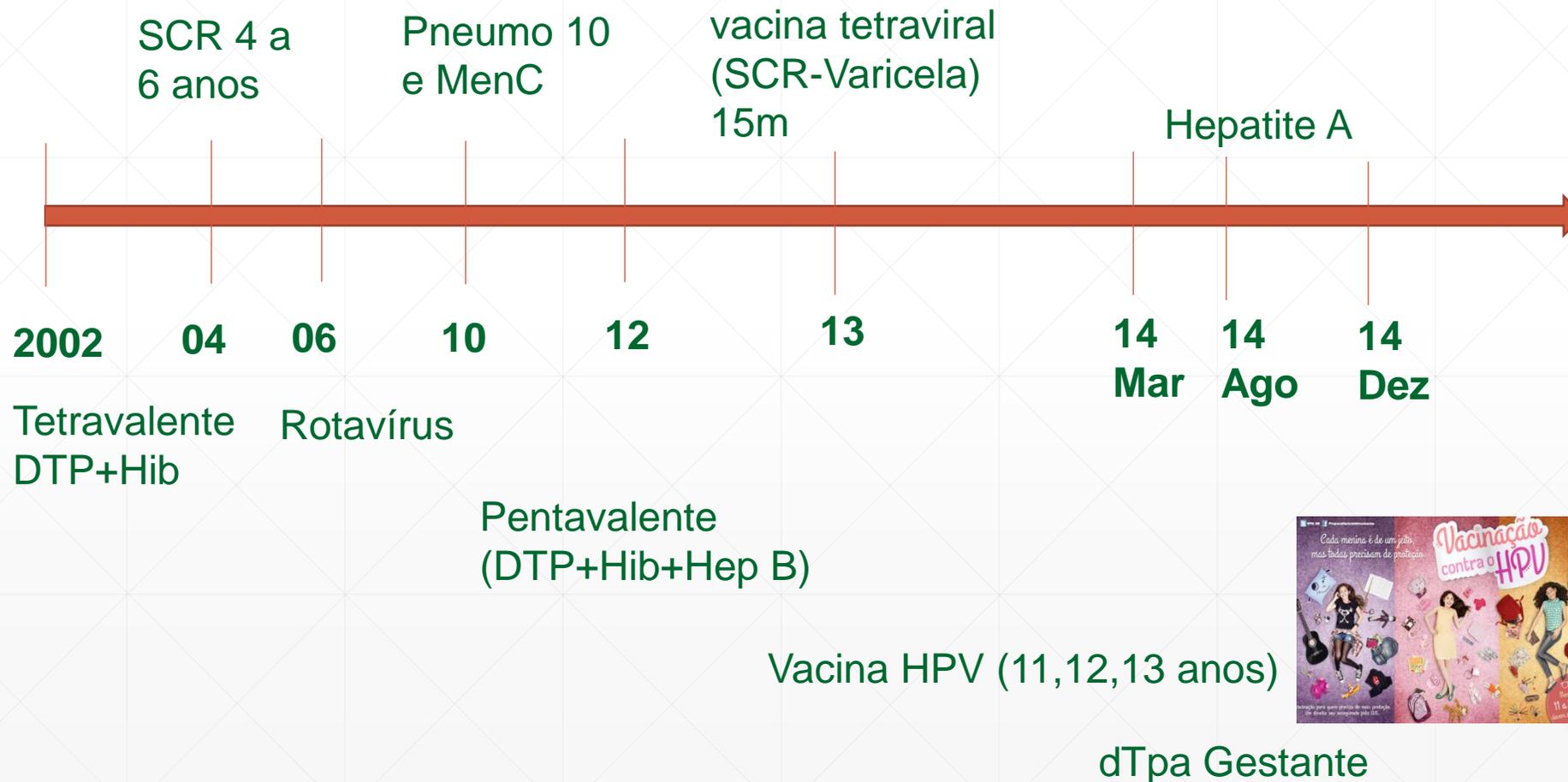
BCG oral → intradérmica  
introduzida a vacina dupla adulto (dT) para pessoas a partir de 7 anos  
Com a erradicação global da varíola, a vacina foi extinta.

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

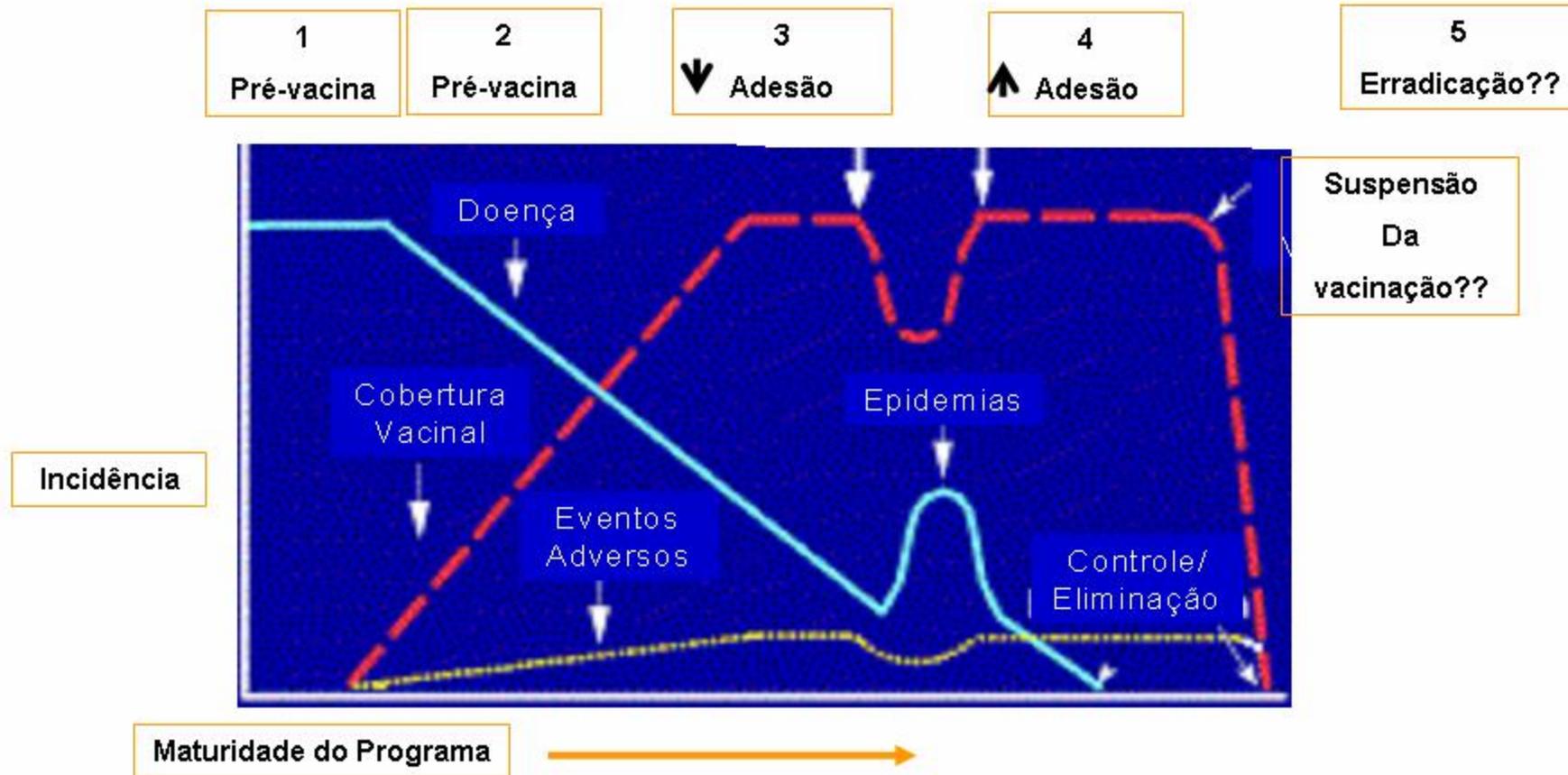
vacina hepatite B passou a fazer parte do calendário  
básico e a febre amarela, para áreas de risco

# Programa Nacional de Imunização

Mudanças dos calendários vacinais → mudança na situação epidemiológica



## Evolução de Programas de Imunização e Segurança de vacinas



# **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**

## 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

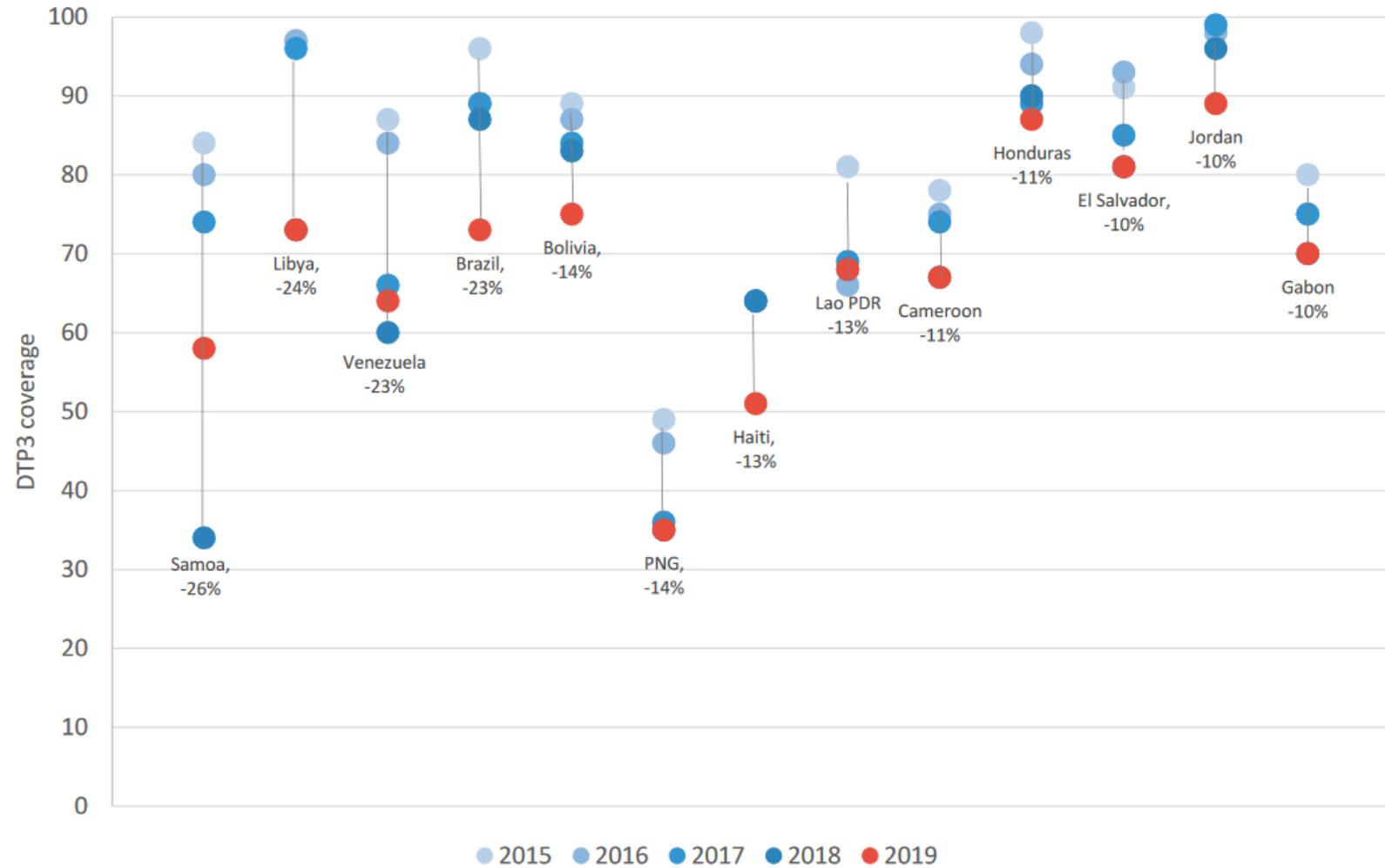
### Principais desafios:

- 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

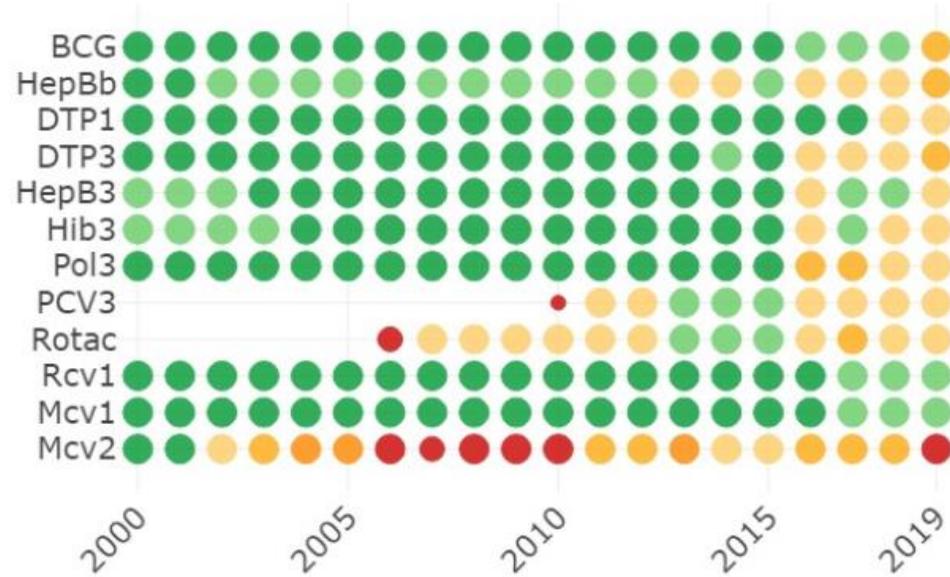
- Registros informatizados de imunizações
- Vigilância de doenças imunopreveníveis
- Vigilância de EAPV
- Vigilância genômica

## 13 countries experienced drops of 10 percentage points or more since 2015



## Immunization coverage country punchcards

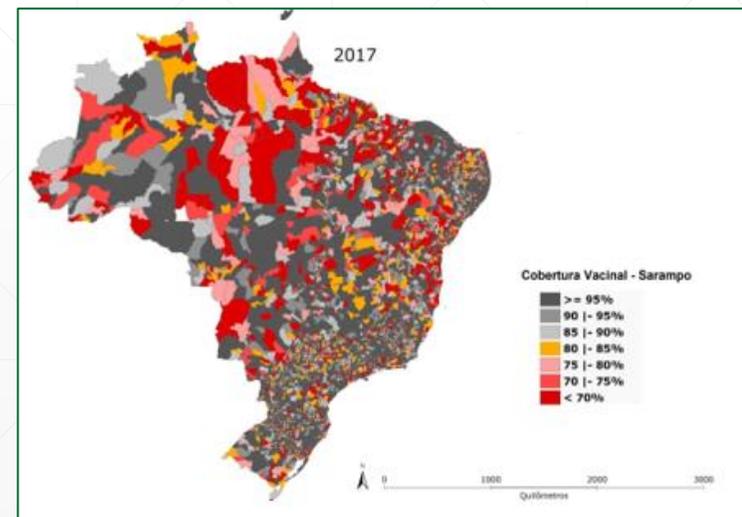
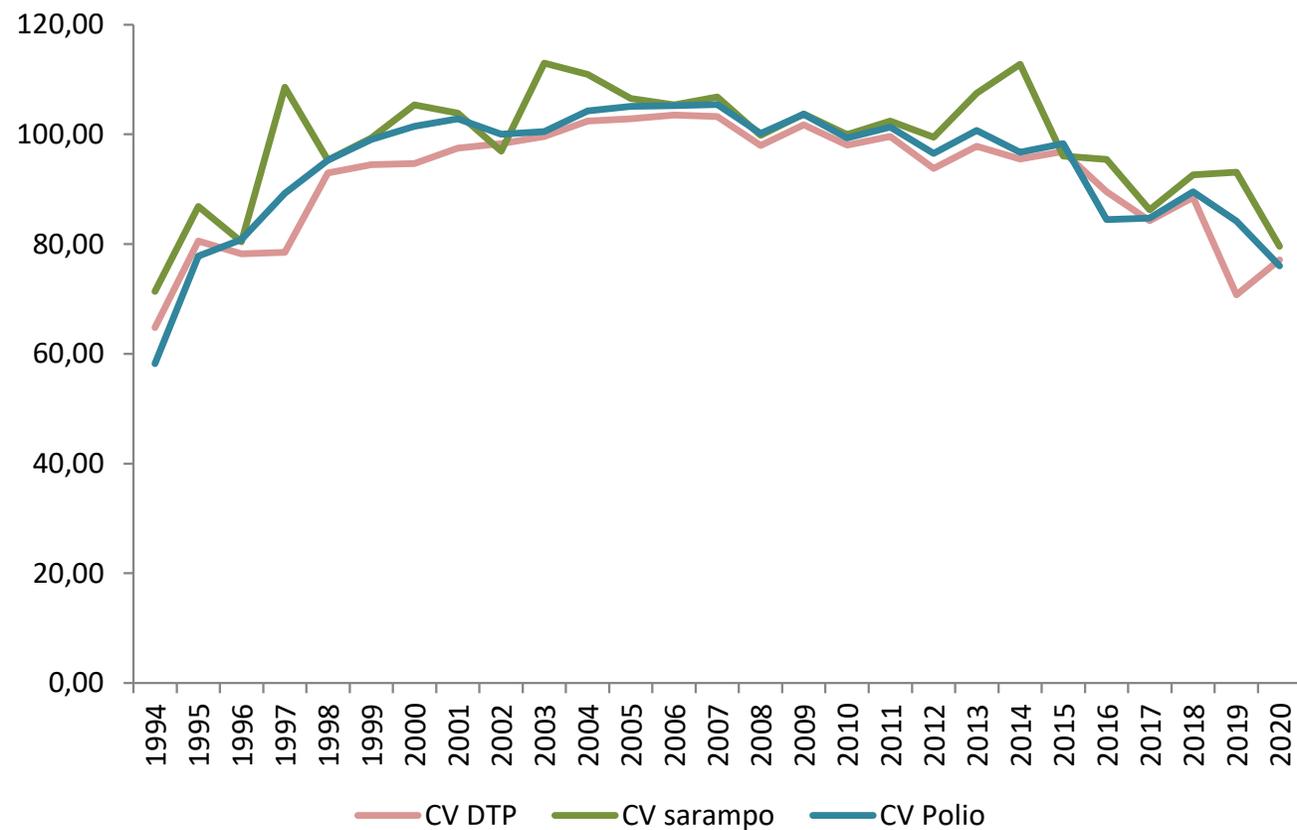
### Brazil

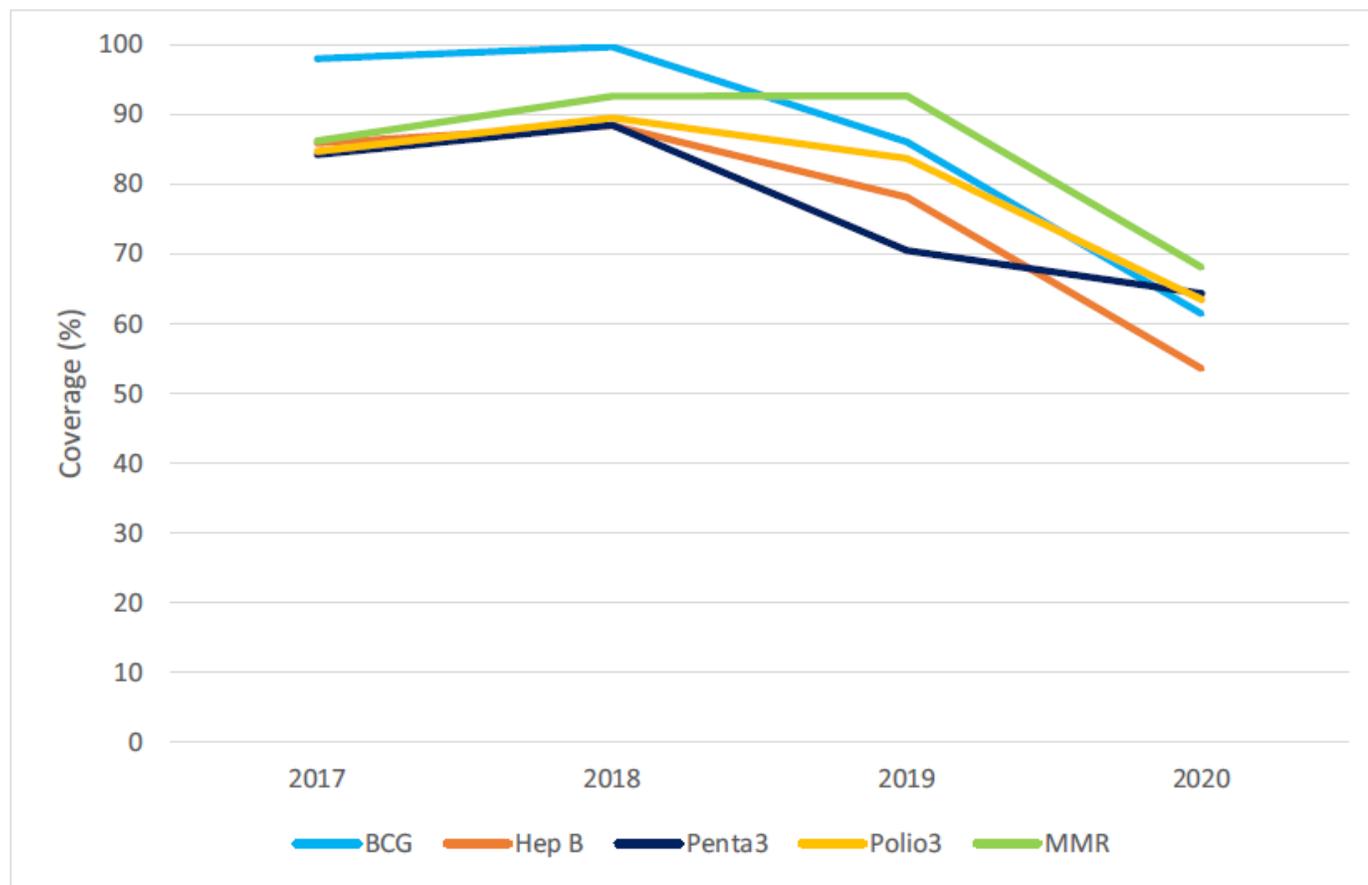


#### Vaccines:

BCG	Bacille Calmette Guérin vaccine	HepBb	HepB birth dose
DTP1	First dose of diphtheria toxoid, tetanus toxoid and pertussis vaccine	DTP3	Third dose of diphtheria toxoid, tetanus toxoid and pertussis vaccine
HepB3	Third dose of hepatitis B vaccine	Hib3	Third dose of Haemophilus influenzae type B vaccine
Pol3	Third dose of polio vaccine	PCV3	Third dose of Pneumococcal Conjugate
Rotac	Rotavirus last dose	Rcv1	First dose of Rubella Containing Vaccine
MCV1	First dose of Measles-containing vaccine	MCV2	Second dose of Measles-containing vaccine

Séries históricas das coberturas vacinais (CV) da Difteria-Tétano-Coqueluche (CV DTP), sarampo (CV sarampo) e poliomielite (CV Polio), período de 1994 a 2020, Brasil.





**Fig. 1.** Coverage levels with five vaccines by year, 2017–2020. Source: SI-PNI.

- **Essa expressiva queda da cobertura vacinal no Brasil, a partir de 2016, surpreende em face da trajetória exitosa do PNI, que sempre contou com elevada adesão da população**
- **Sua determinação é complexa, podendo ser influenciada por inúmeros fatores, entre eles:**
- **A profunda crise política e econômica, com forte polarização ideológica e ampla utilização de redes sociais para desinformação, que se agrava com a pandemia e pode induzir a hesitação vacinal**
- **A fragilização do SUS com impacto em vários indicadores, não só na cobertura vacinal**
- **Diminuição de recursos humanos e de treinamentos com a fragilização da sala de vacinas**
- **Diminuição da comunicação social para divulgação das atividades de vacinação**
- **Implantação de um novo sistema de informação para o registro da vacinação**

- **Rápida ampliação do número de tipos de vacinas incluídos no calendário vacinal**
- **A provável acentuação da hesitação vacinal**
- **Impacto da pandemia e das medidas de distanciamento social e o receio de visitar serviços de saúde em virtude do risco potencial de transmissão do Sars-cov-2**
- **Fragilização do PNI durante a pandemia**
- **Intensificação do uso das mídias sociais para promover a desinformação, com foco especial em vacinas, com diferentes argumentos**
- **Suprimento irregular de vacinas**



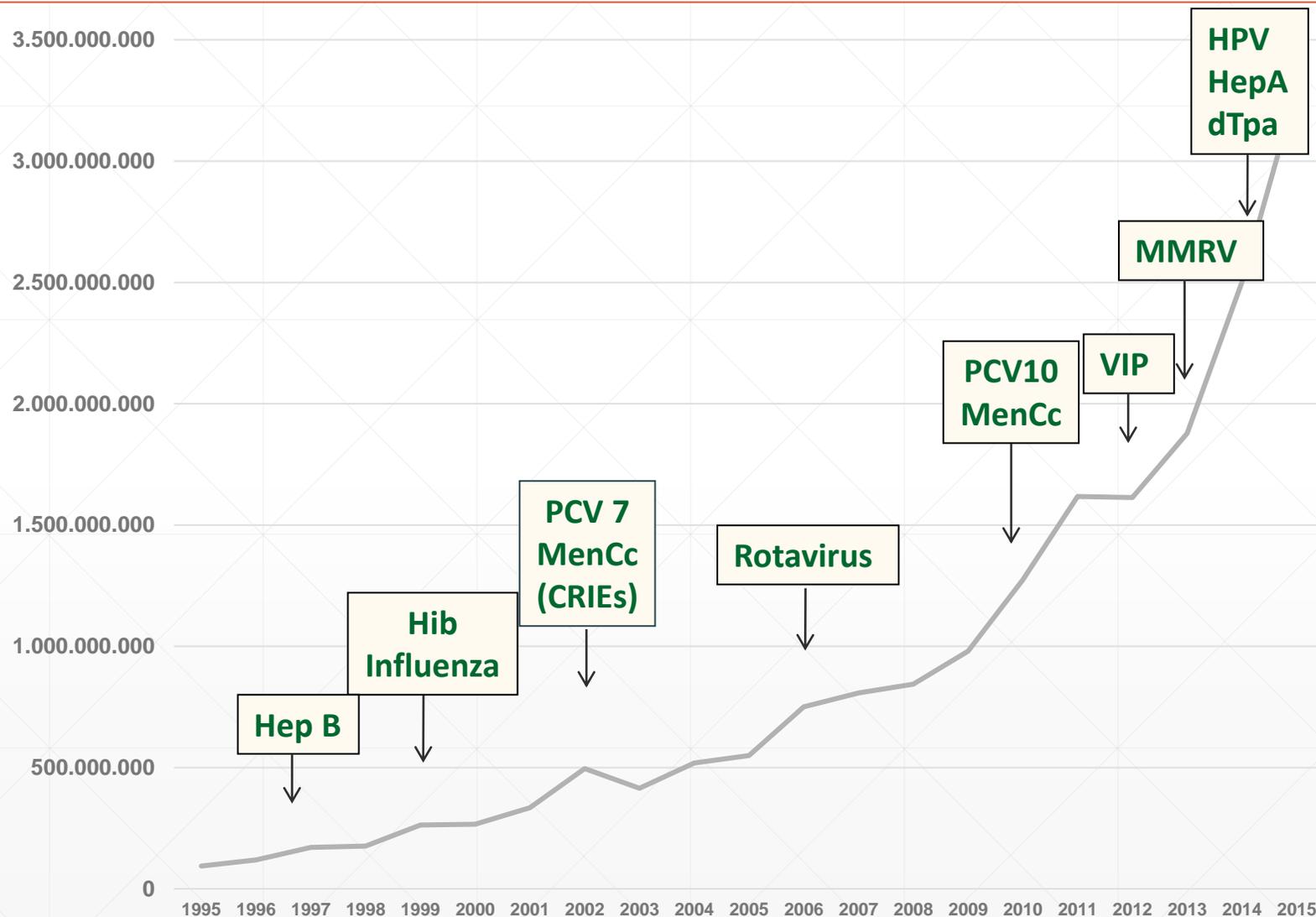
## Principais Desafios do PNI

**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**
- **Aumentar o grau de auto sustentação frente a emergência de saúde pública**

# 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**

## **Estratégias para retomar as elevadas coberturas vacinais**

- **Medidas para o fortalecimento do SUS (financiamento, recursos humanos), incluindo lições aprendidas com a pandemia**
- **Fortalecimento do PNI, de maneira a reassumir o seu papel de coordenação, mediante a sua reorganização, revigoramento de programas de treinamento e de comunicação social**
- **Valorização das atividades das sala de vacinação**
- **Fortalecer a interlocução do SUS e, em especial, do PNI com a área privada para obter maior adesão desta, ao cumprimento do esquema vacinal oficial ( talvez um fator na indução da hesitação na classe média alta)**
- **Dar prioridade a conclusão da implantação do sistema eletrônico de registro nominal de vacinação**

## **Estratégias para mitigar o impacto da hesitação e de outros fatores nas coberturas vacinais (Continuação)**

- **Aprimorar continuamente a vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina, tornando-a mais sensível e ampliando sua interlocução com a sociedade**
- **Fortalecer o papel da ANVISA**
- **Fortalecer a interlocução do PNI com a grande imprensa, tanto para obter apoio no combate a desinformação, como também, para divulgação de informações que promovam maior adesão a vacinação**
- **Fortalecer os Institutos de Pesquisa envolvidos na produção de imunobiológicos, com a finalidade de diminuir a nossa dependência, especialmente, em situações de emergência em saúde pública**
- **Promover pesquisas sobre os determinantes da queda da cobertura vacinal, especialmente, sobre a relevância, em nosso meio, da hesitação vacinal**