**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS**
**MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA**

**NAIRMARA SOARES PIMENTEL CUNHA**

# ANÁLISE ESPACIAL DA COBERTURA VACINAL DE CRIANÇAS MENORES DE 01 ANO POR MUNICÍPIO NA PARAÍBA NOS ANOS 2016 E 2017

SANTOS - SP
2020

**NAIRMARA SOARES PIMENTEL CUNHA**

# ANÁLISE ESPACIAL DA COBERTURA VACINAL DE CRIANÇAS MENORES DE 01 ANO POR MUNICÍPIO NA PARAÍBA NOS ANOS 2016 E 2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Católica de Santos como requisito para obtenção do Título em Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Saúde, ambiente e mudanças sociais.
Linha de pesquisa: Avaliação da exposição e risco ambiental.
Orientadora: Prof.ª Dra. Lourdes Conceição Martins

SANTOS - SP
2020

[Dados Internacionais de Catalogação]
Departamento de Bibliotecas da Universidade Católica de Santos
Maria Rita C. Rebello Nastasi - CRB-8/2240

C972a Cunha, Nairmara Soares Pimentel
Análise espacial da cobertura vacinal de crianças menores de 1 ano por município na Paraíba nos anos 2016 e 2017/ Nairmara Soares Pimentel Cunha; orientadora Lourdes Conceição Martins. -- 2020.
120 f.; 30 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Católica de Santos, Santos, 2020

1. Imunização. 2. Análise espacial. 3. Índice de Moran Global. 4. Índice de Moram Local. 5. Estudo ecológico misto. 7. Paraíba. I. Martins, Lourdes Conceição. II. Título.

CDU: Ed. 1997 -- 614(043.3)

**NAIRMARA SOARES PIMENTEL CUNHA**

# ANÁLISE ESPACIAL DA COBERTURA VACINAL DE CRIANÇAS MENORES DE 1 ANO POR MUNICÍPIO NA PARAÍBA NOS ANOS 2016 E 2017

Banca examinadora

_____

Orientadora: Prof.ª Dra. Lourdes Conceição Martins
Universidade Católica de Santos – UNISANTOS
Santos – SP

_____

Prof.ª Drª Carolina Luisa Alves Barbieri
Universidade Católica de Santos – UNISANTOS
Santos – SP

_____

Prof.° Dr. Luiz Eduardo Moschini
Universidade Federal de São Carlos- UFSCar
São Carlos-SP

SANTOS - SP
2020

À Deus

Por mais esta conquista.

À minha mãe

Pelo incentivo e esforço na minha formação profissional.

Ao meu esposo

Pelo apoio incondicional, companheirismo e estímulo em todos os momentos nessa trajetória.

Aos meus filhos

Que me mostraram que para Deus nada é impossível.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Lourdes Conceição Martins, meu sincero agradecimento pela orientação, pela disponibilidade de compartilhar sua competência e conhecimento comigo, pela paciência com que me acolheu nos momentos de dúvidas. Obrigada pelo carinho, sugestões e direcionamentos importantes durante esta trajetória de crescimento profissional. Meu respeito e admiração.

À Professora Carolina Luisa Alves Barbieri e ao Professor Luiz Eduardo Moschini pelas valiosas contribuições durante o exame de qualificação.

Ao Professor Ricardo Alves de Olinda pelos ensinamentos sobre a análise espacial e confecção dos mapas Lisa Map e Moran Map.

À Ysabely de Aguiar Pontes Pamplona pelo tutorial que possibilitou a coleta de dados.

Aos professores do curso de Pós- Graduação pelas aulas teóricas recebidas.

Aos colegas de mestrado Norma Caroline Loureiro, Raquel Andrade, Jose Brasileiro e Rodrigo Nunes pela amizade durante as semanas de aula teórica em que estávamos longe de casa.

Aos amigos que trocaram vários plantões para que eu pudesse cumprir a carga horária de aulas.

Aos meus pais, Ari e Wilma, por me guiaram no caminho do bem e na minha formação como cidadã.

Ao meu esposo, Jefferson, sempre disponível em todos os momentos, meu eterno companheiro em todas as viagens, me dando o apoio necessário nessa trajetória de tornar-me Mestre.

Aos meus filhos, Nayara e Jefferson Filho, pela compreensão da ausência devido às horas de estudo durante esses dois anos.

## RESUMO

**Introdução**: A Imunização é um direito humano e ao longo do tempo consolidou-se em todo o mundo como uma das intervenções mais custo-efetivas em saúde pública, exercendo um papel importante na redução da mortalidade infantil, além de que a completude do calendário vacinal infantil promove a “imunidade de rebanho”. **Objetivo**: Analisar espacialmente da taxa de cobertura vacinal de crianças menores de um ano por município no estado da Paraíba nos anos de 2016 e 2017. **Metodologia:** Trata-se de um estudo ecológico do tipo misto acerca da distribuição espacial da cobertura vacinal nos municípios da Paraíba, onde se utilizou dados secundários de doses aplicadas obtidos no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) e dados de nascidos vivos obtidos junto ao sistema de informação de nascidos vivos (SINASC). A cobertura vacinal foi calculada por antígeno, considerando as vacinas do Calendário Nacional de Vacinação para as crianças menores de um ano de vida. Também foi realizada a análise descritiva da cobertura vacinal de todos os imunobiológicos por ano de estudo, em que foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para ter a comparação da CV entre os anos de estudo, sendo também utilizado o teste de Qui-quadrado para avaliar a associação entre anos e a CV estratificada em quatro faixas, quais sejam: muito baixa, baixa, adequada e muito elevada. Para tanto, a distribuição espacial foi realizada por ano de estudo e imunobiológico e apresentada nos mapas temáticos. A análise de autocorrelação espacial foi avaliada por meio da estatística de Moran Global, estatística de Moran Local, houve a utilização do SPSS 24.0 for Windows, R Core Team, QGIS, sendo válido mencionar que o nível de significância foi de 5%. **Resultados:** No ano de 2016 observou-se a melhor cobertura vacinal se comparado a 2017 ($p<0,05$), exceto BCG (Teste U de Mann-Whitney) que apresentou discreto aumento da cobertura vacinal, entretanto permaneceu abaixo da meta preconizada. Na análise espacial, o Índice Moran Global para todos os imunobiológicos estudados não apresentou autocorrelação espacial ($p>0,05$), porém o Índice de Moran Local demonstrou municípios com alta cobertura vacinal, alta similaridade e influência positiva em seus vizinhos ($p<0,05$), destacando-se os municípios da região do Sertão paraibano. Já na região da Mata Paraibana concentrou-se a maioria dos municípios com cobertura vacinal baixa, influenciando negativamente seus vizinhos ($p<0,05$). **Conclusão:** Por fim, a cobertura vacinal na Paraíba é heterogênea entre os municípios, a análise espacial é uma ferramenta útil na visualização das áreas geográficas desiguais e com bolsões de baixa ou alta cobertura vacinal, demonstrando a urgência na elaboração e na coordenação de um plano de ação pelos formuladores de políticas públicas e planejadores de saúde no que se refere o Estado da Paraíba direcionado a cada região, com o intuito de reverter à vulnerabilidade desta faixa etária com maior risco a doenças imunopreveníveis.



**Palavras chaves:** Imunização, Análise Espacial, Índice de Moran Global, Índice de Moran Local, Estudo Ecológico Misto, Dados Secundários.

## ABSTRACT

**Introduction**: Immunization is a human right, and over time, it has consolidated itself worldwide as one of the most cost-effective interventions in public health. It also plays an important role in reducing child mortality, in addition to the completeness of the infant vaccination calendar promoting "herd immunity." **Objective**: Spatially analyze the vaccination coverage rate of under one-year-old children per municipality in the state of Paraiba in the years 2016 and 2017. **Methodology**: This is a mixed ecological study on the spatial distribution of vaccine coverage in the municipalities of Paraiba, where we obtained secondary data on applied doses from the Information System of the National Immunization Program (IS-NIP) and data of live births from the live birth information system (SINASC). We calculated vaccination coverage by antigen, considering vaccines from the National Vaccination Schedule for under one-year-old children. We also performed a descriptive analysis of the immunization coverage of all immunobiologicals per year of study. The Mann-Whitney U test was used to compare the vaccination coverage between the years of study, and the Chi-square test was used to assess the association between years. VC stratified in four ranges: very low, low, adequate and very high. Spatial distribution was carried out by year of immunobiologicals study and presented in thematic maps. The spatial autocorrelation analysis was assessed using Moran Global statistics, Moran Local statistics. We used SPSS 24.0 for Windows, R, and QGIS. The level of significance was 5%. **Results:** In 2016, the best vaccination coverage was observed compared to 2017 ($p<0.05$), except BCG (Mann-Whitney U Test) which presented a slight increase in vaccination coverage but it remained below the announced goal. In the spatial analysis, the Global Moran Index, for all studied immunobiologicals, did not show spatial autocorrelation ($p>0.05$). Nevertheless, the Local Moran Index showed municipalities with high vaccination coverage, high similarity, and positive influence on their neighbors ($p<0.05$), with emphasis on the municipalities of the region of the Paraiba Sertão. In the region of Paraiba Mata, the majority of municipalities with low vaccination coverage were concentrated, negatively influencing their neighbors ($p<0.05$). **Conclusion**: Vaccination coverage in Paraiba is heterogeneous among the municipalities; the analysis space is a useful tool in visualizing uneven geographical areas. Pockets of low or high vaccination coverage demonstrate the urgency in the elaboration and coordination of an action plan by public policymakers and health planners in Paraiba directed to each region, reverse the vulnerability of this age group with a higher risk to preventable diseases.



**Key words:** Immunization, Spatial Analysis, Global Moran Index, Local Moran Index, Mixed Ecological Study, Secondary Data.

# LISTA DE FIGURAS


| Descrição | Título | Pg. |
|---|---|---|
| **Figura 1** | Distribuição espacial segundo as Mesorregiões..... | **52** |
| **Figura 2** | Diagrama de Espalhamento de Moran..... | **64** |
| **Figura 3** | Análise espacial da BCG- 2016/2017..... | **72** |
| **Figura 4** | Análise Espacial da Hepatite B – 2016/2017..... | **74** |
| **Figura 5** | Análise espacial da DPT- 2016/2017..... | **77** |
| **Figura 6** | Análise espacial da Hib – 2016/2017..... | **79** |
| **Figura 7** | Análise espacial da Pólio – 2016/2017..... | **81** |
| **Figura 8** | Análise espacial da Rotavírus – 2016/2017..... | **84** |
| **Figura 9** | Análise espacial da Pneumocócica – 2016/2017..... | **86** |
| **Figura 10** | Análise espacial da MnCc – 2016/2017..... | **88** |

## LISTA DE TABELAS


| Descrição | Título | Pg. |
|---|---|---|
| **Tabela 1** | Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para BCG, Hepatite B e Haemophilus influenzae tibo B e DTP em 2016 e 2017..... | 65 |
| **Tabela 2** | Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para Pólio, Rotavírus, Pneumocócica, Meningocócica em 2016 e 2017..... | 66 |
| **Tabela 3** | Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para BCG, Hepatite B, Haemophilus influenzae tibo B e DTP em 2016 e 2017..... .... | 67 |
| **Tabela 4** | Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para Pólio, Rotavírus, Pneumocócica, Meningocócica em 2016 e 2017..... | 68 |
| **Tabela 5** | Índice de Moran Global da cobertura vacinal do Estado da Paraíba no ano de 2016..... | 69 |
| **Tabela 6** | Índice de Moran Global da cobertura vacinal do Estado da Paraíba no ano de 2017..... | 69 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AB-** Atenção Básica

**ACWY-** vacina meningocócica ACWY

**AIDS-** Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**anti-hbs-** Anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B

**AP-** Pertussis acelular

**BCG-** Bacilo de Calmette-Guérin

**CEME-** Central de Medicamentos

**CI-** Coeficiente de incidência

**CRIES-** Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

**CV-** Cobertura vacinal

**DATASUS-** Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

**DEV-** Doenças Evitáveis por Vacinação

**DM-** Doença Meningocócica

**DNEES-** Divisão Nacional de Epidemiologia e Estatística de Saúde

**DTP-** Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis

**DTP/Hib-** Vacina tetravalente

**DTP1-** Primeira dose da DTP

**DTP3-** Terceira dose da DTP

**Dtpa –** tríplice bacteriana acelular infantil

**Dtpa -** vacina tríplice bacteriana acelular infantil

**Dtpw -** vacina tríplice bacteriana de células inteiras

**Dtpw/HB/Hib** - vacina tríplice bacteriana de células inteiras combinada com partícula de superfície do vírus da hepatite B e o componente da cápsula do *Haemophilus influenzae* tipo B

**EAPV-** Eventos adversos pós-vacinação

**EMVAP-** Plano de Ação para as Vacinas do Mediterrâneo Oriental

**FAP-** Fundação Ataulpho de Paiva

**Fiocruz-** Fundação Oswaldo Cruz

**FR-** Fundo Rotativo para a Compra de vacinas

**GAVI-** Aliança Global para Vacinas e Imunização

**GVAP-** Plano Global de Ação para as Vacinas

**Hbsag-** Antígeno de superfície da hepatite B

**HBV-** Vírus da Hepatite B

**HEPB-** Hepatite B

**HepB_BD-** Dose da Hepatite B ao nascimento

**HepB 3-**Terceira *dose da Hepatite B*

**Hexa–dtpa-VIP-HB/Hib-** vacina tríplice bacteriana acelular infantil combinada partícula de superfície do vírus da hepatite B, o componente poliomielite inativada e o *Haemophilus influenzae* tipo b

**Hib-** *Haemophilus influenzae* tipo b

**Hib3-** Terceira *dose da Hib*

**IBGE-** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**MnCc-** Vacina meningocócica C (conjugada)

**MP-** Meningite pneumocócica

**MRC-** Monitoramento rápido de coberturas vacinais

**ODM-** Objetivos de Desenvolvimento do Milênio

**ODS-** Objetivo do Desenvolvimento Sustentável

**OMS-** Organização Mundial de Saúde

**ONU-** Organização das Nações Unidas

**OPAS-** Organização Pan-Americana da Saúde

**PAI-** Programa Ampliado de Imunização

**Penta-dtpa-VIP/Hib-** vacina tríplice bacteriana acelular infantil combinada com poliomielite inativada e o *Haemophilus influenzae* tipo b

**PETNN-** Plano de eliminação do Tétano Neonatal

**PNI –** Programa Nacional de Imunização

**Pólio-** Poliomielite

**Pólio3-** Terceira *dose da vacina pólio*

**Rota- VRH-** Vacina rotavírus humano

**SAGE-** Grupo Consultivo Estratégico de Peritos

**SEARVAP-** SEA *Regional Vaccine Action Plan*

**SIG-** Sistema de Informação Geográfica

**SINAN**- Sistema de Informação de Agravos de Notificação

**SIPNI-** Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização

**SIRGAS 2000**- Sistema Geodésico de Referência

**SPSS-** Programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 24.0

**SUS**- Sistema Único de Saúde

**Tecpar-** Instituto de Tecnologia do Paraná

**tvop-** Vacina trivalente contra poliovírus oral

**UFs-** Unidades *federativas*

**UNICEF-** Fundo das Nações Unidas para Infância

**VAPP-** Poliomielite relacionada à vacina

**VCP3-** Terceira dose da vacina conjugada pneumocócica

**VCP7-** Vacina pneumocócica heptavalente com sete sorotipos de pneumococo

**VDPV-** Poliovírus derivado da vacina

**VIP-** Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)

**VIP3**- Primeira dose da pólio inativada

**VOP-** Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada)

**VPC10-** Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (Pneumo))

**VPC13-** Vacina pneumocócica conjugada 13-valente

## SUMÁRIO


**1 INTRODUÇÃO..... 15**
1.1 HISTÓRICO DAS VACINAS..... 16
**1.1.1 BCG..... 19**
**1.1.2 Hepatite B..... 21**
**1.1.3 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis..... 22**
1.1.3.1 Difteria..... 24
1.1.3.2 Coqueluche..... 24
1.1.3.3 Tétano..... 25
**1.1.4 *Haemophilus influenzae* tipo b - Hib (conjugada)……..... 26**
**1.1.5 Vacina poliomielite 01, 02 e 03 (inativada) – VIP / Vacina poliomielite e 03 (atenuada) – VOP..... 26**
**1.1.6 Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) e Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) ..... 29**
**1.1.7 Vacina rotavírus humano – VRH..... 30**
**1.1.8 Vacina meningocócica C (conjugada) (Meningo C) ..... 32**
1.2 IMUNIZAÇÃO NO MUNDO..... 33
1.3 PROGRAMA DE IMUNIZAÇÃO NO BRASIL..... 41
1.4 EPIDEMIOLOGIA DA COBERTURA VACINAL..... 45
1.5 PARAÍBA..... 51
1.6 ANÁLISE ESPACIAL..... 53
**2 JUSTIFICATIVA..... 56**
**3 OBJETIVOS..... 58**
**4 MÉTODO..... 59**
4.1 DESENHO DO ESTUDO..... 59
4.2 COLETA DE DADOS..... 59
4.3 COBERTURA VACINAL DE CADA IMUNOBIOLÓGICO..... 60
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 61
4.6 ANÁLISE DE AUTOCORRELAÇÃO ESPACIAL ..... 62

**5 RESULTADOS..... 65**
5.1 COBERTURA VACINAL..... 65
5.2 ANÁLISE ESPACIAL..... 69
**6 DISCUSSÃO..... 89**
**7 CONCLUSÕES..... 102**
**REFERÊNCIAS**..... 103

# 1 INTRODUÇÃO

Inicialmente, a imunização é um direito do ser humano, sendo considerada uma das ações mais bem-sucedidas na saúde pública, tendo em vista ser a responsável por salvar inúmeras vidas e reduzir a morbimortalidade de várias doenças, permitindo que crianças se desenvolvam em sua plenitude. Ainda, consiste em uma ferramenta que faz parte de um conjunto de intervenções que atuam na prevenção e controle de doenças, sendo considerada essencial para o futuro de qualquer país do mundo, além de ser extremamente importante a sua disponibilidade em todos os locais do mundo (WHO, 2013a).

Com isso, a imunização ao longo do tempo consagrou-se em todo o mundo como uma das intervenções mais custo-efetivas em saúde pública (WHO, 2018a). No Brasil, é uma ação que está ligada à Atenção Primária à Saúde, como um cuidado preventivo de promoção e de proteção da saúde ofertada na porta de entrada do Sistema Único de Saúde- SUS (BRASIL, 2013b).

Ademais, a imunização é uma intervenção importante para atingir o terceiro Objetivo do Desenvolvimento Sustentável (ODS). Esses objetivos foram desenvolvidos pelos Estados membros da Organização das Nações Unidas (ONU), sociedade civil, setor privado e outros parceiros, no ano de 2015, tendo como premissa os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) estabelecidos no ano 2000, composto por oito objetivos voltados ao combate à pobreza até 2015, além dos resultados obtidos da Rio+20. Os ODS são universais, seguidos por todos os países do mundo, e é composto por 17 objetivos e 169 metas integradas e constituídas de forma equitativa com as três dimensões do desenvolvimento sustentável, quais sejam: social, ambiental e econômica. A saúde está comtemplada no terceiro objetivo “Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos e todas, em todas as idades” (ONU, 2016).

Além disso, a Rio+20 teve como importante resultado o início de uma análise para construção do “Futuro que Queremos”, em que foi pontuado: a importância do combate à pobreza, a criação de um órgão para assegurar o alcance das metas do desenvolvimento sustentável e a preocupação com o meio ambiente (ONU, 2012).

Sendo válido mencionar que uma das metas contempladas no terceiro ODS é reduzir a mortalidade de menores de cinco anos para menos de 25/1000 nascidos vivos até 2030. No entanto, as doenças evitáveis por vacinação permanecem sendo um grave problema de saúde pública em países em desenvolvimento (MALANDE *et al.*, 2019).

Diante das evidências da importância da imunização, como a conquista da erradicação da varíola, a redução da incidência da poliomielite no mundo, a redução da doença, sequelas e mortes causadas pela difteria, tétano, coqueluche, sarampo, foi aprovado, em maio de 2012, o Plano Global de Ação para as Vacinas (GVAP, sigla em inglês) com o intuito de alcançar o objetivo da visão da Década de Vacinas 2011-2020, um mundo livre de doenças imunopreveníveis (WHO, 2013a). Após a conclusão desta Década de Vacinas, elaborou-se uma nova diretriz para a imunização até 2030, cujo objetivo é que toda a população mundial seja favorecida integralmente pelas as vacinas (WHO, 2020b)

Logo, um dos pilares da imunização é que ela ocorra de forma equitativa, sendo este também o objetivo da GVAP, isto é, que os serviços de imunização sejam ofertados a todos os indivíduos, independentemente de qualquer fator (localização geográfica, idade, sexo, nível socioeconômico, educacional, etnia ou trabalho). No entanto, o GVAP não atingiu as metas definidas de ter um mundo livre de doenças preveníveis por vacinas, podendo tal fato ser relacionado a vários fatores, como a urbanização, desastres naturais, conflitos e incertezas geopolíticas, populações desfavorecidas e marginalizadas, populações migrantes, além de determinantes socioeconômicos (WHO, 2018a).

Aponta-se, ainda, como responsável pelo reaparecimento de doenças imunopreveníveis já eliminadas no Brasil, como a poliomielite e o sarampo, o crescimento do movimento antivacina em todo o mundo, estimulado por indivíduos que recusam vacinar seus filhos (CRUZ, 2017). De acordo com o Relatório de Avaliação do GVAP (2018), é necessário que os países entendam que a imunização é essencial para os sistemas de saúde e que os indivíduos compreendam que a vacinação consiste em um direito humano básico para poder fortalecer a imunização após 2020 (WHO, 2018a).

## 1.1 HISTÓRICO DAS VACINAS

A imunização no mundo percorreu uma longa trajetória desde a descoberta feita pelo médico inglês Edward Jenner em 1796, onde este percebeu que ordenhadores de vacas contaminadas pelo vírus da varíola ou não se infectavam com a doença ou a tinham de forma branda (RIEDEL, 2005). Então, ele inoculou material de uma pústula da mão de uma ordenhadora em um menino de 13 anos de idade e meses depois expôs a criança ao vírus da varíola e ela não apresentou nenhum sinal de manifestação da doença, significando estar imunizado (SCHATZMAYR, 2001).

De acordo com Riedel (2005), Edward Jenner, em 1798, decidiu chamar este procedimento de Vacinação, já que a palavra latina de vaca é "*vacca*" e para varíola é "*vaccínia*". O trabalho dele se tratou da primeira tentativa científica de controlar uma doença infecciosa com a vacinação.

A seguir, no século XIX, no período compreendido de 1803 a 1814, ocorreu a expedição de Balmis e Salvany, sendo considerada a primeira campanha humanitária de vacinação mundial. Com esta expedição, houve a constatação da importância das campanhas de saúde pública na prevenção e combate às epidemias (FRANCO-PAREDES; LAMMOGLIA; SANTOS-PRECIADO, 2005).

A vacina contra a varíola foi responsável pela erradicação desta doença no mundo, a qual representou uma grande conquista da Medicina Preventiva, sendo, em 1979, certificada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a eliminação da varíola no mundo por meio de vacina (FENNER *et al.*,1988).

Já no ano de 1881, Louis Pasteur demonstra, na frente de mais de 200 pessoas, o teste da vacina contra o Antraz, obtendo êxito e a vacina foi fabricada pela equipe de Pasteur, sendo provavelmente o primeiro exemplo de empresa de biotecnologia e sua renda foi revertida para criação do Instituto Pasteur em 1885, onde, após inocular por via subcutânea uma substância retirada da medula espinhal de coelhos raivosos em uma criança mordida 14 vezes por um cão raivoso e a mesma ter sobrevivido, Pasteur foi responsável pela primeira geração de vacinação antirrábica (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018; SMITH, 2012).

E no ano de 1888, descobriu-se que o bacilo diftérico produz uma toxina potente e, em 1923, conseguiu-se transformar a toxina diftérica em toxoide. Com o mesmo procedimento em 1926, transformou-se a toxina tetânica em toxoide, criando as vacinas contra difteria e tétano e, em 1896, final do século XIX, surgiram novas vacina criadas pelos pesquisadores alemães Pfeiffer e Kolle, e pelo inglês Wright contra a febre tifoide, a peste e a cólera (PLOTKIN; PLOTKIN, 2008).

Segundo Plotkin; Plotkin (2018), a história da vacinação é relativamente curta quando comparada ao período em que os seres humanos sofreram com moléstias. Aponta-se que foi no século XX que a vacinação em massa foi difundida e acredita-se que, retirando a água potável, nenhuma outra intervenção foi tão significativa na redução da mortalidade e no crescimento da população. As vacinas produzem proteção através das células ou moléculas capazes de controlar a replicação ou inativar produtos nocivos produzidos por patógenos.

Logo, a vacinologia é um termo novo que representa a ciência que estuda as vacinas. Ela tem grande importância devido aos benefícios proporcionados pelas vacinas na prevenção e controle de doenças (ANCONA; DIOCLÉCIO, 2017). Ademais, a imunidade adquirida por intermédio das vacinas é chamada de imunidade ativa, conseguida de forma artificial, em que ocorre a estimulação da resposta imunológica com produção de anticorpos específicos. Este tipo de imunidade também pode vir a ser adquirida de forma natural, onde o indivíduo tem a doença, estimulando células da memória e, assim, fica protegido e não corre o risco de ter a doença novamente (BRASIL, 2014c).

A imunização ativa consiste na aplicação de um microrganismo (todo ou uma parte ou um produto modificado) com o objetivo de provocar uma resposta imunológica e, consequentemente, proteção contra as doenças imunopreveníveis, levando, assim, a uma proteção quase total contra algumas doenças ou protegendo das manifestações mais graves em outras patologias; compreendendo que a resposta imunológica depende de vários fatores, quais sejam: tipo e dose do antígeno administrado; adjuvante presente na vacina e condições relacionadas ao indivíduo que recebe a vacina, como idade, anticorpo já existente, estado nutricional e doença preexistente ou genética (KIMBERLIN *et al.*, 2018).

A outra forma de imunidade é a passiva, esta é transitória e adquirida ou pela passagem de anticorpos maternos para a criança por via transplacentária, colostro e leite materno, ou por meio da aplicação de soro heterólogo/homólogo ou imunoglobulina humana; este tipo de imunidade tem curta duração, semanas ou meses (GRAZIELE; CASSIANO; FERREIRA, 2010; BRASIL, 2014c).

O Grupo Consultivo Estratégico de Peritos (SAGE) da Organização Mundial de Saúde respalda a administração de múltiplas vacinas numa mesma ocasião, pois, desta forma, evita-se a perda na oportunidade de vacinar, principalmente se o retorno do indivíduo for incerto (WHO, 2015a).

### 1.1.1 BCG

A Vacina da BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) foi desenvolvida por Camille Calmett e Albert Guerin no Instituto Pasteur em Paris entre 1906 e 1919, onde foi obtida uma cepa atenuada do *Mycobacterim bovis* a partir da cepa original após a passagem por meio de culturas durante 13 anos, e, em 1921, a vacina foi liberada para ser utilizada em humanos com o nome de BCG (GRANGE *et al.*,1983; SMITH; ORME; STARKE, 2008)

Dessa forma, a vacina da BCG é consumida a nível mundial, apesar de se manter com o mesmo nome, é produzida com cepas diferentes, cultivadas em vários laboratórios pelo mundo. Ela é genotipicamente similar ao *M. bovis*, porém com características genotípicas e fenotípicas diferentes quanto à viabilidade, imunogenicidade, reatogenicidade e virulência (SMITH; ORME; STARKE, 2008). No Brasil, utiliza-se a cepa BCG Moreau – Rio de Janeiro, tida como de alta virulência residual, grande capacidade protetora e causadora de poucas reações adversas. Esta cepa fica no Statens Serum Institut de Copenhagen, na Dinamarca, guardada sob o sistema de lote semente, de onde é enviada para o Brasil regularmente (BRASIL, 2014b).

Ainda, a sua forma de apresentação é liofilizada em ampola multidose acompanhada com diluente próprio e a dose para administração é 0,1 ml dose única, devendo ser administrada de preferência na maternidade, podendo ser administrada com outras vacinas. Sua aplicação é por via intradérmica no músculo deltoide na inserção inferior da face externa do membro superior direito, esta delimitação é importante, pois possibilita a identificação da cicatriz na verificação da atuação da vacina. A vacina BCG depois de reconstituída pode ser usada por um período de 6 horas e neste período a vacina deve ser mantida na temperatura adequada e as doses não utilizadas devem ser desprezadas de acordo com a orientação do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2014c).

A vacina previne a forma disseminada da Tuberculose que está relacionada com alta mortalidade em recém-nascidos e crianças pequenas, meningite por tuberculose e a tuberculose miliar, consistindo na única licenciada para prevenção da

Tuberculose, e, em 1974, começou a fazer parte do Programa Expandido de Imunização da OMS- EPI (WHO, 2017a; WHO, 2018c).

A vacina da BCG está contraindicada em crianças com imunodeficiência primária ou adquirida, com neoplasias malignas, em uso de corticoide em altas doses (até 10 kg, o equivalente a 2 mg/kg/dia de prednisona e acima de 10 kg, à dose ≥ 20 mg/dia), em uso de terapias imunodepressoras e deve ser adiada em recém-nascidos com peso inferior a 2 kg e com lesões graves de pele (BRASIL, 2019n).

Assim, a vacina BCG pode causar reações locais comuns, ao passo que reações adversas mais sérias são raras. Os eventos adversos comuns em 95% dos casos é o desenvolvimento em duas ou mais semanas após a vacinação de uma reação local com o aparecimento de uma pápula endurecida e sensível. Ainda, podem ocorrer ulcerações que apresentam resolução em dois a cinco meses e linfadenopatia do mesmo lado da aplicação (HANEKOM; HAWN; GINSBERG, 2018).

Logo, a vacina BCG é a principal forma de prevenir as formas graves da tuberculose na infância. A tuberculose, no Brasil, é um grave problema de saúde pública, sendo diagnosticados, a cada ano, 70 mil casos novos, com uma ocorrência de cerca de 4,5 mil mortes (BRASIL, 2019o).

Com isso, a tuberculose é a doença infecciosa que mais causa óbito no mundo. Segundo dados da OMS, em 2015, houve 10,4 milhões de casos novos, destes, 87% estão concentrados em 30 países e o Brasil ocupa a 20ª posição. No período compreendido entre 2006 e 2015, foram diagnosticados 71 mil casos novos da doença no Brasil (BRASIL, 2019h).

É válido salientar que o período compreendido entre 2008 e 2012, houve a cobertura vacinal (CV) que variou de 109,4% em 2008 a 105,6% em 2012, com registro de mais três milhões de vacinas aplicadas nos menores de um ano de idade (BRASIL, 2013a).

A CV da BCG, no ano de 2015 foi de 105% e apenas duas unidades federativas (UFs) não atingiram a meta de 90% preconizada pelo PNI. Em relação ao ano de 2018, a CV apresentou uma queda de 9% (105%) e quatro UFs não atingiram a meta (BRASIL, 2019i).

Na Paraíba, em 2018, houve 1.112 casos novos de tuberculose notificados, com um coeficiente de incidência de 27,5/100 mil habitantes e, no ano de 2017, o coeficiente de mortalidade foi 1,5 mil/100 mil habitantes (BRASIL, 2019f).

### 1.1.2 Hepatite B

A infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV) é elevada em todo mundo e a sua frequência e carga viral dependem da região e população (LEE, 1997). A base para purificar as partículas do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) de portadores crônicos foi pautada na descoberta de que essas partículas são imunogênicas e protetoras e não causam infecção (PRINCE, 1968).

Entretanto, como esta descoberta foi quase no mesmo tempo do surgimento da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids, sigla em inglês), os produtos derivados de sangue humano eram considerados perigosos, sendo assim, tanto a classe médica como os indivíduos não queriam utilizar nenhum produto, mesmo com risco muito mínimo de conter o vírus da Aids. Somado a tal fato, ainda existia a dificuldade de conseguir o antígeno, por depender de soro humano (PLOTKIN; PLOTKIN, 2008).

Em virtude destes obstáculos, em 1986, foi licenciada a primeira vacina recombinante, HBsAg, sem risco de contaminação por outros agentes por ser derivada de um gene (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018; VALENZUELA *et al.*, 1982).

Logo, o vírus da Hepatite da B, dentre os cinco tipos sorológicos da hepatite, é o responsável pela maior parte da carga global de hepatite crônica. As vacinas contra a hepatite B estão no mercado desde 1982, sendo consideradas seguras e eficazes e as vacinas conjugadas contendo componentes da vacina contra a hepatite B produz níveis de anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs) protetores (VAN DAMME *et al.*, 2018; DIEZ-DELGADO *et al*, 1997).

A vacina é composta pelo antígeno recombinante de superfície do vírus da hepatite B, purificado e adsorvido por hidróxido de alumínio, com o timerosal como conservante e o esquema vacinal é constituído de uma dose ao nascimento, de preferência ainda na maternidade ou na visita ao serviço de saúde antes dos 30 dias de vida. As doses subsequentes são administradas na forma da Vacina Pentavalente aos dois, quatro e seis meses de vida. A dose a ser administrada é de 0,5 ml na sua forma isolada, por via intramuscular (BRASIL, 2014c).

A vacina da Hepatite B (HepB) está contraindicada em história de anafilaxia prévia e em indivíduos que desenvolveram púrpura trombocitopênica após a vacina

(BRASIL, 2014b). Ainda, os eventos adversos mais comuns em adultos e crianças é a reação no local da administração e uma temperatura superior a 37,7ºC (KIMBERLIN *et al.*, 2018).

Ademais, a hepatite B ocupa o segundo lugar na posição de óbitos entre as hepatites virais no Brasil, sendo constatados 14.172 óbitos no período entre 2000 e 2016, desses, 55,2% tiveram a hepatite B como causa base. A Região Norte obteve o maior coeficiente de mortalidade, 0,5 óbito por 100.000 habitantes em 2016. No período de 1999 a 2017, foram notificados 218.257 casos de Hepatite B, com o maior número na região Sudeste (35,2%), seguida das regiões Sul (31,6%), Norte (14,3%), Nordeste (9,7%) e Centro-Oeste (9,2%) (BRASIL, 2018a).

Na Paraíba, os casos confirmados de Hepatite B em 2017 foram 77 casos com uma taxa de incidência de 1,9/100 mil habitantes, e, em 2018, a taxa de incidência foi de 2,5/100 mil habitantes, com 101 casos (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2019k).

### 1.1.3 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis (DTP)

As vacinas contra difteria e tétano são elaboradas a partir da inativação da capacidade tóxica do toxoide diftérico e toxoide tetânico, respectivamente, e as vacinas de células inteiras contra a coqueluche foram descobertas em 1906 após anos de tentativas. Na década de 1940, o toxoide diftérico, o toxoide tetânico e a vacina contra coqueluche foram associadas, criando a vacina contra difteria, tétano e coqueluche de células inteiras - DTP (TEJPRATAP; TIWARI, 2018).

Nas décadas de 1980 e 1990, devido a uma inquietação com os eventos adversos locais e sistêmicos causados pelo componente Pertussis, houve a elaboração das vacinas com componente Pertussis acelular – aP, sendo licenciada em 1996 esta vacina menos reatogênica (ACIP, 1997).

No Brasil, as vacinas DTP são encontradas nas seguintes formulações: vacina DTPa – tríplice bacteriana acelular infantil, encontrada nas clínicas particulares e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries); DTPw - vacina tríplice bacteriana de células inteiras, encontrada nas unidades básicas de saúde; DTPw/HB/Hib - vacina tríplice bacteriana de células inteiras combinada com partícula de superfície do vírus da hepatite B e o componente da cápsula do *Haemophilus influenzae* tipo B, encontrada nas unidades básicas de saúde desde setembro de 2012, chamada de Pentavalente; DTPa - vacina tríplice bacteriana acelular infantil

pode estar acompanhada e dar origem à Penta-DTPa -VIP/Hib, onde inclui a poliomielite inativada e o *Haemophilus influenzae* tipo B e a Hexa – DTPa-VIP-HB/Hib, que inclui a mais o componente contra a hepatite B, encontrada apenas nas clínicas privadas (BALLALAI; BRAVO, 2016).

A vacina Pentavalente foi introduzida no Calendário Nacional de Vacinação em setembro de 2012, seguindo as orientações da OMS de ampliar a cobertura vacinal com a administração de várias vacinas em uma única aplicação, prevenindo, desta forma, difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e as infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* b (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c).

Ainda, o esquema da Pentavalente consiste na aplicação de três doses, realizadas aos dois, quatro e seis meses com intervalo de 30 a 60 dias e uma dose de reforço aos 15 meses por via intramuscular profunda (0,5ml) e aos quatro anos com DTP, e as gestantes são vacinadas com dTpa a partir da 20ª semana de gestação (BRASIL, 2019g). O esquema e via de administração da vacina hexavalente segue o mesmo esquema da Pentavalente (BALLALAI; BRAVO, 2016).

Todas as vacinas DTP são contraindicadas para maiores de sete anos, as que contêm a DTPw são contraindicadas para quem apresentou evento adverso como episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas, convulsões nas primeiras 72 horas, reação anafilática nas primeiras duas horas e encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após a vacinação e as que, na sua formulação, contêm a DTPa, a contraindicação está relacionada a quem apresentou eventos adversos, como reação anafilática e encefalopatia aguda. As reações adversas dividem-se em locais onde pode ocorrer a formação de abscesso, edema e vermelhidão no local da aplicação e manifestações sistêmicas, onde podem surgir febre, sonolência, anorexia, vômitos, irritabilidade, choro persistente, encefalopatia e apneia (BRASIL, 2014b).

Sendo válido ressaltar que a combinação de vários antígenos em uma única vacina é extremamente importante, pois diminui o número de visitas aos locais de vacinação, reduz a angústia dos pais em relação à aplicação de várias injeções, reduz custos e a sobrecarga dos funcionários. Além desses fatores, outro fato muito importante é a redução da vacinação perdida, além de as evidências mostrarem que combinação dos três antígenos na DTwP em uma única vacina melhorou a imunogenicidade dos toxoides (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018).

Portanto, a cobertura vacinal da DTP cresceu de 66% em 1990 para 95% em 2015, entretanto, percebe-se que, nos últimos anos, a cobertura da Pentavalente

(DTP/HepB/Hib) está caindo com 83,81%, 88,51% e 70% nos anos de 2017, 2018 e 2019, respectivamente (BRASIL, 2019b).

#### 1.1.3.1 Difteria

No Brasil, em 1990, foram notificados 640 casos de difteria com coeficiente de incidência de 0,45/100 mil habitantes, ocorrendo, no decorrer dos anos, uma queda, registrando-se 58 casos com uma incidência de 0,04/100 mil habitantes em 1999 (BRASIL, 2019h).

Ainda, o último óbito pela difteria foi em 2017: uma criança procedente da Venezuela, e, em 2018, foram notificados 31 casos, no entanto, apenas um caso foi confirmado (BRASIL, 2019d). No ano de 2012, observa-se ausência de casos e, no período de 2003 a 2018, foram notificados 22 óbitos, com taxa de letalidade de 9% (BRASIL, 2019j). Portanto, em 2018, houve apenas um caso confirmado, com coeficiente de incidência de 0,002 caso/100 mil habitantes (BRASIL, 2019i).

#### 1.1.3.2 Coqueluche

Em 1980, a morbidade da coqueluche era elevada, atingindo mais de 40 mil casos anuais com coeficiente de incidência superior a 30/100.000 habitantes. Esse número, desde 1983, está em decréscimo (BRASIL,2019a), e, no início da década de 1990, os casos de coqueluche reduziram devido ao aumento das coberturas vacinais em torno de 70% da DTP, e a incidência passou a ser de 10,6 para 100.000 habitantes. O perfil epidemiológico da doença modificou desde 1998, com o aumento da cobertura vacinal para 95% e 100%, obtendo-se um coeficiente de incidência em 2000 de 0,9/100.000 habitantes, e, com a continuidade dos índices de cobertura elevados, em 2004, atingiu uma incidência de 0,72 e em 2010 0,32 para 100.000 habitantes (BRASIL,2019h).

Em 2011, houve um aumento abrupto do número de casos, sendo formuladas hipóteses para justificar, como ciclicidade da doença, maior possibilidade do diagnóstico laboratorial, melhora no diagnóstico e notificação, maior susceptibilidade dos menores de seis meses. De acordo com dados do Sistema de Informação de

Agravos de Notificação (SINAN), de 2011 a 2014, foram confirmados 22.772 casos de coqueluche no país, sendo, em 2011, 2.248 e, em 2014, 8.614 casos, com 61% em menores de um ano e, dentre estes, 87% em menores de seis meses. No ano de 2015, houve redução e a incidência de 4,2 em 2014 caiu para 1,0/100.000 habitantes em 2018, e, em 2016, 2017 e 2018, foram notificados 1.330, 1.898 e 2.151 casos, respectivamente (BRASIL, 2019a).

#### 1.1.3.3 Tétano

O tétano acidental, no Brasil, apesar da redução do número de casos, permanece sendo um problema de saúde pública em virtude da sua alta letalidade e elevada despesa com tratamento. No período compreendido entre 2007 e 2016, foram notificados 5.224 casos, sendo confirmados 2.939 casos, havendo uma redução de 52,6% neste período, com 344 casos notificados em 2007 e 163 em 2016 (BRASIL, 2018b).

No período de 2013 a 2018, foram confirmados 1.512 casos no país de tétano acidental, e o coeficiente de incidência variou de 0,14 em 2013 a 0,10 por 100.000 habitantes em 2018, e a faixa etária mais acometida foi entre 30 e 69 anos. Nos anos de 2017, 2018 e 2019, foram confirmados 230, 199 e 206 casos de tétano acidental, com uma letalidade de 31%, 40% e 29% respectivamente, analisada como elevada em relação a outros países desenvolvidos, que é em torno de 10 a 17% (BRASIL, 2019l).

No Brasil, o tétano neonatal foi eliminado como problema de saúde pública em 2003, e, entre os anos de 2017 e 2019, não houve casos notificados, tendo apenas um em 2016 (BRASIL, 2019m).

Na Paraíba, considerando-se o cenário epidemiológico da coqueluche, de acordo com o SINAN, no período de 2013-2017, houve 736 casos suspeitos e, no período de 2016-2017, apenas 61 casos foram notificados, mostrando um declínio nas notificações (BRASIL, 2018c). Com relação ao tétano acidental, no período de 2007 a 2016, foram notificados 107 casos, com 73 casos confirmados, taxa de incidência 0,19/100 mil habitantes e uma taxa de letalidade 35,6%, 26 óbitos e, para a difteria, o último caso confirmado foi em 2015 (BRASIL, 2018b; BRASIL, 2019b).

### 1.1.4 *Haemophilus influenzae* tipo b - Hib (conjugada)

A primeira evidência precisa que as infecções invasivas causadas pelo Hib podiam ser evitadas com a vacina foi em um estudo finlandês no decorrer de uma epidemia de doença meningocócica (PELTOLA *et al.*, 1976). As vacinas contra a bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b passou por várias modificações até que foi associada ao toxóide da difteria, obtendo-se, em 1987, a primeira vacina licenciada de polissacarídeo (SCHNEERSON *et al.*, 1980).

A OMS, em 2006, recomendou a implantação da vacina contra Hib em todos os programas de imunização do mundo, sendo ela fortemente imunogênica em combinação com outras vacinas, além de ser considerada segura e eficaz em crianças a partir de seis semanas de idade e ter apenas uma única contraindicação à sua administração, a hipersensibilidade prévia aos componentes da vacina (BLACK; GREENBERG, 2005; NARDURI *et al.*, 2018; WHO, 2006).

A vacina *Haemophilus influenzae* tipo B foi implantada em 1999, sendo, em 2003, introduzida no PNI após ser incorporada à DTP, constituindo a tetravalente (DTP/Hib) (BRASIL, 2019i).

Em 2010, a vacina Hib passou a ser ofertada pelo PNI, por meio da Vacina Pentavalente. A sua indicação de forma isolada é reservada para casos especiais nos CRIEs ou para complementar esquema de vacinação (BRASIL, 2014b).

A administração da vacina é por via intramuscular, na dose de 0,5 ml, e pode apresentar reações adversas, como dor, hiperemia e edema no local da aplicação (KIMBERLIN *et al.*, 2018).

Ademais, a meningite causada pelo *Haemophilus influenzae* tipo B ocupava, até 1999, a segunda causa mais comum de meningite no Brasil, sendo atribuída a ele uma incidência de 23,4 casos para 100.000 habitantes em menores de um ano. A introdução da vacina contra o Hib, em 1999, levou a uma redução de mais de 90% no número de casos, na incidência e nos óbitos por meningite por *H. influenzae* (BRASIL, 2019g).

Na Paraíba, os casos de meningite confirmados em crianças no período de 2007 a 2017 foram para Meningite por Hemófilo, seis casos (CALDAS, 2019).

### 1.1.5 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – VIP / Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) – VOP

A vacina contra Poliomielite inativada (VIP) foi apresentada por Jonas Salk em 1954 e, em 1960, Albert Sabin apresentou a vacina oral de vírus atenuado (VOP). As vacinas SALK ou VIP e SABIN ou VOP foram responsáveis pela interrupção da transmissão do poliovírus selvagem (BRASIL, 2004). Albert Sabin foi o responsável pela atenuação dos três sorotipos de poliovírus responsáveis pela poliomielite, licenciada primeiro em 1961 como Vacina monovalente contra o poliovírus oral – m VOP e, em 1963, como Vacina trivalente contra poliovírus oral – tVOP (SABIN, 1985).

O estudo da vacina inativada contra o poliovírus -VIP iniciou-se em abril de 1954, e, em abril 1955, os resultados favoráveis foram divulgados, sendo rapidamente licenciada em vários países e melhorada ao longo do tempo, até atingir a VIP com potência precisa composta por três poliovírus (1,2,3), antígeno morto (LAMBERT; MARKEL, 2000). A VIP pode ser encontrada em associações com outras vacinas, como a DTwP/DTaP, Hib ou Hepatite B sem interferir na sua resposta imune (VIDOR, 2018).

A VOP contém vírus atenuado, trivalente, tipo poliovírus (1,2,3) e uma dose desta vacina promove imunidade para os três sorotipos em cerca de 50% dos receptores e as três doses do esquema básico, em mais de 95% dos receptores (BRASIL, 2014b).

A VIP está disponível na forma líquida em frasco com multidose ou seringa preenchida, única dose e sua via de administração é intramuscular no vasto lateral da coxa em crianças menores de dois anos e a VOP é liquida, administrada por via oral com duas gotas (BRASIL, 2014c).

A escolha de qual vacina deveria fazer parte do esquema vacinal contra a poliomielite no início dos anos 60 era controversa (PLOTKIN, 1997), no entanto, atualmente, sabe-se que ambas as vacinas são necessárias para alcançar e manter a erradicação do poliovírus selvagem (WHO, 2014a).

No Brasil, o Ministério da Saúde adotou, no segundo semestre de 2012, o esquema sequencial de duas doses da VIP aos dois e quatro meses e, para completar o esquema de vacinação a VOP, aos seis meses e um reforço aos 15 meses (BRASIL, 2014a). Em 2016, o Ministério da Saúde modifica o esquema básico do calendário vacinal para três doses da VIP aos dois, quatro e seis meses, uma dose da VOP aos 15 meses e, aos quatro anos, uma dose de reforço (BRASIL, 2016a).

O esquema tem o intuito de diminuir o risco de paralisia relacionada à vacina de vírus vivo e manter os altos padrões de imunidade intestinal dada pela VOP (WHO, 2012a). A VIP, após a sua administração, leva a uma soroconversão para os três tipos em torno de 95% ou mais nas duas primeiras doses, e, na terceira dose, atinge 99% a 100%, com imunidade provavelmente vitalícia; a VOP, com três ou mais doses, leva a uma ótima resposta de anticorpos séricos e a uma resposta variada da imunidade intestinal (KIMBERLIN *et al.*, 2018).

A vacina VOP é utilizada no Brasil desde 1962, porém as altas coberturas foram atingidas a partir de 1980 com a introdução dos Dias Nacionais de Vacinação, onde toda a população abaixo de cinco anos de idade é vacinada. A VOP, por induzir forte imunidade intestinal, bloqueia a circulação do vírus selvagem da poliomielite e dos mutantes vacinais neurovirulentos, enquanto a vacina inativada - VIP não bloqueia a circulação do vírus selvagem por via intestinal (BRASIL, 2014a).

Dentre os três sorotipos, o tipo 02 foi declarado erradicado no mundo, sendo o último caso natural na Índia em 1999, e o tipo 03 não possui caso notificado desde 2012, sugerindo que pode estar erradicado. Desta forma, apenas o poliovírus tipo 01 é causador de todos os casos de poliomielite associados ao poliovírus selvagem. Em 2016, a nível mundial, a VOP trivalente foi modificada para VOP bivalente, pois foi retirado o poliovírus tipo 02 da vacina (KIMBERLIN *et al.*, 2018).

A VOP é contraindicada em gestantes, em indivíduos com relato de poliomielite (pólio) vacinal em dose anterior e com reação alérgica aos componentes da vacina, além de indivíduos e seus comunicantes com imunodeficiência humoral e celular, neoplasias e uso de terapia imunossupressora; a VIP, em indivíduos com relato de reação anafilática em dose anterior ou a algum de seus componentes (BRASIL, 2014c).

Os eventos adversos relacionados à VIP são raros, porém a VOP pode apresentar manifestações sistêmicas, como a poliomielite relacionada à vacina (VAPP), meningite asséptica e encefalite, e ocasionar o poliovírus derivado da vacina (VDPV) (BRASIL, 2014b).

A poliomielite apresentou alta incidência no Brasil até 1980, mas, com as campanhas de vacinação em massa e o cumprimento do calendário de vacinação, seu último caso ocorreu em 1989. Após três anos da ausência de circulação do poliovírus selvagem no Continente Americano, a OPAS e a OMS decretaram a região livre da poliomielite em 1994 (BRASIL, 2019h).

A vacina contra a poliomielite, entre os anos de 2008 e 2012, apresentou uma cobertura de 100% em relação à terceira dose registrada, havendo uma queda em 2012, 96% (BRASIL, 2013a). Em relação à homogeneidade da CV, apresentou-se em torno de 60% a 64% em relação a todos os municípios brasileiros (BRASIL,2019i).

### 1.1.6 Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) e Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13)

A primeira vacina contra a doença pneumocócica elaborada trata-se da vacina pneumocócica capsular polissacarídica em 1977, contendo sete antígenos e que, posteriormente, foi aumentada para 23 antígenos (vacina com polissacarídeo pneumocócico 23-valente). Contudo, como não protegia crianças menores de dois anos (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018), foi elaborada uma vacina pneumocócica heptavalente com sete sorotipos de pneumococo (VCP7) segura e eficaz em menores de dois anos, população importante por ser a de maior vulnerabilidade para doenças pneumocócicas invasivas (SHAO *et al.*, 2006).

A VCP7 foi liberada em 2000 para prevenção da doença pneumocócica em lactentes e, em um estudo realizado durante um ano, demonstrou uma queda acentuada da incidência da doença pneumocócica invasiva na faixa etária menor de dois anos, levando, assim, a uma forte redução da doença entre os adultos como consequência da imunidade de rebanho (BLACK *et al*, 2001; LIU *et al.*, 2015; PLOTKIN; PLOTKIN, 2018).

Após a VPC 7, foi introduzida a vacina pneumocócica 10-valente (VPC10), com dez sorotipos de pneumococo, e, em 2010, foi licenciada a vacina pneumocócica 13-valente (VPC13), com 13 sorotipos de pneumococo. A vacina conjugada pneumocócica proporciona proteção expressiva contra doenças invasivas e pneumonia nas crianças, e, consequentemente, esta proteção estende-se para todas as faixas etárias devido ao fenômeno de proteção de rebanho (KLUGMAN, 2018).

No Brasil, a VPC 10 foi inserida no calendário de vacinação nacional em março de 2010, e a VCP13 é ofertada no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro apenas para pacientes de alto risco acima de cinco anos no CRIEs (BRASIL, 2019i; BRASIL, 2019e).

A VPC10 e a VPC13 previnem em torno de 70% e 90%, respectivamente, dos quadros graves de pneumonia, meningite e otite causados pelo pneumococo. O

esquema de vacinação é realizado com três doses, por via intramuscular, aos dois, quatro e seis meses de vida, e uma dose de reforço seis meses após a última dose (BALLALAI; BRAVO, 2016).

A VPC10 e a VCP13 podem apresentar como eventos adversos manifestações locais e sistêmicas e, como contraindicação, a hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina, acrescendo à VCP13 a hipersensibilidade ao toxóide diftérico (BRASIL, 2014b).

A VPC10 provou ter grande efetividade contribuindo para redução da incidência e dos óbitos causados por doenças ocasionadas pelo *S. pneumoniae* (DOMINGUES *et al.*, 2014; GRANDO *et al.*, 2015).

A meningite pneumocócica (MP) é considerada um problema de saúde pública mundial, e apresenta alta morbimortalidade em todo o mundo. O pneumococo é a principal bactéria causadora de pneumonia, sendo, junto com o meningococo, a principal bactéria causadora da meningite (SILVA *et al.*, 2006).

Ademais, a meningite provocada pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) ocupa o segundo lugar em ocorrência das causas de meningite bacteriana (BRASIL, 2019g).

O coeficiente de incidência da MP para menores de um ano, após a implantação da VPC10, reduziu 58%, passando de 6,8 casos/100 mil habitantes em 2010 para 2,9 casos/100 mil habitantes em 2018. Ao realizar um comparativo entre os períodos 2007-2010 e 2015-2018, a incidência e a mortalidade reduziram de 0,58 para 0,47 caso/100 mil hab. e de 0,19 para 0,16 óbito/100 mil hab., respectivamente, com letalidade de 32%. A meta preconizada para a VCP 10 não foi alcançada tanto na segunda dose abaixo de um ano como na dose de reforço (BRASIL,2019i).

Sendo importante mencionar que na Paraíba, os casos de meningite por pneumococo confirmados em crianças no período de 2007 a 2017 foram 26 casos (CALDAS, 2019).

### 1.1.7 Vacina rotavírus humano - VRH

Os estudos para o desenvolvimento de uma vacina segura e efetiva contra o rotavírus iniciaram-se na década de 1970; entretanto, apenas em setembro de 1998, foi licenciada a vacina contra o rotavírus nos Estados Unidos, desenvolvida por Albert Kapikian (ACIP, 1999; WYATT *et al.*, 1979). Todavia, em novembro do ano seguinte,

esta vacina foi retirada do mercado, devido à ocorrência elevada de casos de intussuscepção após duas semanas de aplicação da vacina nos lactentes (CDC, 1999; MURPHY *et al.*, 2001).

Outras vacinas foram produzidas: uma pentavalente licenciada nos Estados Unidos em 2006, e outra contendo os sorotipos G1 e P1a [8] licenciada em 2008 (PLOTKIN, 2006; VESIKARI *et al.*, 2004). As duas vacinas mostraram-se eficazes e seguras após ensaios clínicos, comprovando que a intussuscepção era rara (CLARK *et al.*, 2006; WEINTRAUB *et al.*, 2014). Após todas as pesquisas, o Grupo Consultivo Estratégico de Peritos (SAGE) da Organização Mundial de Saúde (OMS) orientou a introdução da vacina contra o rotavírus em todos os programas nacionais de imunização a nível mundial, visto que, ao reduzir as infecções graves associadas à diarreia e a alta mortalidade, obtém-se um impacto positivo de saúde pública (JIANG *et al.*, 2010; WHO, 2009; WHO, 2013b; PATEL *et al.*, 2011).

No Brasil, a vacina disponível no PNI é a vacina monovalente, vacina rotavírus G1PA [8] atenuada, e nas clínicas privadas, a vacina pentavalente, vacina rotavírus G1, G2, G3, G4 e P1[8] atenuada. Todas possuindo o efeito não patogênico, mas com capacidade imunogênica e com possíveis eventos adversos relacionados à vacinação, como irritabilidade, vômitos, diarreia moderada e invaginação intestinal (BRASIL, 2014b).

A vacina contra o rotavírus previne as formas graves da doença, e seu esquema vacinal consiste em duas doses, aos dois e quatro meses de vida, para a vacina monovalente, e três doses (dois, quatro e seis meses de vida) para a pentavalente, ambas por via oral (BALLALAI; BRAVO, 2016).

As contraindicações relacionadas às vacinas são imunodeficiência primária ou secundária; uso de drogas imunossupressoras; presença de alergia a algum componente da vacina ou à dose anterior; encontrar-se fora da faixa etária preconizada; e presença de doença do trato gastrointestinal como doença gastrointestinal crônica, má formação do trato gastrointestinal e história prévia de invaginação intestinal (BRASIL, 2014c).

As doenças diarreicas agudas são a segunda causa de óbito em crianças menores de cinco anos no mundo, aproximadamente uma para cada cinco crianças morrem de diarreia. No Brasil, é um motivo importante de morbimortalidade e tem relação direta com condições de vida e saúde dos indivíduos (BRASIL, 2019h). Ainda,

o número de casos de Doenças Diarreicas Agudas na Paraíba, em 2017 e 2018, foram, respectivamente, 114.029 e 119.062 (BRASIL, 2019c).

### 1.1.8 Vacina meningocócica C (conjugada) (MnCc)

A vacina polissacarídica capsular contra os sorogrupos A e C meningocócicos teve a sua criação em 1966, porém não imunizava crianças abaixo de dois anos e a durabilidade da imunidade era incerta (ARTENSTEIN *et al.*, 1970; GOTSCHLICH; LIU; ARTENSTEIN, 1969; RICHMOND *et al.*, 2000).

Os conjugados meningocócicos dos sorogrupos A e C foram elaborados associados ao toxóide tetânico ou da difteria, o que lhes conferiu uma capacidade de imunidade mais prolongada, como também imunidade para a faixa etária abaixo de dois anos (RICHMOND *et al.*, 2000; RICHMOND *et al.*, 2001).

A vacina meningocócica C foi introduzida no PNI em 2010 e é administrada em crianças aos três e cinco meses de vida, isto é, duas doses, e um reforço aos 12 meses de idade. A sua utilização é a forma mais eficaz de prevenção contra a doença meningocócica causada pelo sorogrupo C ((BRASIL, 2019g).

A vacina é administrada por via intramuscular, na posologia de 0,5 ml, e apresenta como contraindicação a presença de anafilaxia após uso de algum componente da vacina ou a dose anterior (BALLALAI; BRAVO, 2016).

Os eventos adversos relacionados a esta vacina são reações locais (dor, rubor, edema, endurecimento e hiperestesia) e manifestações sistêmicas (febre, choro, cefaleia, anorexia, diarreia, vômitos e alterações no sono) (BRASIL, 2014b).

A *N. meningitidis* é classificada em 12 sorogrupos, porém os casos de doença invasiva no mundo são ocasionados pelos grupos A, B, C, W, X e Y. Pode ocasionar doença invasiva em surtos localizados ou em grandes áreas, além de epidemias (ACEVEDO *et al.*, 2019). A doença meningocócica (DM) atinge indivíduos em todas as faixas etárias, com maior incidência nos lactentes no primeiro ano de vida (MORAES et al., 2017).

No Brasil, a meningite causada pela *Neiseeria meningigitidis* (meningococo) é a principal causa de meningite bacteriana (BRASIL, 2019g). Os sorogrupos isolados mais frequentes no Brasil causadores da doença invasiva são: B, C, Y e W (MORAES *et al.*, 2017).

A Vacina meningocócica C conjugada (MnCc) foi incorporada ao Calendário Nacional de Vacinação da Criança em 2010 devido ao crescimento na incidência do sorogrupo C, em especial em menores de um ano de vida, e aos constantes surtos em várias regiões do país (ANDRADE *et al.*, 2017; BRASIL, 2013a; MORAES *et al.*, 2017).

A DM invasiva é causada pela infecção por *Neisseria meningitidis* (meningococo) relacionada a altas taxas de mortalidade e com sequelas. A meningococcemia, forma mais grave da DM, ainda apresenta, no Brasil, uma taxa de letalidade maior, 40%, mostrando a necessidade de buscar estratégias para prevenção desta doença (BRASIL, 2019i). A incidência das doenças meningocócicas causadas pela cepa C, após a introdução da vacina no PNI brasileiro, teve uma redução (CARDOSO *et al.*, 2012; TAUIL *et al.*, 2014).

No Brasil, nos últimos quatro anos, o sorogrupo C é o principal responsável pela doença invasiva, com coeficiente de incidência (CI) médio 0,16 caso/100 mil hab. e o sorogrupo B apresenta CI médio de 0,07 caso/100 mil hab. Após a introdução da vacina meningocócica C em 2010, o coeficiente de incidência da DM sorogrupo C diminuiu de 0,62 caso para 0,16 caso/100 mil hab. para o período de 2015-2018. A meta preconizada pelo PNI para a vacina MnCc é de 95% e, nos anos 2016, 2017 e 2018, tem apresentado queda com 91,7%, 87% e 86,2%, respectivamente. Vale ressaltar que, desde sua implantação no PNI, a cobertura nunca foi alcançada para a dose de reforço (BRASIL, 2019i).

A prevenção das DM por intermédio da vacina assume papel de grande relevância, devido às características de rápida evolução, de gravidade, de elevadas taxas de letalidade e de perfil epidêmico (HARRISON; GRANOFF; POLLARD, 2018). No que tange à Paraíba, os casos de meningite confirmados em crianças no período de 2007 a 2017 foram para a doença meningocócica, 93 casos (CALDAS, 2019).

## 1.2 IMUNIZAÇÃO NO MUNDO

No mundo, a OMS liderou a campanha de vacinação contra a varíola, doença grave de caráter endêmico em cada continente e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) ficou responsável pela erradicação da varíola no Continente Americano. Esta iniciativa fez com que a varíola fosse declarada como erradicada na Região das Américas em 1973 e, no mundo, em 1979 (SOERENSEN, 1978/1979).

Essa erradicação da varíola foi um passo muito importante na saúde pública mundial e tal fato fez com que os sanitaristas vissem a oportunidade de controlar ou erradicar outras doenças imunopreveníveis, surgindo a ideia de realizar um programa com as outras vacinas, pois, na década de 60, muitas crianças estavam morrendo em consequência de doenças que poderiam ser evitadas com a vacinação. Na África, aproximadamente um terço das crianças não atingia a idade de cinco anos, sendo as doenças imunopreveníveis responsáveis, em grande parte, por essas mortes (ANDRUS *et al.*, 2017; GREENWOOD, 2014; HOMMA *et al.*, 2003).

Diante deste cenário, na Assembleia de Saúde Mundial, em 1974 (Resolução WHA 27.57/1974), a OMS criou o Plano Global Ampliado de Imunização, em que os Estados Membros deveriam desenvolver ou manter seus programas de imunização e vigilância contra a difteria, coqueluche, sarampo, poliomielite, tuberculose e outras doenças, quando necessário. Além disso, a OMS deveria cooperar com os governos no crescimento de seus programas, assegurar vacinas de boa qualidade, prover equipamentos e suprimentos e apoiar as atividades de pesquisa no país (PAHO, 1977).

Contudo, em 1977, o programa, devido à falta de recursos iria extinguir-se, quando o Diretor Geral da OMS da época doou um milhão de dólares para a expansão do programa e o diretor do Fundo das Nações Unidas para Infância (UNICEF) assegurou a sua manutenção, fornecendo financiamento para os programas nacionais, além de instigar os líderes mundiais a aprovar o programa. Tal fato fez com que uma equipe da OMS, composta por Jonh Lloyd e James Cheyne, juntamente com a UNICEF, elaborasse a logística das vacinas e a UNICEF passou a abastecer os países de refrigeradores, seringas, caixas de frios, agulhas e outros itens necessários para a entrega da vacina. Neste contexto, o primeiro curso para cadeia de frios foi elaborado em três semanas, testado no Nepal e depois revisado e testado em três outros países (REID; FLECK, 2014).

O Programa Expandido de Imunização forneceu aos países as orientações necessárias para elaborar, desenvolver e gerenciar os serviços de imunização, e, na década de 1980, com o esforço global para atingir a imunização universal da criança, houve a criação dos sistemas nacionais de imunização e consequente aumento da cobertura vacinal. Apesar de todos os esforços, o acordo da imunização não foi mantido por todos os países, e, em 2003, as estimativas globais eram que 27 milhões de crianças não haviam recebido as vacinas preconizadas. Sendo assim, na 58ª

Assembleia Mundial de Saúde da OMS, apresentou-se o Projeto de Imunização Global, Visão e Estratégia, documento considerado um marco estratégico para o período de 2006-2015, com o intuito de manter a cobertura vacinal já conquistada e expandi-la para as populações que ainda não tinham acesso à vacinação (WHO, 2005).

Na Assembleia Mundial de Saúde, em maio de 2012, aprovou-se o Plano Global de Ação para as Vacinas com a finalidade de atingir os objetivos da visão da Década das Vacinas (2011 – 2020), onde todos os indivíduos deveriam estar livres de doenças imunopreveníveis. O plano de ação mundial foi elaborado tendo como base seis princípios fundamentais, quais sejam: o compromisso dos países; a responsabilidade compartilhada entre indivíduos, comunidade e governo; a equidade, acesso para todos; a integração entre os cuidados primários de saúde; a sustentabilidade para manutenção dos programas de imunização e a inovação para manter a qualidade em todas as etapas da imunização (WHO, 2012b).

O Plano de Ação Global para as Vacinas para a Década das Vacinas de 2020 apresenta cinco metas a serem cumpridas, são elas: um mundo livre de poliomielite; conhecimento sobre as coberturas vacinais de todas as regiões do mundo; exceder a meta de redução da mortalidade infantil; conhecer as metas de eliminação de doenças de todas as localidades e desenvolvimento e introdução de novas vacinas, além de novas tecnologias (WHO, 2013a). Para tanto, a Organização Mundial da Saúde afirma a necessidade de um planejamento para o futuro da imunização, para que as metas descritas acima fossem alcançadas (WHO, 2018a).

Desta forma, os ministros da saúde de 194 países, em maio de 2017, aprovaram uma nova resolução para fortalecer a vacinação, com o objetivo de alcançar as metas do Plano de Ação Global para Vacinas. Esta resolução desafia os países a demonstrar liderança e governança mais robusta em relação aos programas nacionais de imunização e a fortalecer os sistemas de monitoramento e vigilância para garantir o uso de dados atualizados para orientar as decisões estratégicas e programáticas que permitem otimizar o desempenho e o impacto da imunização. Além disso, os países são solicitados a expandir os serviços de imunização para além da infância, mobilizar fundos internos e fortalecer a cooperação internacional para alcançar os objetivos do Plano de Ação Global para Vacinas (WHO, 2018d).

Um objetivo do Plano de Ação Global para Vacinas é que a imunização ocorra de forma equitativa entre todos os indivíduos, independentemente da localização

geográfica, da idade, do gênero, do nível socioeconômico e educacional, da etnia, sendo equidade considerada um princípio fundamental da imunização (WHO, 2018a).

A Fundação Bill e Melinda Gates investe em vacinação e imunização para contribuir com os objetivos da Década das Vacinas, trabalhando para assegurar que as vacinas existentes salvem vidas e cheguem onde mais se necessita, além de contribuir no desenvolvimento de novas vacinas e nas formas de entrega. Ela tem o compromisso de doar 2,5 bilhões de dólares para a Aliança Global para Vacinas e Imunização (GAVI), uma colaboração público-privada global importante para aumentar o acesso a vacinas existentes e acelerar a inclusão de novas vacinas em países em desenvolvimento (THE BILL & MELINDA GATES FOUNDATION, 2019).

A GAVI é uma organização internacional criada em 2000 com a missão de salvar a vida de crianças e proteger a saúde dos indivíduos, expandindo o uso igualitário de vacinas em países de baixa renda. Foi criada com a colaboração da Fundação Bill & Melinda Gates e reúne setores públicos e privados com objetivo único de vacinar todas as crianças de qualquer lugar (GAVI, 2020). A GAVI oferece três tipos de suporte aos países que recebem seu apoio, são eles: suporte vacinal, no qual fornece 13 vacinas para programas e campanhas, assim como mantém estoques de emergência; fortalecimento do sistema de saúde com a introdução de uma cadeia de frios segura e assistência técnica (GAVI, 2019).

Sendo pertinente retratar que a imunização teve um grande estímulo com a criação da Gavi Alliance, pois melhorou os serviços de imunização em países que são elegíveis para receber sua contribuição (REID; FLECK, 2014).

A Região do Sudeste Asiático da OMS, composta por 11 países, quais sejam: Bangladesh, Butão, República Popular Democrática da Coreia, Índia, Indonésia, Maldivas, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Tailândia e Timor-Leste, em que abrange um quarto da população mundial, em torno de 1,8 bilhões de pessoas. A região recebeu o certificado de eliminação da Pólio em março de 2014, e a grande preocupação é alcançar, até 2020, a eliminação do sarampo (WHO, 2017f).

Ainda, os fortes sistemas de imunização da região construídos ao longo da última década garantem que mais de 32 milhões de crianças sejam totalmente imunizadas anualmente e que mais de 90% da população estejam acessando os benefícios das vacinas que salvam vidas. Desta maneira, a imunização preveniu milhões de mortes e incapacidades, reduziu as doenças que antes eram consideradas endêmicas, interrompeu a transmissão do poliovírus selvagem, eliminou o tétano

materno e neonatal, e reduziu significativamente a transmissão do sarampo, da encefalite japonesa e do vírus da hepatite B (WHO, 2019i).

O SEA *Regional Vaccine Action Plan* (SEARVAP) 2016-2020 tem o objetivo de ofertar condições aos países da região a tomar decisões relacionadas ao acesso a vacinas e à imunização, além de manter a sustentabilidade dos programas nacionais de imunização. Nesta região, a imunização é vista como umas das intervenções de saúde pública mais custo-efetivas (WHO, 2017e).

O Plano de Ação para as Vacinas do Mediterrâneo Oriental 2016–2020 (EMVAP), região composta pelos países: Barém, Irã, Kuwait, Marrocos, Omã, Palestina, Emirados Árabes, Jordânia, Catar, Arábia Saudita, Tunísia, Líbia, Egito, Sudão, Djibuti, Líbano, Paquistão, Iémen, Afeganistão, Iraque, Somália e Síria, disponibiliza para os Estados-Membros a chance de reorientar a concepção sobre imunização com o objetivo de atingir o que foi determinado no Plano de Ação Global para as Vacinas 2011-2020 e para a Década das Vacinas. O EMVAP estabelece estratégias para erradicar, eliminar e controlar doenças evitáveis por vacinação através da imunização no período 2016-2020. A imunização nesta região levou a uma redução da morbidade e mortalidade infantil (WHO, 2019a).

A região, em 2018, elaborou um trabalho para atingir os objetivos da nova saúde pública na região, Vision 2023, que se compromete a ter uma saúde para todos e, naquele ano, adotou como prioridade a promoção à saúde e ao bem-estar ao longo da vida. Sendo assim, é necessário que ocorra prevenção por intermédio de uma imunização ampla e pela interrupção da cadeia de transmissão. Um fato importante é a circulação do poliovírus selvagem em dois países da região, Afeganistão e Paquistão, fazendo com que seja uma ameaça constante de propagação do vírus pelo mundo (WHO, 2018h).

Os países que compõem a Região da África da OMS, quais sejam: Argélia, Angola, Benin, Botsuana, Burkina Faso, Burundi, Cabo Verde, Camarões, República Africana, Chade, Cômoros, Congo, Costa do Marfim, República Democrática do Congo, Guiné Equatorial, Eritreia, Suazilândia, Etiópia, Gana, Gabão, Gâmbia, Guiné, Guiné-Bissau, Quênia, Lesoto, Libéria, Madagascar, Malaui, Mali, Ilhas Maurício, Mauritânia, Moçambique, Namíbia, Níger, Nigéria, Ruanda, São Tomé e Príncipe, Senegal, Seychelles, Serra Leoa, África do Sul, Sudão do Sul, Togo, Uganda, República Unida da Tanzânia, Zâmbia e Zimbábue, em que atingem apenas 57% das metas dos ODS relacionadas à saúde, e, dentre os responsáveis por este baixo

percentual, estão os determinantes econômicos que atuam com maior intensidade para diminuir os índices (WHO, 2018e).

Os Chefes de Estado africanos, em janeiro de 2017, assinaram uma Declaração de Acesso Universal à Imunização na África, além de reafirmarem a Declaração de Adis sobre Imunização, assinada em 2016, a qual solicita que todos os países africanos invistam financeiramente e com políticas públicas em seus programas de imunização e, assim, garantam que todos os indivíduos, independentemente de onde vivam e de quem sejam, tenham acesso à imunização. É importante que os governos intensifiquem os cuidados, pois menos de 15 países africanos financiam mais 50% de seus programas nacionais de imunização, e, quando atingem uma condição de renda média, deixam de receber apoio da GAVI, podendo levar a um retrocesso nos índices de cobertura vacinal já alcançado (WHO, 2017c).

No ano de 2018, a OMS apresentou um documento chamado de Argumentação Econômica para as Atividades de Vacinação da OMS no Continente Africano 2018-2030, com a finalidade de descrever a forma que irá ajudar os Estados-Membros da Região Africana a atingir a meta de 90% de cobertura vacinal preconizada pelo Plano de Ação Global para a Vacinação. Sendo o financiamento um dos grandes problemas no continente africano, esta argumentação elabora uma forma de ajudar os países a fortalecerem seus programas de imunização, dividindo-os em quatro categorias com base na maturidade de cada país em relação à vacinação. As categorias vão de 01 (maturidade baixa) a 04 (maturidade elevada), tendo 21 países classificados como tendo sistemas fracos de vacinação (categoria 01 e 02) (WHO, 2018f).

A Região da Europa é composta pelos países: Albânia, Andorra, Armênia, Áustria, Azerbaijão, Bielorrússia, Bélgica, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Geórgia, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Israel, Itália, Cazaquistão, Quirguistão, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Mônaco, Montenegro, Holanda, Noruega, Polônia, Portugal, República da Moldávia, Romênia, Federação Russa, São Marinho, Sérvia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça, Tajiquistão, Antiga República Jugoslava da Macedónia, Turquia, Turcomenistão, Ucrânia, Reino Unido da Grã-Bretanha, Irlanda do Norte e Uzbequistão (WHO, 2020a).

A imunização na Região da Europa da OMS levou a uma redução da mortalidade infantil, e, apesar das diferenças dos sistemas de saúde na região, os programas nacionais de imunização atingem uma cobertura vacinal elevada. Estima-

se, na região, que, de cada dez crianças, nove recebem um esquema básico de vacina, e, assim, têm vida mais saudável. As vacinas estão disponíveis para a maioria da população, entretanto, o compromisso dos países membros é variável, impedindo o acesso da população menos favorecida, crianças e famílias migrantes. Além disso, outro problema da região é o movimento antivacinação e a hesitação vacinal (WHO, 2014b).

A Região do Pacífico Ocidental da OMS é formada pela: Austrália, Brunei, Darussalam, Camboja, China, Ilhas Cook, Fiji, Japão, Kiribati, República Democrática Popular do Laos, Malásia, Ilhas Marshall, Micronésia, Mongólia, Nauru, Nova Zelândia, Niue, Palau, Papua - Nova Guiné, Filipinas, República da Coréia, Samoa, Cingapura, Ilhas Salomão, Tonga, Tuvalu, Vanuatu e Vietnã (WHO, 2020c).

Na Região do Pacífico, a imunização teve grandes avanços, evitou milhões de mortes, porém o acesso continua desigual, gerando diferenças de cobertura entre os níveis socioeconômicos (alto e baixo) aproximadamente de 30%. Os objetivos da imunização nesta região são: manutenção da condição de erradicação da poliomielite; eliminação do tétano materno e neonatal; eliminação do sarampo; controle da hepatite B; eliminação da rubéola; introdução de novas vacinas no programa de imunização; cumprimento da meta de cobertura vacinal regional e controle da encefalite japonesa (WHO, 2015b).

A Região das Américas é composta por 49 países, sendo eles: Anguila, Antilhas Holandesas, Aruba, Barbados, Bermuda, Brasil, Chile, Costa Rica, Curaçao, Equador, Estados Unidos da América, Guadalupe, Guiana Francesa, Haiti, Ilhas Virgens Britânicas, Jamaica, México, Nicarágua, Porto Rico, Santa Lúcia, São Vicente e as Granadinas, Suriname, Ilhas Turcas e Caicos, Venezuela, Antígua e Barbuda, Belize, Bolívia, Canadá, Colômbia, Cuba, Dominica, El Salvador, Granada, Guatemala, Guiana, Honduras, Ilhas Cayman, Martinica, Montserrat, Panamá, Peru, República Dominicana, São Cristóvão e Névis, São Martinho, Trindade e Tobago e Uruguai (WHO, 2020d).

Na Região das Américas, o Conselho Diretor da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em 1977, ampliou as atividades de imunização, tendo como alicerce as Recomendações 2, 3 e 5 do Relatório Final do III Especial Reunião de Ministros da Saúde das Américas, ocorrida em Santiago, Chile, em outubro de 1972. A recomendação 02 pretendia reduzir a morbimortalidade das doenças imunopreveníveis com sarampo, coqueluche, tétano, poliomielite e difteria através de

programas de imunização amplos. A recomendação 03 buscava diminuir a mortalidade por sarampo, coqueluche e tétano a taxas de 1,0, 1,0 e 0,5 por 100000 habitantes, respectivamente e a morbidade por difteria para 1,0 e poliomielite para 0,1 por 100000 habitantes. A recomendação 05 tinha a finalidade de reduzir a mortalidade por tuberculose (PAHO, 1977).

O Programa Ampliado de Imunização (PAI), elaborado pela OPAS, teve o intuito de diminuir a morbidade e a mortalidade por doenças imunopreveníveis para que deixassem de ser um problema de saúde pública, sendo amplamente aceito pela sociedade e considerado um bem público. Na sua criação, os Estados-Membros não tinham programas regulares de imunização, porém os Ministros de Saúde, com a assessoria técnica e ajuda da OPAS, desenvolveram-nos em seus países. O PAI ofertava as vacinas contra a poliomielite, difteria, tétano e coqueluche, sarampo e tuberculose. Nesta mesma época, foi criado o Fundo Rotativo para a Compra de vacinas (FR), essencial no progresso e sucesso do PAI, pois, através de um mecanismo de cooperação, os Estados-Membros tinham acesso às vacinas a preços mais baixos (OPAS, 2010).

A Região das Américas é uma das mais regiões mais desiguais no mundo, onde milhões de pessoas encontram-se desassistidas, pois não possuem acesso aos serviços de saúde de forma integral. Os Estados-Membros da OPAS consideram que o acesso e a cobertura universal à saúde são um direito de todos os indivíduos (OPAS, 2014).

As lacunas do acesso à imunização foram diminuídas com a criação, em 2003, da Semana de Vacinação das Américas, a qual beneficiou principalmente as populações menos favorecidas e com difícil acesso. Devido ao sucesso da ação, as Regiões da Europa e do Mediterrâneo Oriental iniciaram proposta semelhante, e, em abril 2010, 122 países de três regiões da OMS realizaram conjuntamente a Semana Internacional de Vacinação. Calcula-se que, entre 1990 e 2002, um terço das mortes por doenças imunopreveníveis foi evitado e que, na América Latina e Caribe, foram evitadas 174 mil mortes de crianças, resultados positivos em decorrência da implantação do PAI e um progresso para o cumprimento dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) (OPAS, 2010).

A OPAS, em 2004, criou a Iniciativa ProVAC, cuja finalidade é ajudar os países membros na tomada de decisão sobre a introdução de novas vacinas. O ProVAC, em 2009, recebeu investimento da Fundação Bill e Melinda Gates, e, em 2010, constituiu-

se na Rede ProVac de Centros de Excelência, composta por instituições acadêmicas da América Latina com experiência em estudos econômicos para desenvolver ferramentas para que os países realizem suas próprias avaliações econômicas com dados locais e regionais com um único objetivo: introdução de novas vacinas. Os esforços para fortalecer a capacidade regional das Américas na tomada de decisões sobre a Imunização obtiveram reconhecimento mundial e houve vários pedidos de apoio de outras regiões da OMS (OPAS, 2013).

O plano de ação da imunização da OPAS, em 2017, definiu que todas as populações das Américas deveriam ter acesso equitativo à imunização e, para atingir esta meta, instituiu que os países deveriam: melhorar suas estruturas jurídicas para garantir a sustentabilidade do programa de imunização; proporcionar acesso equitativo para todos os indivíduos, incluindo os que não possuem cobertura; consolidar o compromisso com o programa de imunização; aumentar as vigilâncias das doenças, sendo este um recurso importante para assegurar os ganhos obtidos e evitar que o vírus volte a circular na região; reforçar o sistema de informação para orientar a tomada de decisões e aperfeiçoar a comunicação e o apoio social, aumentando a confiança nas vacinas (OPAS, 2017a).

O Programa Ampliado de Imunização é tido como um dos programas de saúde pública com maior êxito, e o PAI, na Região das Américas, é considerado líder global na eliminação e controle de doenças imunopreveníveis, sempre com um compromisso de proporcionar uma maior cobertura vacinal à população, tanto que, desde a sua criação, o número de vacinas ofertadas ampliou de uma média de 06 para 16 (WHO, 2019j; REID; FLECK, 2014).

## 1.3 PROGRAMA DE IMUNIZAÇÃO NO BRASIL

No Brasil, as primeiras tentativas de imunizar a população ocorreram no século XIX, quando as primeiras amostras do vírus da varíola foram trazidas pelo Barão de Barbacena em 1804 e disseminadas pelo país (BRASIL, 2003a).

No século XX, o país estava envolvido em uma série de problemas sanitários, falta de saneamento básico e higiene, que levavam a epidemias, principalmente, de varíola, febre amarela e peste. Neste contexto, surge um médico sanitarista chamado Osvaldo Cruz, responsável pela estruturação da saúde pública no Brasil e saneamento do Rio de Janeiro (PORTO, 2003).

Em 1904, um século depois da introdução da vacina contra a varíola, o país passa por uma epidemia e Osvaldo Cruz institui a Lei da Vacinação Obrigatória, gerando uma inquietação na população, pois os indivíduos eram vacinados à força contra a varíola. Isso levou à criação de um movimento intitulado Revolta da Vacina na capital do Rio de Janeiro, fazendo com que a Lei fosse revogada no mesmo ano. Após este cenário de discussões, foram realizadas campanhas de vacinação organizadas, culminando com a erradicação da varíola no Brasil em 1973 (LIMA; PINTO, 2017).

Na primeira metade do século XX, várias epidemias de doenças assolavam o país, iniciando, assim, tanto a produção como introdução de vacinas no país. A produção da vacina de febre amarela iniciou em 1937, e, cinco anos depois, foi interrompida a transmissão da forma urbana da doença. Em 1950, foram introduzidos a vacina DTP e o toxoide tetânico em programas isolados e apenas em alguns estados. Na segunda metade do século, em 1961, foram realizadas as primeiras campanhas de vacinação contra a poliomielite, com a vacina oral nas cidades de Petrópolis - RJ e Santo André – SP, como projeto piloto. Em 1967, a vacina contra sarampo é introduzida em dose única. Em 1968, inicia-se o uso da vacina BCG por aplicação intradérmica de forma gradativa devido a dificuldades operacionais (BRASIL, 2003b).

A vacinação no Brasil era realizada por programas verticais a cargo do Ministério da Saúde, contemplando apenas varíola, tuberculose e febre amarela, e por ações realizadas pelas secretarias estaduais de saúde, que se responsabilizavam pela vacina contra poliomielite e sarampo, além da vacina DTP - tríplice bacteriana (TEMPORÃO, 2003).

O Programa Nacional de Imunização (PNI) foi criado em 1973, por determinação do Ministério da Saúde, com o intuito de coordenar as ações de imunização que, até então, tinham caráter episódico e de reduzida abrangência, apenas com a finalidade de diminuir os problemas causados pelas epidemias, sendo uma forma primária de prevenção e erradicação de diversas doenças (LIMA; PINTO, 2017). O PNI foi elaborado pela Divisão Nacional de Epidemiologia e Estatística de Saúde (DNEES), inserida no Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doença, e pela Central de Medicamentos (CEME - Presidência da República), e institucionalizado pela Lei nº 6.259/1975 através do Decreto nº 78.231/1976 (BRASIL, 2003b).

Em 1977, no Decreto Ministerial nº 452/1977, é publicado o primeiro calendário oficial de imunização brasileiro, com as vacinas obrigatórias para crianças menores de um ano contra a tuberculose, poliomielite, difteria, tétano, coqueluche e sarampo (DOMINGUES; TEIXEIRA; CARVALHO, 2012).

Além da obrigatoriedade das vacinas, o decreto estabelece as atribuições do PNI, sendo elas: o estabelecimento de apoio técnico aos Estados no tocante à elaboração, implantação e execução dos programas de vacinação; a organização de normas para realizar a vacinação; a fiscalização, controle e avaliação do cumprimento do calendário vacinal pelas secretarias de saúde; além de concentrar, verificar e divulgar as informações do PNI (BRASIL, 2003b).

O PNI é tido como referência mundial pela OPAS por apresentar resultados excelentes em imunização, apesar de o Brasil ser um país com grandes diferenças socioeconômicas, culturais e com extenso território (BRASIL, 2003b). Além disso, é reconhecido como referência mundial de política pública de saúde, pois oferece todas as vacinas recomendadas pela OMS no seu calendário vacinal nacional (CRUZ, 2017).

No período de 1990 a 2003, o PNI estava inserido na Fundação Nacional de Saúde, e, a partir de 2003, passou a integrar o Departamento de Vigilância Epidemiológica/Secretaria de Vigilância em saúde (DEVEP/SVS) inserido na Coordenação Geral do Programa Nacional e Imunização (CGPNI). Atualmente, o PNI é componente do Programa da OMS, recebendo ajuda técnica, operacional e financeira do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), além de colaborações do Rotary Internacional e do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) (BRASIL, 2019p).

O PNI desde sua criação apresentou vários avanços, incorporou novas vacinas, expandiu as ofertas, trazendo benefícios para a população. Entretanto, tal fato gerou desafios, como as questões relacionadas à rede de frios e a produção de imunobiológicos; a continuidade de coberturas elevadas para todas as vacinas de forma homogênea, vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), identificação dos fatores ligados a não adesão e a prevenção do retorno das doenças controladas (DOMINGUES *et al.*, 2013).

O PNI é encarregado de reunir todas as informações sobre vacinação em todo o país, sendo utilizados sistemas informatizados desde 1994. No entanto, este formato não permitia o acesso a alguns dados das pessoas vacinadas, como local de moradia,

desta forma, em 2010, foi implantado o Sistema de Informação Nominal do Programa Nacional de Imunização (SIPNI), desenvolvido pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). No início do sistema, houve vários problemas devido à falta de equipamentos, sendo resolvidos com a disponibilização de recursos para compra de computadores (BRASIL, 2020).

O SIPNI é formado por oito módulos: registro nominal individualizado; registro individualizado de doses aplicadas; registro consolidado de doses aplicadas (API-Web); movimentação de imunobiológicos; eventos adversos pós-vacinação; campanhas de vacinação; monitoramento rápido de coberturas vacinais (MRC) e relatórios. Em 2018, houve uma integração de dois módulos com a estratégia e-SUS Atenção Básica (AB), o de Registro Nominal Individualizado e o Registro individualizado de doses aplicadas (BRASIL, 2018e).

De acordo com Sato (2015), após a informatização do PNI (SI-PNI) foi possível verificar os calendários vacinais completos, a validade das doses aplicadas, a aplicação oportuna ou atrasada da vacina e a efetividade das vacinas em diferentes populações. Segundo Luhm e Waldman *et al.* (2009), o SI-PNI é importante para continuidade do programa, pois proporciona o agendamento de vacinas, a identificação e busca de faltosos, o monitoramento de coberturas vacinais e de EAPV, além de poder interagir com outros sistemas de informação em saúde possibilitando a elaboração e análise de ações de saúde pública. Para Homma *et al.* 2011, a cobertura e a atuação do PNI são semelhantes aos de países desenvolvidos. De acordo com a OPAS (2018), no relatório 30 anos do SUS, a inserção do PNI na Política de Atenção Básica foi estratégica, pois evidencia o valor da imunização para toda a população.

O PNI atua com uma rede de aproximadamente 36.500 salas de vacinas distribuídas em todo país, colaborando com estados e municípios na prevenção das doenças imunopreveníveis (BRASIL, 2019i), sendo um grande avanço ao longo dos anos o aumento das salas de vacina. O PNI fornece 45 imunobiológicos, sendo 28 vacinas, 13 soros hiperimunes e 4 imunoglobulinas e todos são fornecidos pelo Ministério da Saúde por meio de vários meios: o incentivo a laboratórios nacionais, a aquisição de produtos em laboratórios privados ou por compra direta ou pelo Fundo Rotatório da Organização Pan-americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS, 2018).

Sendo válido salientar que os grupos de produtores de vacina no Brasil tratam-se de: Bio-Manguinhos, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável pela produção de vacinas, reativos e biofármacos que assegura a autossuficiência das vacinas do calendário nacional de vacinação do Ministério da Saúde (FIOCRUZ, S/D); Instituto Butantan, um centro de pesquisa biomédica, voltado para produção de imunobiológicos, que são enviados ao Ministério da Saúde e distribuídos gratuitamente para população brasileira (INSTITUTO BUTANTAN, S/D); Tecpar, Instituto de Tecnologia do Paraná, empresa pública ligada ao Governo do estado do Paraná, que oferece insumos, medicamentos e vacinas ao Ministério da Saúde, sendo a vacina antirrábica de uso veterinário a principal (TECPAR, S/D) e Fundação Ataulpho de Paiva (FAP), é uma fundação sem fins lucrativos e de caráter filantrópico, que fabrica a vacina BCG (FAP, S/D).

O PNI brasileiro utiliza diferentes estratégias para atingir a população-alvo, dentre elas, estão a vacinação de rotina nos serviços de saúde e as campanhas de vacinação em massa, além da Campanha Nacional de Multivacinação e do Monitoramento Rápido de Cobertura Vacinal com o intuito de resgatar os não vacinados. Os dados de vacinação do país estão disponíveis desde 1980, no entanto, apenas desde 1994 que existe registro eletrônico (BRASIL, 2019i).

Um importante indicador de desempenho do PNI é a homogeneidade da cobertura vacinal, que consiste em ter 70% dos municípios com cobertura adequada, isto é, meta do PNI alcançada (BRASIL,2019i). Apenas, com o alcance da homogeneidade da cobertura vacinal a criança estará protegida das doenças imunopreveníveis, assim como a saúde da coletividade estará assegurada (CRUZ, 2017).

A cobertura vacinal precisa bastante alcançar os índices homogêneos em toda a população para que se obtenha o controle da doença, como também níveis suficientes para reduzir a morbimortalidade. Para que se possua uma boa cobertura vacinal, é necessário que o trabalho da vacinação no município ocorra de localidade em localidade, no estado, de município em município e o nível federal preocupando-se com a sua homogeneidade (BRASIL, 2003b).

## 1.4 EPIDEMIOLOGIA DA COBERTURA VACINAL

De acordo com dados da OMS, a cobertura vacinal está estagnada nos últimos anos. Estima-se que, em 2018, 86% das crianças do mundo receberam a terceira dose da DTP (DTP3) e 129 países conseguiram atingir apenas 90% de cobertura para esta vacina. Todavia, cerca de 19,4 milhões de crianças ainda não receberam a DTP3 e, destas, 60% vivem na Angola, Brasil, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Nigéria, Paquistão, Filipinas e Vietnã (WHO, 2018d).

O número de casos de difteria no mundo tem aumentado: no ano de 2017, foram notificados 8.819 casos. No período compreendido de 2013 a 2017, houve um aumento de 37% em relação ao período entre 2008 e 2012. A região da OMS no sudeste Asiático, desde 2002, apresenta a maior incidência de casos de difteria a cada ano (CLARKE *et al.*, 2019).

A OMS aprovou, em 1989, uma resolução para eliminar o tétano neonatal até 1995 e, em 1992, implantou o Plano de eliminação do Tétano Neonatal (PETNN). A Região das Américas, em 2017, foi declarada pela OPAS como livre de tétano neonatal (BRASIL, 2019m). A OMS estima que, em 1988, 787.000 recém-nascidos morreram de tétano neonatal no primeiro mês de vida, enquanto, em 2017, 30.848 crianças morreram, havendo uma redução de 96% (WHO, 2019k).

A cobertura vacinal global em 2018 para as três doses de Hepatite B é estimada em 84% e, nos 109 países que preconizam uma aplicação nas primeiras 24 horas de vida, é de 42%; já para terceira dose da Hib (Hib3), é em cerca de 72% e estima-se que as Regiões da OMS das Américas e Sudeste Asiático tenham 87% de cobertura, enquanto que a região do Pacífico Ocidental tem 23%; para a vacina pneumocócica, terceira dose, 47%; para a vacina contra a poliomielite, 85% das crianças receberam a terceira dose; para o rotavírus, estima-se uma cobertura de 35% sendo que esta vacina, até 2018, estava presente em apenas 101 países e o tétano materno e neonatal é ainda um problema de saúde pública, principalmente na África e Ásia (WHO, 2018d).

O progresso ocorrido com a vacina meningocócica modificou a epidemiologia desta patologia no mundo; desde 1940, não existem epidemias na Europa e Estados Unidos (HARRISON; GRANOFF; POLLARD, 2018). A doença meningocócica causada pela cepa do grupo C é comum em muitas partes do mundo, porém minorou consideravelmente em países que implantaram a vacina conjugada meningocócica nos seus esquemas de rotina de vacinação (COHN *et al.*, 2013).

A epidemiologia da poliomielite modificou consideravelmente no século passado, percorrendo três fases, a endêmica (vírus circulou por vários séculos), epidêmica (no período pré-vacina) e o período da vacina (VIDOR, 2018).

A maioria dos portadores do vírus da Hepatite B, HBsAg positivo, encontra-se no Pacífico Ocidental e na África, 95 e 75 milhões, respectivamente (SCHWEITZER *et al.*, 2015).

No ano de 2006, a OMS recomendou a introdução da vacina contra Hib em todos os programas de imunização do mundo (WHO, 2006).

Na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS, a cobertura da terceira dose da DTP, em 2018, aumentou para 82% com 14 países alcançando uma cobertura de 90%. Contudo, estima-se que 2,9 milhões de crianças a perderam, com mais de 90% em seis países: Afeganistão, Iraque, Paquistão, Somália, Síria e Iémen. Em 2017, houve um surto no Iêmen de difteria, com 178 mortes. A transmissão do poliovírus selvagem continua em dois países endêmicos, Afeganistão e Paquistão, com 33 casos notificados em 2018. Estima-se que, na região, 21 milhões de indivíduos sejam portadores crônicos do vírus da hepatite B; em que 771.000 desenvolveram tuberculose em 2017, sendo responsável por 8% da carga global de tuberculose (WHO, 2018h).

Nesta região, o perfil de imunização, de acordo com os dados da OMS/UNICEF, em 2018, para vacinação da população-alvo, de acordo com antígeno, são: BCG 96%, primeira dose da DTP (DTP1) 87%, terceira dose da DTP (DTP3) 82%, dose da Hepatite B ao nascimento 33% (HepB_BD), terceira dose da Hepatite B (HepB3) 82%, terceira dose da Hib (Hib3) 82%, primeira dose da pólio inativada (IPV3) 62%, terceira dose da vacina conjugada pneumocócica (VCP3) 53%, terceira dose da vacina pólio (Pólio3) 82% e a última dose do rotavírus (Rota) 47%. Em relação ao número de casos notificados, foram 3.188 casos de difteria, 3.528 casos de coqueluche, 12 casos de poliomielite, 181 casos de tétano neonatal (WHO, 2019c).

Na Região da África da OMS, três países tiveram, em 2018 e início de 2019, surtos de poliomielite, Quênia, Moçambique e Níger, e, em 23 de dezembro, recuperaram o status de países livres de poliomielite (WHO, 2019l). Estima-se que mais de 30 milhões de crianças com menos de cinco anos adoecem nos países africanos por doenças evitáveis por vacinação e, destas, mais de meio milhão morrem, representando 58% das mortes a nível mundial. As doenças evitáveis por vacinação

(DEV) acarretam um prejuízo de 13 bilhões de dólares, valor este que poderia ser usado para aumentar o crescimento e desenvolvimento da região (WHO, 2018f).

Nesta região, as coberturas vacinais, em 2018, de acordo com dados da OMS/UNICEF para vacinação da população-alvo de acordo com antígeno foram essas: BCG 80%, DTP1 84%, DTP3 76%, HepB-BD 4%, HepB3 76%, Hib3 76%, VIP1 62%, VCP3 73%, Pólio3 74% e Rota 48% (WHO, 2019b). Ademais, na África subsaariana, no Congo apenas 45% das crianças foram imunizadas, cobertura maior que outros países da região (ACHARYA *et al.*, 2019).

Na Região do Pacífico Ocidental da OMS, em dezembro de 2019, foi confirmado um caso de poliomielite na Malásia, onde não existiam casos desde 1992. Este caso foi relacionado à circulação contínua do poliovírus no sul da Filipinas. As Filipinas são afetadas pelo poliovírus circulante derivado da vacina tipo 01 e pelo poliovírus circulante derivado da vacina tipo 02 e está recebendo apoio da OMS e da UNICEF para vacinar 1,8 milhão de crianças (WHO, 2019m).

Nesta Região, em 2018, foram notificados 226 casos de difteria, 53.322 casos de coqueluche, 26 casos de poliomielite, 230 casos de tétano neonatal e as estimativas de vacinação da população-alvo por antígeno baseadas nos dados da OMS/UNICEF foram: BCG 96%, DTP1 94%, DTP3 93%, HepB_BD 83%, HepB3 90%, Hib3 23%, VIP1 86%, Pólio3 95%, VCP3 13% e Rota 1% (WHO, 2019g).

Na Região da Europa, em 2018, foram notificados 73 casos de difteria, 57.219 casos de coqueluche, nenhum caso de poliomielite, nenhum caso de tétano neonatal e o perfil vacinal, de acordo com o antígeno, foi: BCG 93%, DTP1 97%, DTP3 94%, HepB_BD 39%, Hep3 84%, Hib3 76%, VIP1 85%, VCP3 78%, Pólio3 93% e Rota 25% (WHO, 2019d).

Na Região do Sudeste Asiático, é um trabalho difícil fazer com que as vacinas estejam acessíveis a toda a população, pois é uma área geográfica com terrenos difíceis, condições climáticas muitas vezes adversas devido a desastres naturais. No entanto, os países têm conseguido modificar o perfil da imunização da região e um exemplo de tal conquista é que, no ano de 2005, 27 milhões crianças receberam a DTP3 e, depois de uma década, este número aumentou para 32,2 milhões. Entre 1990 e 2015, a taxa de mortalidade infantil caiu na região em 64%, e, em 2014, a região recebeu o certificado oficial livre de poliomielite (WHO, 2017f).

De acordo, com os dados da OMS/UNICEF, nesta região, em 2018, foram notificados 10.299 casos de difteria, 17.532 casos de coqueluche, um caso de

poliomielite, 252 casos de tétano neonatal e a porcentagem da população-alvo vacinada por antígeno foi: BCG 91%, DTP1 92%, DTP3 89%, HepB_BD 48%, Hep3 89%, Hib3 87%, VIP1 74%, VCP3 17%, Pólio3 89% e Rota 24% (WHO, 2019f).

Na Índia, no ano de 2015, 62% das crianças entre 12 a 23 meses foram totalmente imunizadas e o país ficou livre da Poliomielite em 2014 e do tétano neonatal e materno em 2016 (WHO**,** 2018b). No estudo de Khan, Shil e Prakash (2018), foi evidenciado a disparidade regional de imunização infantil na Índia e que um terço das crianças não foram imunizadas.

Nesta região, em Kerala, um estado da Índia, observou-se que 89% das crianças entre 12 a 23 meses de vida estavam imunizadas (JOY *et al.,* 2019). Já em Bangladesh, um inquérito que considerou crianças ente 12 a 24 meses, encontrou que a CV atingiu 83% das crianças (MATTHEW *et al.,* 2014).

Na Região das Américas, os dados enviados pelos Estados-Membros para OPAS/OMS e UNICEF da DTP 3 caíram de 91% em 2016 para 88% em 2017, o que equivale a aproximadamente 1,8 milhão de crianças sem completar seu calendário vacinal. Fato preocupante, pois deixa a região exposta a surtos por doenças imunopreveníveis, condição acentuada pelas catástrofes naturais, migrações maciças e outras questões em saúde pública ocorridas em 2017, atingindo as populações menos favorecidas (WHO, 2019j).

O relatório dos indicadores básicos de 2018, segundo a OPAS, para a Região das Américas, levando em consideração a cobertura vacinal, varia entre as vacinas, demostrando uma cobertura para BCG de 94%, 88% para a DPT3, 85% para as três doses de poliomielite e 73% para a última dose da vacina contra o rotavírus (PAHO, 2018). No entanto, existe ainda muita desigualdade de cobertura vacinal tanto entre os países como também dentro de cada país, pois, dos 15.000 municípios da América Latina e Caribe, 8.456 (56%) deles comunicaram uma cobertura para DPT3 menor que 95% (PAHO, 2018; OPAS, 2017b).

Os dados da OMS/UNICEF para a Região da Américas, em 2018, demostram que foram notificados 894 casos de difteria, 8.029 casos de coqueluche, zero caso de poliomielite, 10 casos de tétano neonatal e a porcentagem da população-alvo vacinada por antígeno foi: BCG 91%, DTP1 92%, DTP3 87 %, HepB_BD 68 %, Hep3 81 %, Hib3 83 %, VIP1 86 %, VCP3 82 %, Pólio3 87% e Rota 73 % (WHO, 2019e).

O estudo da cobertura vacinal a nível global em uma análise de 30 anos encontrou que muitos países de baixas CVs estão na África subsaariana,

subcontinente indiano e sudeste da Ásia e que países de altas taxas de cobertura são a Arábia Saudita, Rússia, Hungria e Eslováquia (FIGUEIREDO *et al.*, 2016).

No Brasil, a análise do Ministério da Saúde sobre a CV no período de 1980 a 2018 divide a situação em quatro períodos distintos: o primeiro, de 1980 a 1988, em que apenas quatro vacinas estavam disponíveis – BCG, poliomielite oral, DTP e sarampo e alcançavam CV de 70%; o segundo, de 1989 a 1997, em que a CV para BCG foi de 100% e para as outras vacinas, 90%; no terceiro período, que vai de 1998 a 2015, houve a implantação, no Calendário Vacinal Nacional, de inúmeras vacinas e as CV mantiveram-se em torno 95%, com exceção da rotavírus, pneumocócica e vacina hepatite A, no ano de sua implantação no calendário e o quarto período, 2016-2018, em que houve queda das CV de todas as vacinas (BRASIL, 2019i).

No Brasil a cobertura vacinal do calendário vacinal da criança teve muitos avanços comparando a década de 1980 até metade de 1990 onde as coberturas não atingiam 50% (TEMPORÃO, 2003). Barreto *et al.* (2011) descreve que as CVs a partir da metade da década de 1990 em todo país alcançou as metas preconizadas pelo PNI, o que levou o país a ser reconhecido internacionalmente, por ter um PNI exitoso.

Segundo Barata *et al.* (2012), estudando as 27 capitais brasileiras, observou que 93,9% das crianças completaram a terceira dose da DTP-Hib no período de 2007-2008. Para Domingues *et al.* (2013), as CVs para as crianças no período de 2002 a 2012, alcançaram a meta preconizada, exceto para Rota. Já Oliveira *et al.* (2020), em seu estudo encontrou que no período de 2015 a 2019 a cobertura dos imunobiológico do calendário vacinal para menores de 1 ano foi a menor entre as cinco regiões do Brasil.

Ademais, a queda da cobertura vacinal iniciou-se em 2016 com o não alcance das metas estabelecidas pelo PNI das principais vacinas do calendário nacional. Tal fato marcou o ano de 2017 como o pior em relação no que tange à cobertura vacinal desde o ano 2000 (STEVANIM, 2019).

De acordo com a OPAS (2018), o PNI desde 2016 está passando por problemas de abastecimento de imunobiológicos, que afeta as CV, além desse obstáculo outros fatores são apontados para explicar a queda da CV, como: população que não conviveu com as doenças, priorização das situações de saúde agudas em detrimento da prevenção e promoção da saúde; informações falsas veiculadas; deficiência na divulgação de informações sobre a relevância da vacinação;

dois sistemas em uso, um com dose aplicada e outro criado em 2010 com registro nominal e ausência da implantação do SI-PNI em todos os municípios brasileiros.

As altas taxas de cobertura, que sempre foram uma característica do PNI, estão decaindo nos últimos anos, e especialistas acreditam que são vários os fatores que contribuem para a diminuição da cobertura vacinal, um deles é a necessidade de uma maior integração entre a Atenção Primária à Saúde e as ações de promoção, prevenção e vigilância, outro aspecto é a mudança do sistema de informação do PNI, que passou a ser alimentado pelo registro nominal em vez das doses aplicadas e outro seria que os pais de hoje, por terem sido imunizados quando crianças, não conheceram as doenças como sarampo e poliomielite e não dão a devida importância à vacinação (CRUZ, 2017).

Um ponto importante é a existência de um consenso que a queda da cobertura vacinal tem causa multifatorial, incluindo entre os fatores a hesitação vacinal, que tem causado apreensão entre gestores e pesquisadores brasileiros (BRASIL, 2019i). Logo, segundo Mizuta *et al.* (2019), o movimento antivacina, a hesitação em vacinar e a demora na utilização das vacinas geram comportamentos que ameaçam a saúde individual do não vacinado e a da coletividade.

## **1.5** Paraíba

O estado da Paraíba está situado no extremo leste da região Nordeste do Brasil, apresenta seu território inserido no Polígono da Seca e tem como limites ao norte o estado do Rio Grande do Norte, a leste o Oceano Atlântico, ao sul o estado de Pernambuco e a oeste o estado do Ceará (BRASIL, 2016b).

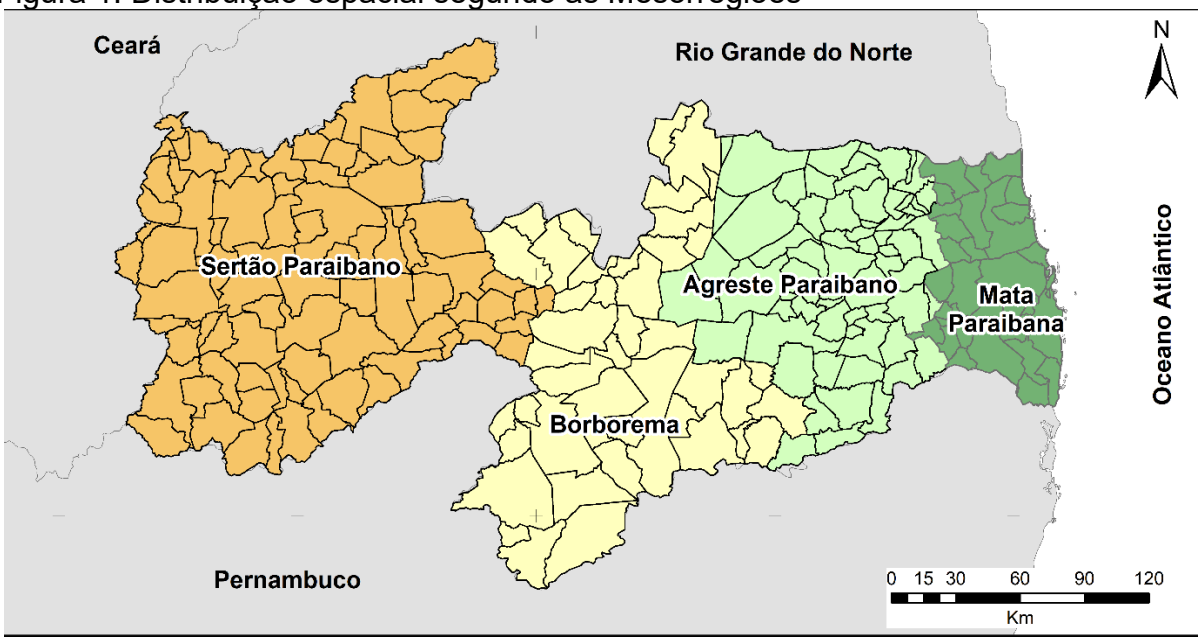
Levando em consideração os censos de 2000 e de 2010, a população paraibana aumentou 9,4%, tendo a taxa de crescimento médio anual de 0,9%, inferior à nacional de 1,97% (ADH, 2013). De acordo com o censo 2010, a população era de 3.766.528 habitantes, totalizando uma densidade demográfica de 66,70 habitantes/km². Ainda, apresenta uma maior concentração populacional na área urbana (75%) em relação à área rural (25%). Em relação ao sexo, 48,4% (1.824.379) da população paraibana é composta de homens e 51,6% (1.942.149) de mulheres (IBGE, 2010).

O estado da Paraíba, em 2016, apresentava uma população estimada de 3.999.415 habitantes e as estimativas de 2019 eram de uma população de 4.018.127 habitantes distribuída em uma área de 56.469,74 km² (IBGE, 2019a; IBGE, 2019b).

De acordo com o IBGE (1990) e IBGE (2016a), a Paraíba era dividida geograficamente, até 2017, em quatro mesorregiões: Mata Paraibana, com 30 municípios; Borborema, com 44 municípios; Agreste, com 66 municípios; e Sertão, com 83 municípios, com 23 microrregiões.

A configuração da regionalização da saúde na Paraíba, em 2016, tem como base a Resolução CIB nº 203/2011, atualizada pela Resolução CIB nº 13/2015, que organiza o estado em 16 regiões de saúde distribuídas em quatro Macrorregiões, contemplando os seus 223 municípios. A primeira Macrorregião de Saúde, com sede em João Pessoa, é composta por quatro Regiões de Saúde; a segunda, com sede em Campina Grande, é composta por cinco Regiões de Saúde; a terceira, com sede em Patos, é composta por quatro Regiões de Saúde e a quarta, com sede em Sousa, é composta por três Regiões de Saúde, conforme Figura 1 (BRASIL, 2016b).

Figura 1: Distribuição espacial segundo as Mesorregiões




Fonte: IBGE, 2016b.

Em maio de 2017, ocorreu uma nova modificação na Resolução CIB nº 13/2015, que modifica a distribuição dos municípios nas suas Regiões de Saúde, e, em junho 2018, a Paraíba sofre uma nova alteração na distribuição das suas

Macrorregiões de saúde, sendo distribuídas em três, em que a 1ª Macrorregião é João Pessoa, com sede em João Pessoa, composta pela 1ª, 2ª, 12ª e 14ª Regiões de Saúde, a 2ª Macrorregião, com sede em Campina Grande, com 3ª, 4ª, 5ª, 15ª e 16ª Regiões de Saúde e a 3ª Macrorregião, com duas sedes - uma no sertão, Patos, e outro no alto sertão, Sousa - composta pelas 6ª, 7ª, 8ª, 9ª,10ª,11ª e 13ª regiões de Saúde (BRASIL, 2018d).

No ano de 2017, o IBGE modificou a divisão geográfica brasileira, criando as regiões geográficas intermediárias e imediatas. Na Paraíba, foram criadas 15 regiões geográficas imediatas, que foram agrupadas em quatro regiões geográficas intermediárias: João Pessoa, com 63 municípios; Campina Grande, com 72 municípios; Patos, com 63 municípios; e Sousa-Cajazeiras, com 25 municípios (IBGE, 2017).

## 1.6 ANÁLISE ESPACIAL

O geoprocessamento pode ser aplicado em várias áreas, o que lhe confere uma característica transdisciplinar. Na área da saúde, tem sido empregado na epidemiologia, com o intuito de investigar as associações entre as distribuições de doenças e agravos com a população (BARCELLOS; BASTOS, 1996). É uma ferramenta importante na identificação, localização e acompanhamento das populações, assim como auxilia na elaboração de ações para controle das doenças e agravos de saúde de uma população de determinado território (NARDI *et al.*, 2013).

O geoprocessamento é definido como um conjunto de técnicas computacionais de cunho essencial para a manipulação de informações espacialmente referidas, e que, ao ser aplicado na área da Saúde Coletiva, possibilita planejar ações de saúde, mapear doenças, avaliar riscos e redes de atenção à saúde (BRASIL, 2006). Ao proporcionar a visualização da distribuição espacial dos fatores de risco ambientais e associá-los aos determinantes sociais de saúde, torna-se um instrumento importante na vigilância, prevenção e controle de doenças crônicas não transmissíveis e transmissíveis (PAVARINI *et al.*, 2008).

O geoprocessamento é uma área de conhecimento composta pelo Sistema de Informação Geográfica (SIG), pelo sensoriamento remoto e pelas técnicas de análise espacial, com conexões com a Cartografia, Geografia, Estatística e outras ciências. O SIG é um programa de computador que possibilita a visualização de mapas

georreferenciados em conjunto com os atributos representados; o sensoriamento remoto são imagens obtidas de satélites, veículos aéreos não tripulados e outros meios e as técnicas de análise espacial são técnicas estatísticas utilizadas nos dados com distribuição espacial que consideram a dependência espacial deles (CHIARAVALLOTI-NETO, 2016).

Ademais, o SIG é definido como a mais completa das técnicas de geoprocessamento. É um sistema baseado em computador, empregado para armazenar e manipular informações geográficas. Nele, a distribuição espacial é assegurada pela base de dados gráficos que permite a elaboração e/ou utilização de banco de dados, viabilizando as associações entre as ocorrências de doenças e o meio ambiente. É uma ferramenta importante para profissionais e estudiosos na área de saúde pública e ambiental (BRASIL, 2006; COSTA, 2002).

Diante disso, a análise espacial sempre considera a localização espacial do evento em estudo de forma fidedigna, possibilitando uma compreensão visual da distribuição espacial do problema, além de identificar os padrões do evento e traduzi-los em considerações claras e calculáveis (DRUCK *et al.*, 2004).

Para tanto, a análise espacial, por meio de geoprocessamento de dados georreferenciados, tem se destacado como uma valiosa técnica que permite um olhar mais amplo para a saúde do indivíduo dentro do ambiente em que ele vive (RIBEIRO *et al.*, 2014). A técnica de análise espacial tem seu emprego em áreas importantes, como no reconhecimento de aglomerados espaciais e espaço-temporais com o intuito de identificar áreas de maior vulnerabilidade para ocorrência de danos à saúde, nos estudos de difusão de agravos, onde se avalia a evolução no tempo e no espaço, identificando os fatores que os beneficiam e ainda nos estudos ecológicos, onde relaciona medidas de incidência ou prevalência de determinada área geográfica com fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e de serviços de saúde nesta mesma área (CHIARAVALLOTI-NETO, 2016).

O uso integrado dos dados georreferenciados e dos sistemas de informações de saúde majora a interação entre epidemiologia e o geoprocessamento (ROMÃO, 2015). A epidemiologia espacial tem um papel importante no reconhecimento das áreas geográficas e grupos populacionais com risco de adoecer ou morrer precocemente, além de identificar que os fatores de risco que influenciam na saúde da população não são os mesmos para todos os grupos populacionais (BRASIL, 2006). Sendo válido ressaltar que são poucos os estudos recentes que estão

utilizando a análise espacial para avaliar a cobertura vacinal, assim como associá-las a fatores socioeconômicos e demográfico, como Brownwright, Dodson e Panhuis (2017) e Khan, Shil e Prakash (2018).

## 2 JUSTIFICATIVA

De maneira inicial, as vacinas exercem um papel importante na redução da morbimortalidade infantil, sendo consideradas tanto um indicador de qualidade de saúde prestada pelos sistemas de saúde como também um indicador de saúde das populações.

Além disso, as crianças são uma parcela da população mais susceptível a doenças graves, sequelas e complicações e a vacinação exerce um efeito protetor, uma vez que ativa o sistema imunológico a desenvolver anticorpos que irão combater a doença se em contato com ela.

Ainda, a completude do esquema vacinal infantil preconizado pela OMS é de extrema relevância, pois, além de proteger a criança, contribui para a propagação da proteção com um fenômeno chamado de “imunidade de rebanho”. A cobertura vacinal precisa tanto alcançar índices homogêneos em toda a população para que se obtenha o controle da doença, como também níveis suficientes para reduzir a morbimortalidade.

A cobertura vacinal, no Brasil e no mundo, tem sofrido uma queda expressiva, fazendo com que especialistas de todo o mundo fiquem preocupados, pois a vacinação foi responsável por grandes conquistas na saúde pública mundial. A queda da cobertura vacinal pode levar a um retrocesso na área da saúde brasileira, com retorno de doenças que estavam erradicadas, eliminadas ou controladas.

Tal fato ocorre porque o Brasil é um país com grande fluxo de pessoas entrando e saindo, e, como em muitos países, várias doenças imunopreveníveis não estão sob controle, a queda da cobertura vacinal faz com que a população fique vulnerável. A ausência da homogeneidade vacinal permite que doenças infecciosas evitáveis por vacinação desenvolvam-se em indivíduos susceptíveis, não vacinados, levando ao surgimento de surtos e até epidemias, como o que ocorreu com o sarampo.

As taxas de cobertura vacinal no Brasil sempre foram elevadas, contudo os dados demonstram uma queda da cobertura vacinal no país, sobretudo a partir de 2016, de todas as vacinas do Calendário Nacional de Vacinação, principalmente as pertencentes ao esquema da faixa etária infantil (BRASIL, 2019i). Vários fatores podem estar relacionados a tal fato, dentre eles: atitude dos pais, desinformação em relação a efeitos adversos, falta de interação entre a Atenção Primária e as ações de prevenção e promoção, mudança no sistema de informação do PNI, entre outros.

Alguns autores discutem sobre os fatores que interferem na cobertura vacinal, sejam econômicos, demográficos e sociais, no Brasil e no mundo. No entanto, poucos estudos levam em consideração a análise espacial da cobertura vacinal (YOKORA *et al.*, 2006; BARATA *et al.*, 2012; WIYSONGE *et al.*, 2012; BABIRYE *et al.*, 2012).

Devido à queda da cobertura vacinal no Brasil e no mundo e à importância da imunidade coletiva das vacinas, o estudo pretende, utilizando o SIG e as técnicas de análise espacial, estudar a cobertura vacinal em menores de um ano levando em consideração a localização geográfica de todos os municípios da Paraíba.

Portanto, a escolha desta faixa etária deve-se à preponderância do controle das doenças imunopreveníveis na modificação do perfil da morbimortalidade da população infantil, visto que, previne doenças transmissíveis, reduz a hospitalização por complicações causadas pelas doenças evitáveis por vacina, viabiliza a “imunidade de rebanho”, reduz a taxa de mortalidade infantil, terceira meta ODS, que visa a eliminação de ocorrência de óbitos infantis por causas evitáveis até 2030.

# 3 OBJETIVOS

## 3.1 GERAL

- Análise espacial da taxa de cobertura vacinal de crianças menores de um ano por município no estado da Paraíba nos anos de 2016 e 2017.

## 3.2 ESPECÍFICOS

- Analisar a autocorrelação espacial de cada imunobiológico por municípios.
- Identificar áreas geográficas (cluster) de alta cobertura vacinal na Paraíba.
- Identificar áreas geográficas (cluster) de baixa cobertura vacinal na Paraíba.
- Comparar a taxa de CV de cada imunobiológico entre 2016 e 2017.

# 4 MÉTODO

## 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo com delineamento ecológico do tipo misto, que, segundo Morgenstern (1995), é utilizado quando os indivíduos são agrupados por local e tempo, sendo a unidade de análise constituída por grupos e não por indivíduos.

As variáveis neste tipo de estudo podem ser: medidas agregadas, representadas por taxas, indicadores, médias ou outra análise estatística; medidas ambientais, onde se levam em conta as condições geográficas, geológicas e climáticas e as medidas globais, que refletem as características sociais do grupo estudado (ROUQUAYROL; SILVA, 2018).

A pesquisa faz parte de um projeto mais amplo, intitulado “Análise Espacial da Cobertura Vacinal de Crianças e sua Relação com as Características Socioeconômicas e de Saúde no Brasil”.

## 4.2 COLETA DE DADOS

Os dados utilizados na pesquisa foram secundários e de domínio público dos anos 2016 e 2017, não havendo necessidade de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.

Ademais, os cálculos das coberturas vacinais foram realizados por imunobiológico, onde, no numerador, utilizou-se o total de doses aplicadas, dados extraídos do Sistema de Informação Informatizado do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), tabulados e disponibilizados no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em: http://pni.datasus.gov.br com acesso universal. No denominador, os dados de nascidos vivos foram obtidos do Sistema Nacional de Informação de Nascidos Vivos (SINASC), do Ministério da Saúde, para cada município do estado da Paraíba.

## 4.3 COBERTURA VACINAL DE CADA IMUNOBIOLÓGICO

Avaliaram-se as coberturas vacinais (CVs) de cada vacina do Calendário Nacional de Vacinação para as crianças menores de um ano de vida, analisando os dados de 2016 e 2017. A definição se a CV está adequada ou não seguiu as metas preconizadas pelo PNI, sendo 90% para vacina BCG e rotavírus e 95% para DTP, hepatite B, Poliomielite, Meningocócica C e Pneumocócica (BRASIL, 2019i).

As CVs foram calculadas por antígeno, utilizando no numerador a dose aplicada, nas vacinas de dose única e a última dose aplicada, nas vacinas com esquema de multidoses e no denominador, o número de nascidos vivos (NV), multiplicando-se por 100, em uma área e tempo considerado. Foram calculadas as CVs dos 223 municípios do estado da Paraíba. Os dados foram extraídos por município, devido aos cálculos serem realizados para cada município do estado da Paraíba.

O cálculo foi realizado por antígeno e agrupado da forma descrita abaixo, com o objetivo de incluir as vacinas aplicadas tanto na rede pública como na privada e assim ter a real CV da Paraíba e de seus municípios. O cálculo foi realizado com NV de 2016 e 2017, conforme a seguir:

- CV BCG: $\left(\frac{dose\ \text{única}\ BCG}{nascidos\ vivos}\right) * 100$
- CV HepB: $\left(\frac{3ª\ dose\ HepB + 3ª\ dose\ hexavalente + 3ª\ dose\ DTP/HepB/HIB}{nascidos\ vivos}\right) * 100$
- CV Hib: $\left(\frac{3ª dose\ hexavalente + 3ª dose\ \ DTP/HepB/HIB\ + 3ª dose\ \text{DTPa/Hib/VIP}\ + 3ª\ \text{dose Hib}}{nascidos\ vivos}\right)\ *\ 100$
- CV DPT: $\left(\frac{3ª dose\ hexavalente + 3ª dose\ \ DTP/HepB/HIB\ + 3ª dose\ \text{DTPa/Hib/VIP}\ + 3ª\ \text{dose DTPa} + 3ª\text{dose da DTP}}{nascidos\ vivos}\right)\ * 100$
- CV Polio: $\left(\frac{3ª dose\ hexavalente + 3ª dose\ \ \text{DTPa/Hib/VIP}\ +\ 3ª\ \text{dose}\ VIP + 3ª\ dose\ VOP + 3ª dose\ VIP/VOP}{nascidos\ vivos}\right)\ * 100$
- CV Rota: $\left(\frac{2ª dose\ VOHR + 3ª\ dose\ da\ rotavírus\ pentavalente}{nascidos\ vivos}\right) * 100$
- CV Pneumo: $\left(\frac{2ª dose\ da\ pneumo\ 10 + 2ª\ dose\ pneumo\ 13}{nascidos\ vivos}\right) * 100$

- CV MnCc: $\left(\frac{2ªdoseMnCc+2ªdose\ ACWY}{nascidos\ vivos}\right)$ *100

O cálculo da cobertura vacinal foi dividido em quatro categorias. Para vacina BCG e Rotavírus onde a meta preconizada é de 90%, a primeira categoria denominada muito baixa (menor ou 50%); a segunda, baixa (maior ou igual a 50 e menor de 90), a terceira, adequada (maior ou igual a 90 e menor de 120) e quarta, elevada (maior ou igual a 120). Para as vacinas DTP, Hepatite B, Poliomielite, Pneumocócica e Meningocócica onde a meta é de 95%, a classificação foi a primeira, muito baixa (menor 50%); a segunda, baixa (maior ou igual a 50% e menor de 95%); a terceira, adequada (maior ou igual 95% e menor de 120); e a quarta, elevada (maior ou igual a 120).

A categoria elevada pode estar relacionada no que tange à duplicidade de registro de doses aplicadas, subestimação da população ou falta de registro do indivíduo por local de residência (BRAZ *et al.*, 2016).

## 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Primeiramente, foi realizado o cálculo de cobertura vacinal de todos os imunobiológicos para menores de um ano nos anos de 2016 e 2017 por município, e realizada uma análise descritiva desta variável dependente. Foram calculadas a tendência central (média e mediana) e a dispersão (desvio padrão, valor máximo e mínimo). Como a amostra apresentava distribuição não normal, foi utilizado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney.

O grau de associação da variável dependente, cobertura vacinal, de cada imunobiológico entre os anos foi calculado por intermédio do Teste Qui-Quadrado.

Para a análise da dinâmica espacial, foi calculada a cobertura vacinal de cada imunobiológico por município dos anos 2016 e 2017, e utilizando as categorias criadas, foram construídos os mapas temáticos. Os mapas foram elaborados por meio do geoprocessamento com utilização do Sistema de Informação Geográfica (SIG), técnicas de análise espacial e cartografia temática. A base cartográfica referente a malha digital dos municípios foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2016b), com projeção geográfica e Sistema Geodésico de Referência SIRGAS 2000.

O software utilizado foi o QGIS (versão 2.18), onde os arquivos foram inseridos em formato *shapefile* do estado e municípios da Paraíba. Os 16 mapas elaborados, sendo oito para cada ano, foram construídos observando as definições da representação temática, onde foram escolhidas duas cores fortes: vermelho, que significa dentro da meta estabelecida, e violeta, acima da meta, além de duas cores fracas, que traduzem abaixo da meta e muito abaixo da meta.

## 4.6 ANÁLISE DE AUTOCORRELAÇÃO ESPACIAL

A análise espacial é um ponto importante no sistema de informação geográfica, pois é o processo pelo qual se transformam dados brutos em conhecimento útil, apoiando a tomada de decisões mais eficientes e apontando padrões e distorções que não seriam vistos de primeira. Na análise espacial, dois conceitos são importantes: a dependência espacial, que mostra como os valores estão correlacionados no espaço e a autocorrelação espacial, cuja finalidade é comparar similaridades entre áreas, sendo considerada positiva quando localização e atributos são similares, negativa quando as feições próximas são menos similares que as mais distantes, e próxima do zero quando o padrão é aleatório e independente (LONGLEY *et al.*, 2012).

Uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar a autocorrelação entre áreas é o Índice Global de Moran. Ele proporciona uma medida geral da associação espacial existente entre um agrupamento de dados e varia de -1 a +1, valores positivos e negativos, significando autocorrelação positiva e negativa, respectivamente, sendo útil para caracterização de toda a região do estudo. No entanto, faz-se necessário produzir indicadores locais para examinar os padrões espaciais numa escala maior de detalhamento, com o intuito de identificar “bolsões” de dependência espacial que não são visualizados pelo índice global (DRUCK *et al.*, 2004).

Uma série de mapas foram gerados para se avaliar o padrão espacial da cobertura vacinal em menores de um ano na Paraíba nos anos 2016 e 2017. O tipo de dados utilizado na análise espacial trata-se da análise de dados de áreas, em que a localização está relacionada a áreas delimitadas por polígonos fechados.

O Índice Global de Moran (IMG) foi utilizado para se avaliar o estado de maneira global e para demonstrar as correlações espaciais entre os municípios calculou-se o Índice Local de Associação Espacial (LISA), também conhecido como Índice de Moran

Local. Para se identificar os agrupamentos foram elaborados o Lisa Map, gráfico de espalhamento de Moran e o Moran Map.

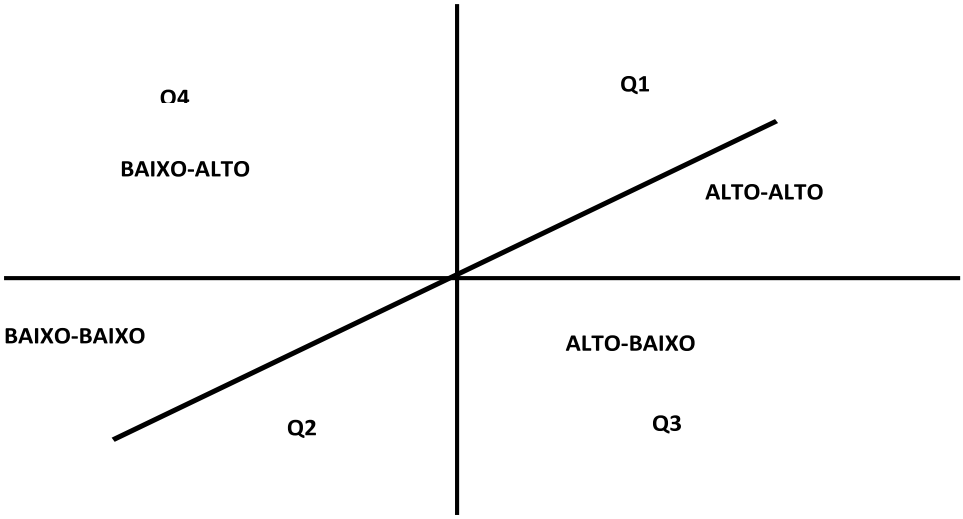
O LISA difere do Índice Global de Moran, pois possibilita a identificação dos indicadores locais de cada área geográfica, permitindo detectar os agrupamentos de áreas com valores de atributos similares (clusters). O LISA é uma decomposição do Índice Global de Moran, que, após definida a significância estatística, é gerado um mapa (Lisa Map), onde serão identificadas as regiões com correlação espacial local significativa (NEVES *et al.*, 2000).

No Lisa Map, foram levados em consideração os municípios que têm uma estrutura de autocorrelação espacial significativa positiva ou negativa, com nível de significância abaixo de 5%.

O gráfico de espalhamento de Moran é uma forma gráfica de visualizar a associação espacial entre o valor do atributo de cada elemento com a média dos valores de seus vizinhos (NEVES *et al.*, 2000). Ele é dividido em quadrantes, onde os quadrantes um e dois apresentam autocorrelação espacial positiva e os quadrantes três e quatro não apresentam dependência espacial (DRUCK *et al.*, 2004).

Na análise do gráfico de espalhamento de Moran do estudo, o quadrante um, “alto-alto”, indica município com alta cobertura vacinal com influência positiva em seus vizinhos, isto é, vizinhos com alta cobertura; o dois, “baixo-baixo”, indica município com baixa cobertura vacinal com influência negativa em seus vizinhos, ou seja, municípios com baixa cobertura. Já o quadrante três, “alto-baixo”, sugere municípios com alta cobertura vacinal com municípios ao redor com baixa cobertura, e no quatro, “baixo-alto”, encontram-se municípios com baixa cobertura vacinal com municípios ao redor com altas coberturas vacinais. Nesse tipo de gráfico, pode-se também identificar os outliers (Figura 2).

Figura 2: Diagrama de Espalhamento de Moran.




Fonte: Neves (2000).

O Moran Map é obtido a partir do indicador local e do gráfico de espalhamento de Moran (NEVES *et al.*, 2000), onde os municípios significativos estão dispostos de acordo com sua localização no quadrante do gráfico de espalhamento.

A análise foi feita por intermédio do Programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 24.0 (SPSS) e R Core Team, 2019. O nível de significância adotado foi de 5%.

# 5 RESULTADOS

## 5.1 COBERTURA VACINAL

É válido salientar que foram analisados os dados da cobertura vacinal, um dos indicadores de desempenho do PNI, nos anos de 2016 e 2017 dos 223 municípios do estado da Paraíba.

A Tabela 1 apresenta a análise descritiva da cobertura vacinal para a BCG, Hepatite B, Difteria, Tétano e Coqueluche (DTP) e *Haemophilus influenzae* do tipo B (Hib) por ano de estudo. Observa-se que a cobertura vacinal, em 2016, para as vacinas Hepatite B, DTP, Hib foi maior do que no ano de 2017. Já com relação à BCG, esta se manteve semelhante nos dois anos. Observa-se que, no ano de 2016, apenas a média da BCG ficou abaixo da meta preconizada pelo PNI-MS, já no ano de 2017 todos os imunobiológicos ficaram abaixo da meta preconizada.

As coberturas vacinais da Poliomielite, Pneumocócica, Meningocócica e Rotavírus (Tabela 2) apresentaram uma cobertura acima da meta estipulada pelo PNI no ano de 2016. No entanto, em 2017, ocorre uma queda na cobertura de todas as vacinas analisadas, com destaque para a Pólio e Meningocócica, que ficam abaixo da meta do PNI. Na análise, a única vacina que se mostrou sem diferença estatística foi a BCG.

**Tabela 1 -** Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para BCG, Hepatite B e Haemophilus influenzae tibo B e DTP em 2016 e 2017.

| | **Cobertura Vacinal** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **BCG** | **Hep B** | **Hib** | **DTP** |
| **2016** | | | | |
| Média | 57,44 | 95,55 | 95,43 | 95,43 |
| Mediana | 50,84 | 94,74 | 94,07 | 94,07 |
| Desvio Padrão | 46,31 | 24,99 | 25,06 | 25,06 |
| Mínimo | 0,00 | 15,86 | 15,86 | 15,86 |
| Máximo | 287,89 | 180,95 | 180,95 | 180,95 |
| **2017** | | | | |
| Média | 60,07 | 88,52 | 88,52 | 88,51 |
| Mediana | 52,58 | 88,75 | 88,75 | 88,75 |
| Desvio Padrão | 47,56 | 19,74 | 19,74 | 19,77 |
| Mínimo | 0,00 | 41,57 | 41,57 | 41,57 |
| Máximo | 274,34 | 173,53 | 173,53 | 173,53 |
| Teste Mann-Whitney | 0,62 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |

Nota: HepB: Hepatite B; Hib: *Haemophilus influenzae* do tipo B; DTP: Difteria, Tétano e Coqueluche.

**Tabela 2 -** Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para Polio, Rotavírus, Pneumocócica, Meningocócica em 2016 e 2017.

| | Cobertura Vacinal | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Polio** | **Rota** | **Pneumo** | **MncC** |
| **2016** | | | | |
| Média | 98,02 | 97,22 | 101,72 | 97,06 |
| Mediana | 94,85 | 97,14 | 102,01 | 97,62 |
| Desvio Padrão | 33,35 | 24,57 | 24,95 | 25,04 |
| Mínimo | 5,43 | 11,03 | 11,72 | 14,48 |
| Máximo | 262,35 | 196,60 | 202,72 | 204,76 |
| **2017** | | | | |
| Média | 91,86 | 91,68 | 96,24 | 91,67 |
| Mediana | 89,68 | 92,33 | 95,33 | 91,46 |
| Desvio Padrão | 23,18 | 20,56 | 19,02 | 18,25 |
| Mínimo | 37,84 | 21,62 | 40,00 | 43,89 |
| Máximo | 225,00 | 223,21 | 173,53 | 173,53 |
| Teste Mann-Whitney | 0,019 | 0,001 | 0,002 | 0,003 |

Nota: Pólio: Poliomielite; Rota: Rotavírus; Pneumo: Pneumocócica; MnCc: Meningocócica.

Na Tabela 3, observa-se que, no ano de 2016, dos 223 municípios paraibanos, apenas 34 estavam dentro da faixa adequada para a BCG, enquanto a maior parte situava-se completamente fora da meta preconizada. Não foi observada associação entre anos de estudo e cobertura vacinal da BCG ($p>0,05$), ou seja, esta se distribuiu uniformemente ao longo dos anos.

As coberturas vacinais da Hepatite B, Hib e DTP apresentaram associação entre os anos avaliados, pelo teste de Qui-Quadrado, onde prevalece um número maior de municípios com cobertura baixa para Hepatite B, Hib e DTP no ano de 2017.

Percebe-se que a cobertura vacinal da BCG (dose única), indicada logo ao nascer, apresenta-se muito baixa na Paraíba, com 49,3% e 46,6% dos municípios nos anos de 2016 e 2017, respectivamente, e apenas 15,2% dos municípios em ambos os anos tiveram uma cobertura adequada.

Nota-se que a cobertura vacinal adequada para Hepatite B apresentou uma queda entre os anos, com consequente aumento da cobertura baixa no ano de 2017.

A análise da cobertura vacinal contra *Haemophilus influenzae* do tipo B e contra Difteria, Tétano e Coqueluche – DTP é idêntica, fazendo crer que esses imunobiológicos foram aplicados na forma da Pentavalente (DTP, Hib, Hepatite B). Ainda, observa-se um decréscimo de 4,1% dos municípios adequados para a meta preconizada, um decréscimo no percentual do número dos municípios elevados e um

aumento de 13,9% dos municípios com meta classificada como baixa entre os anos de 2016 e 2017.

**Tabela 3 -** Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para BCG, Hepatite B, Haemophilus influenzae tibo B e DTP em 2016 e 2017.

| **BCG** | **2016** | **2017** | **Teste Qui-quadrado** |
|---|---|---|---|
| | **N (%)** | **N (%)** | |
| Muito baixo | 110 (49,3) | 104 (46,6) | |
| Baixo | 61 (27,4) | 66 (29,6) | 0,942 |
| Adequado | 34 (15,2) | 34 (15,2) | |
| Elevado | 18 (8,1) | 19 (8,5) | |
| **Hepatite B** | | | |
| Muito baixo | 7 (3,1) | 5 (2,2) | |
| Baixo | 106 (47,5) | 136 (61) | 0,004 |
| Adequado | 77 (34,5) | 69 (30,9) | |
| Elevado | 33 (14,8) | 13 (5,8) | |
| **Hib** | | | |
| Muito baixo | 8 (3,6) | 5 (2,2) | |
| Baixo | 105 (47,1) | 136 (61,0) | 0,004 |
| Adequado | 78 (35,0) | 69 (30,9) | |
| Elevado | 32 (14,3) | 13 (5,8) | |
| **DTP** | | | |
| Muito baixo | 8 (3,6) | 5 (2,2) | |
| Baixo | 105 (47,1) | 136 (61,0) | 0,004 |
| Adequado | 78 (35,0) | 69 (30,9) | |
| Elevado | 32 (14,3) | 13 (5,8) | |

Nota: HepB: Hepatite B; Hib: *Haemophilus influenzae* do tipo B; DTP: Difteria, Tétano e Coqueluche.

Na Tabela 4, observa-se uma associação entre ano de estudo e cobertura vacinal (teste de Qui-Quadrado). Importante frisar que a cobertura vacinal da Pólio, vacina importante, pois a Poliomielite em nosso país está erradicada, é baixa em ambos os anos.

Nota-se também uma pequena diferença entre os anos na faixa de municípios com vacina adequada, com aumento de apenas 0,4%. Ainda, denota-se queda, na faixa muito baixa, de 3,1 %. Entretanto, houve aumento dos municípios incluídos na faixa baixa de 14,3%.

A cobertura vacinal da Rotavírus encontra-se adequada em 50% dos municípios paraibanos e percebe-se, no gráfico, que, ao mesmo tempo em que houve

um decréscimo em 2016 e 2017 na faixa elevada, também houve uma queda na faixa muito baixa e adequada e um aumento do ano de 2017 em relação a 2016 da faixa baixa em 12,1%.

A cobertura vacinal da Pneumocócica apresentou uma queda nos municípios com vacinação adequada, com aumento dos municípios classificados com cobertura vacinal baixa e uma queda nos que compõem as coberturas elevadas. Ademais, a cobertura vacinal do estado para vacina Meningocócica mostra uma queda na cobertura adequada, com aumento dos municípios com baixa cobertura.

**Tabela 4 -** Análise descritiva da cobertura vacinal do Estado da Paraíba em menores de 01 ano para Polio, Rotavírus, Pneumocócica, Meningocócica em 2016 e 2017.

| **Polio** | **2016 N (%)** | **2017 N (%)** | **Teste Qui-quadrado** |
|---|---|---|---|
| Muito baixo | 9 (4,0) | 2 (0,9) | |
| Baixo | 105 (47,1) | 137 (61,4) | 0,001 |
| Adequado | 66 (29,6) | 67 (30) | |
| Elevado | 43 (19,3) | 17 (7,6) | |
| **Rota** | **2016 N (%%)** | **2017 N (%%)** | |
| Muito baixo | 7 (3,1) | 4 (1,8) | |
| Baixo | 68 (30,5) | 95 (42,6) | 0,004 |
| Adequado | 121 (54,3) | 114 (51,1) | |
| Elevado | 27 (12,1) | 10 (4,5) | |
| **Pneumo** | **2016 N (%)** | **2017 N (%)** | |
| Muito baixo | 4 (1,8) | 3 (1,3) | |
| Baixo | 77 (34,5) | 107 (48) | 0,008 |
| Adequado | 104 (46,6) | 94 (42,2) | |
| Elevado | 38 (17) | 19 (8,5) | |
| **MnCc** | **2016 N (%)** | **2017 N (%)** | |
| Muito baixo | 7 (3,1) | 3 (1,3) | |
| Baixo | 91 (40,8) | 125 (56,1) | 0,002 |
| Adequado | 95 (42,6) | 82 (36,8) | |
| Elevado | 30 (13,5) | 13 (5,8) | |

Nota: Polio: Poliomielite; Rota: Rotavírus; Pneumo: Pneumocócica; MnCc: Meningocócica.

## 5.2 ANÁLISE ESPACIAL

As tabelas 5 e 6 apresentam o índice de Moran Global para a avaliação da autocorrelação espacial da cobertura vacinal.

**Tabela 5 -** Índice de Moran Global da cobertura vacinal do Estado da Paraíba no ano de 2016.

| **Covariáveis** | **Estatísticas** | |
|---|---|---|
| | **Moran Global** | ***p*-valor** |
| Cobertura vacinal BCG | 0,020 | 0,2806 |
| Cobertura vacinal HepB | 0,0424 | 0,1345 |
| Cobertura vacinal Hib | 0,0416 | 0,1387 |
| Cobertura vacinal DTP | 0,0416 | 0,1387 |
| Cobertura vacinal Polio | 0,0636 | 0,053 |
| Cobertura vacinal Rotavírus | 0,0599 | 0,0639 |
| Cobertura vacinal Pneumocócica | -0,0066 | 0,5204 |
| Cobertura vacinal MncC | 0,0280 | 0,2211 |

**Tabela 6 -** Índice de Moran Global da cobertura vacinal do Estado da Paraíba no ano de 2017.

| **Covariáveis** | **Estatísticas** | |
|---|---|---|
| | **Moran Global** | ***p*-valor** |
| Cobertura vacinal BCG | 0,0580 | 0,0695 |
| Cobertura vacinal HepB | 0,0618 | 0,0589 |
| Cobertura vacinal Hib | 0,0618 | 0,0589 |
| Cobertura vacinal DTP | 0,0636 | 0,0542 |
| Cobertura vacinal Polio | -0,0182 | 0,6291 |
| Cobertura vacinal Rotavírus | 0,0339 | 0,1787 |
| Cobertura vacinal pneumocócica | 0,0155 | 0,3179 |
| Cobertura vacinal MncC | 0,0347 | 0,1772 |

No estado da Paraíba, observou-se pelo Índice Moran Global que a cobertura vacinal da BCG, Hepatite B, HIB, DTP, Poliomielite, rotavírus, Pneumocócica e MncC não apresentam autocorrelação espacial ($p>0,05$) nos anos de 2016 e 2017 (Tabelas 5 e 6), porém, em 2016 observa-se uma tendência de autocorrelação espacial para a cobertura vacinal da pólio ($p=0,053$) e rotavírus ($p=0,0639$), já no ano de 2017 essa

tendência é observada para as coberturas vacinais da DTP (p= 0,0542), BCG (p=0,0695), Hepatite B (p=0,0589) e HIB (p=0,0589).

Os mapas a seguir demonstram a análise espacial dos imunobiológicos nos municípios na Paraíba. Logo, a Figura 3A (cobertura vacinal da BCG), demonstra que, na região da mata paraibana, no ano de 2016, nenhum município apresentou meta adequada de vacinação, com João Pessoa e Santa Rita com cobertura classificada como elevada. Percebe-se que, dentre os 223 municípios paraibanos, apenas 34 municípios atingiram uma cobertura adequada, e destes, 23 estão situados na mesorregião do sertão paraibano. Observa-se ainda que 110 municípios (49,3%) apresentaram uma cobertura muito baixa.

Na análise espacial da cobertura vacinal no ano de 2016 da BCG, existe uma heterogeneidade entre os municípios. Percebe-se que, na região do sertão paraibano, existe um cluster de municípios que apresentaram autocorrelação espacial positiva (Lisa Map p<0,05). Os municípios de São José da Lagoa Tapada, Sousa, Lastro, São Francisco, Santa Cruz, Lagoa, Mato Grosso, Jericó e Bom Sucesso, apresentaram alta cobertura vacinal, alta similaridade entre eles e influenciaram os seus vizinhos positivamente (Moran Map) (Figura 3B).

Nota-se, ainda, que os municípios de Cajazeiras e Patos no Sertão, Itabaiana, Campina Grande e Guarabira no Agreste são polos de microrregiões, apresentando alta cobertura vacinal e influenciando negativamente seus vizinhos (p< 0,01) (Figura 3B).

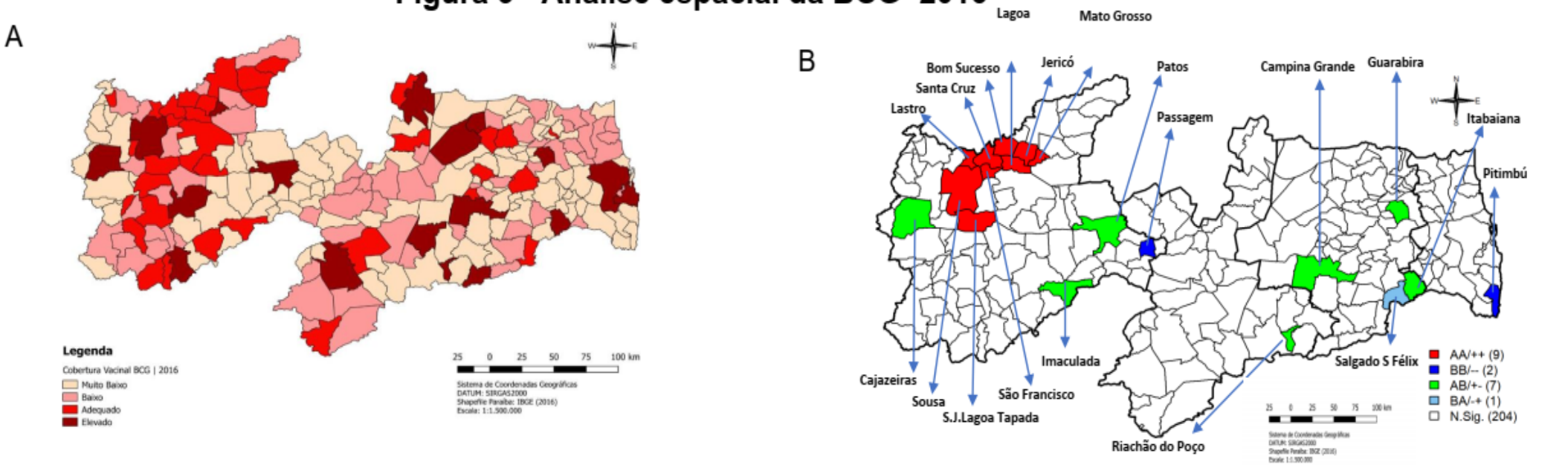
A Figura 3C, demonstra que, na região da mata paraibana, apenas um município atingiu a meta do PNI-MS, Mamanguape. Percebe-se que, dentre os 223 municípios paraibanos, apenas 34 atingiu uma cobertura adequada e destes, 16 está situado na região do sertão paraibano formando um cluster. Ainda, visualiza-se que 104 municípios (46,6%) apresentaram uma cobertura muito baixa.

O padrão espacial de 2017 (3C) modifica-se em relação a 2016, mas permanece com apenas 15,2% dos municípios com cobertura adequada. Verifica-se (Moran Map, Figura 3D) um aglomerado de municípios na região do Sertão paraibano, sendo um cluster ao norte (Belém do Brejo do Cruz, Brejo do Cruz, São Bento, Catolé do Rocha, Brejo dos Santos, Jericó, Mato grosso), um ao centro (Itaporanga, Igaracy, São José da Lagoa Tapada e São Domingos de Pombal) e um ao leste (Patos, Catingueira, Mãe d'Água, Teixeira).

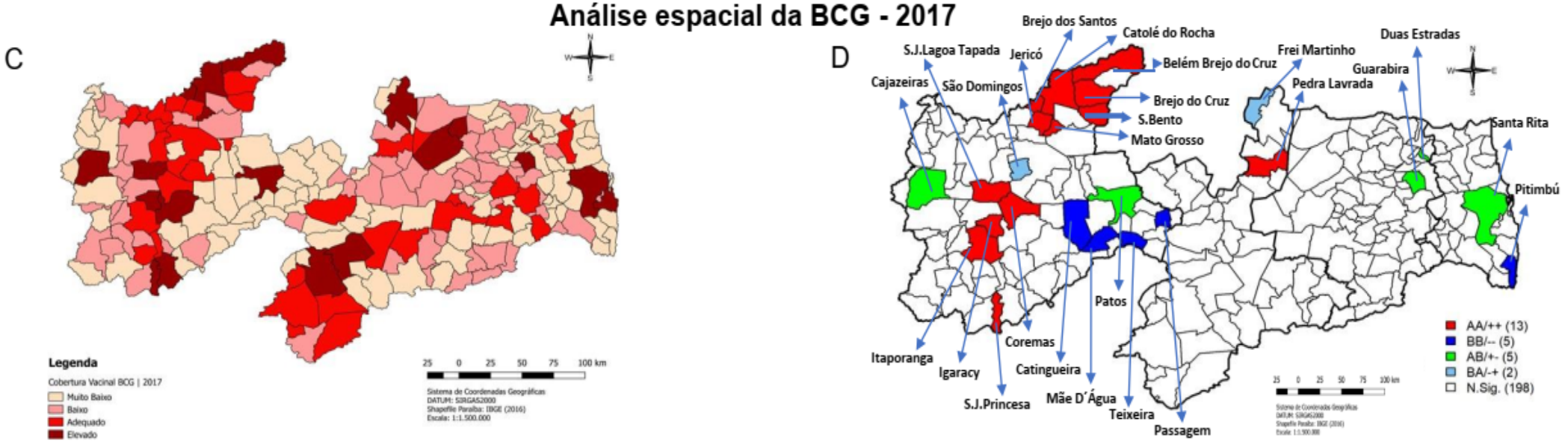
Ainda, dos 25 municípios com significância estatística ($p<0,05$), apenas 13 municípios, sendo um cluster ao norte com sete, um ao centro com quatro, um aleatório na região do sertão paraibano e mais um na região da Borborema apresentaram uma autocorrelação espacial positiva com alta similaridade, influenciando positivamente seus vizinhos (Moran Map) (Fig. 3D).

Constata-se, ainda, que os municípios Cajazeiras e Patos no sertão, Guarabira no agreste, considerados microrregiões, e Santa Rita, que faz parte da grande João Pessoa (capital do estado), apresentaram alta cobertura vacinal, mas não influenciaram seus vizinhos (Figura 3D). Os municípios de Catingueira, Mãe d'Água, Teixeira, Passagem no sertão e Pitimbu no litoral apresentaram baixa cobertura vacinal com influência negativa em seus vizinhos (Figura 3D).

## Figura 3 - Análise espacial da BCG- 2016




## Análise espacial da BCG - 2017




Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 90), adequada (maior ou igual a 90 e menor de 120); elevada (maior ou ig[illegible]017 (C); municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

Já na Figura 4A, expressa a cobertura da Hepatite B, onde apenas 34,55% dos municípios apresentaram cobertura vacinal adequada. A mesorregião do sertão paraibano é a que apresentou o maior percentual de municípios com cobertura vacinal adequada no estado, 42,2% (35) dos municípios. Demostra ainda, que 106 (47,5%) dos municípios apresentaram uma cobertura vacinal baixa.

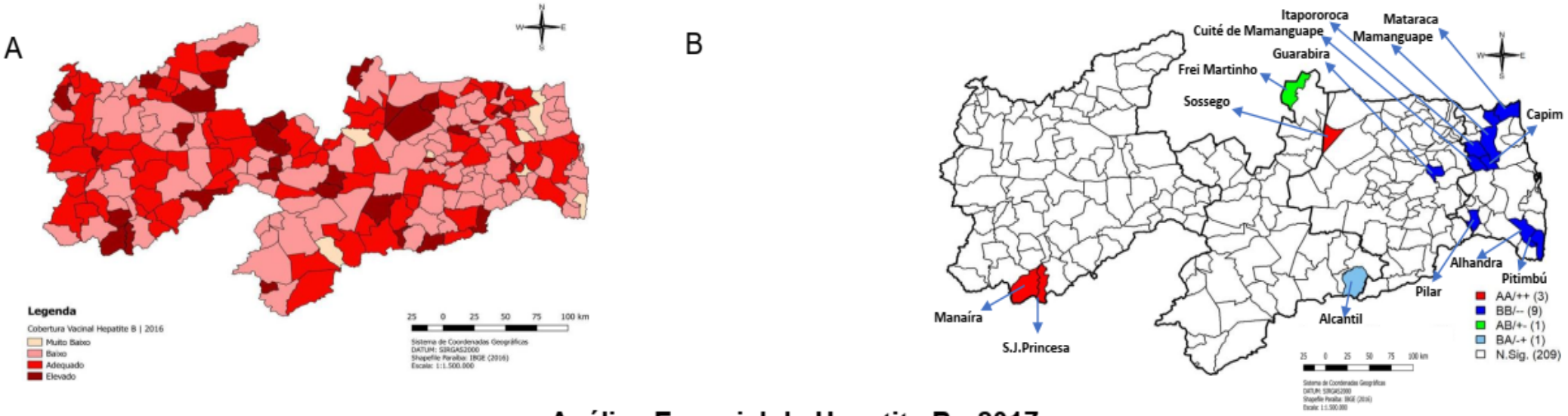
Na análise espacial da cobertura vacinal da Hepatite B, apenas 14 municípios apresentaram significância estatística ($p<0,05$) e destes apenas os municípios de Sossego, Manaíra e São Jose da Princesa Izabel apresentaram uma alta cobertura vacinal com influência positiva nos seus vizinhos (Moran Map) (Figura 4B).

Percebe-se, ainda, um cluster de municípios com significância estatística na região da Mata Paraibana, um ao norte (Mataraca, Mamanguape, Capim, Itapororoca, Cuitegi) e outros dois municípios (Pitimbu, Alhandra) ao sul que apresentaram baixa cobertura vacinal com influência negativa em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 4B), destacando que, nesta região, encontra-se a capital do Estado. Nota-se, apenas no mapa que Frei Martinho ao norte, com alta cobertura e sem influência em seus vizinhos e Alcantil ao leste, com baixa cobertura e influência positiva em seus vizinhos na região da Borborema (Moran Map) (Figura 4B).

Na cobertura vacinal da Hepatite B no ano de 2017 (Figura 4C), percebe-se um número grande de municípios com baixa cobertura vacinal, 136 (61%), os quais se apresentam em toda a extensão do estado. Apenas, 69 (30,9%) municípios se encontram com cobertura vacinal adequada, sendo a mesorregião do sertão paraibano a que apresentou o maior percentual no estado, 31 municípios.

Na análise espacial, observam-se poucos municípios com significância estatística ($p < 0,05$). Destes, apenas São José do Brejo do Cruz e Tavares no Sertão apresentaram uma alta cobertura vacinal, no entanto estão distribuídos de forma aleatória, sem influenciar seus vizinhos (Moran Map) (Figura 4D). Visualiza-se ainda, na região da Mata, um cluster de municípios que faz parte da grande João Pessoa (João Pessoa, Bayeux e Santa Rita) com baixa cobertura vacinal (Moran Map) (Figura 4D), influenciando negativamente seus vizinhos.

## Figura 4 - Análise Espacial da Hepatite B - 2016




## Análise Espacial da Hepatite B - 2017

Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 95), adequada (maior ou igual a 95 e menor de 120); elevada (maior ou igual a 120) - 2016 (A), 2017 (C); Municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

Na cobertura vacinal da DTP (Figura 5A) visualizam-se aglomerados de municípios na região do Sertão com adequada cobertura, sendo a região com maior número de municípios com adequada cobertura vacinal, 35 municípios. Ainda, constata-se que 113 (50,7%) municípios estão abaixo da meta do PNI-MS e apenas 78 (35%) municípios apresentaram cobertura adequada. Na região da Mata, onde se encontra a capital do estado, apenas 08 municípios apresentaram cobertura adequada.

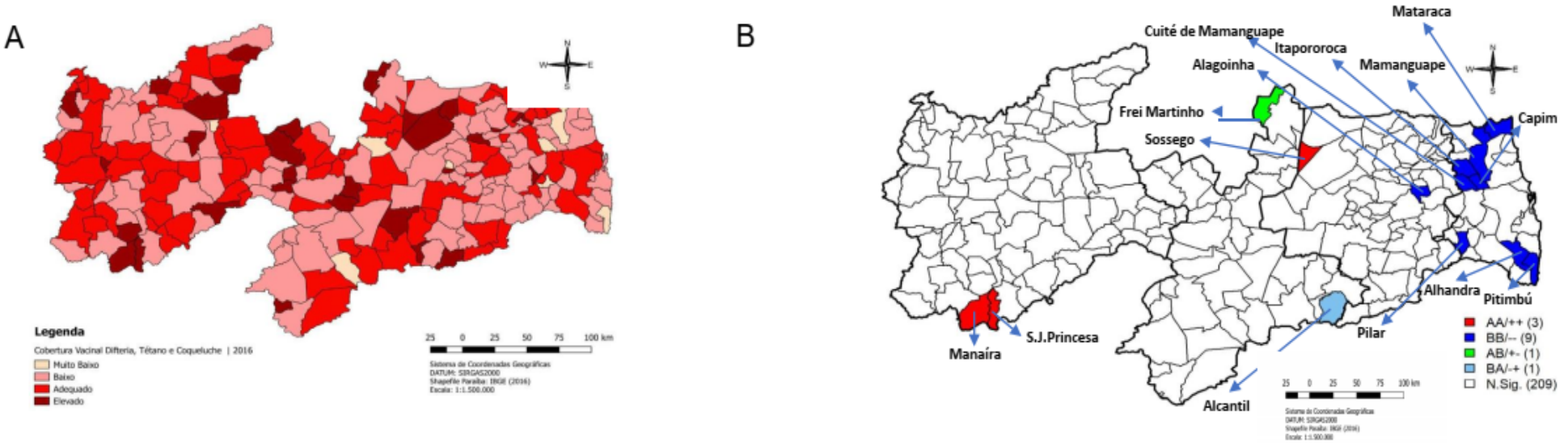
Dentre os municípios com adequada e elevada cobertura, apenas Manaíra e São José da Princesa apresentam influência positiva em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 5B), além disso, o município de Sossego aleatório com baixa significância estatística (p=5%) possui alta cobertura vacinal, porém não influencia seus vizinhos. Denota-se, ainda, que todos os municípios na região da mata com significância estatística (p<0,05) apresentam-se com baixa cobertura vacinal, formam um cluster ao norte e outro ao sul, influenciando negativamente seus vizinhos (Figura 5B). O município Frei Martinho é o único da Paraíba que apresentou alta cobertura, sem influenciar seus vizinhos e o município Alcantil com baixa cobertura vacinal, não exerce influência em seus vizinhos pois, encontra-se distribuído de forma aleatória (Figura 5B).

Na cobertura vacinal da DPT (Figura 5C) em 2017, nota-se um aglomerado de municípios no centro em direção ao sul do Sertão paraibano, uma faixa que se inicia na região do Agreste em direção da Borborema, outra mais ao sul da região do Agreste na divisa com a região da Borborema em direção ao centro formando clusters de municípios com adequadas coberturas vacinais. Apenas 30,9% dos municípios apresentaram uma cobertura vacinal adequada e 63,2% apresentaram uma cobertura abaixo da meta do PNI-MS, sendo 2,2 % classificados como cobertura muito baixa.

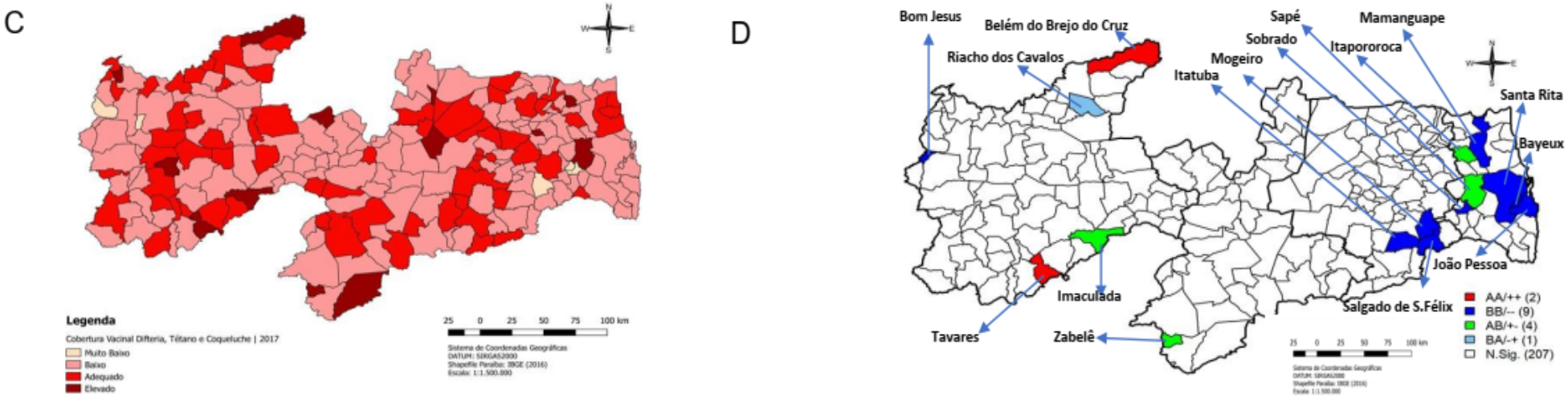
O padrão espacial em relação a 2016 modifica-se, observa-se que apenas 16 municípios paraibanos apresentaram autocorrelação espacial positiva (p< 0,05), sendo apenas dois municípios com alta cobertura, alta similaridade, Belém do Brejo do Cruz e Tavares (Moran Map) (Figura 5D); todavia, encontra-se distribuído de forma aleatória, portanto não tem poder de influenciar seus vizinhos. Os municípios com autocorrelação espacial, baixa cobertura vacinal e influência negativa em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 5D) concentram-se na região da Mata, formando um cluster de municípios, Santa Rita, Bayeux e João Pessoa, além de Sobrado e

Mamanguape distribuídos aleatoriamente e no agreste, formando um cluster, Mogeiro, Itatuba e Salgado de São Félix. Ainda, é importante frisar que João Pessoa é a capital do estado e Santa Rita e Bayeux fazem parte da região denominada grande João Pessoa.

# Figura 5 - Análise espacial da DPT - 2016




# Análise espacial da DPT - 2017




Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 95), adequada (maior ou igual a 95 e menor de 120); elevada (maior ou igual a 120) - 2016 (A), 2017 (C); Municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

A cobertura vacinal da Hib (Figura 6A) no ano de 2016 segue o mesmo padrão da DTP, pois são aplicadas na forma da pentavalente, portanto juntas. Ressalta-se que o sertão paraibano é a mesorregião com o maior número de municípios (35) no estado com cobertura vacinal adequada.

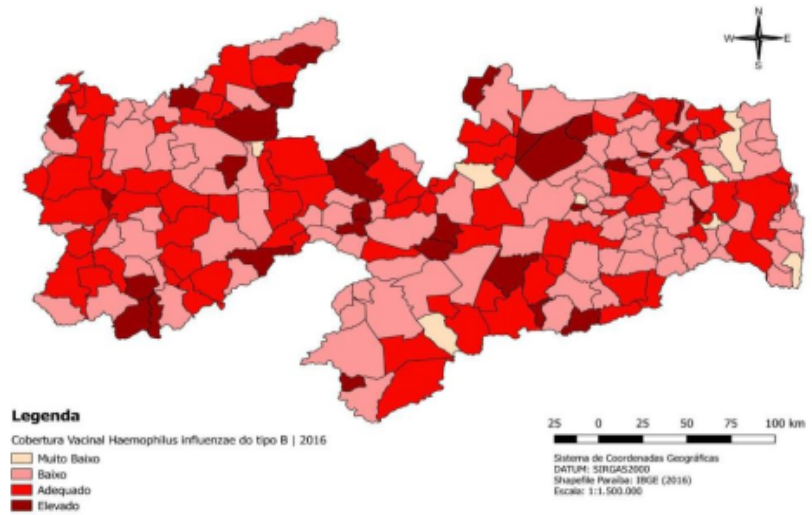
Na análise espacial, visualiza-se um cluster de municípios na região da mata paraibana, um ao norte em direção ao centro (Mataraca, Mamanguape, Capim, Cuitegi, Itapororoca) e os municípios Pitimbu e Alhandra no litoral, todos influenciando negativamente seus vizinhos (Moran Map) (Figura 6B). Os municípios com alta significância estatística ($p<0,01$), Mamanguape, Itapororoca e Pitimbu apresentaram baixa cobertura vacinal, influenciando negativamente seus vizinhos e Manaíra e São Jose da Princesa no sertão apresentaram alta cobertura vacinal, influenciando positivamente seus vizinhos (Moran Map) (Figura 6B).

A cobertura vacinal da Hib (Figura 6C) acompanha a mesma distribuição da DPT em 2017, já que são administradas juntas. Na análise se observam muitos municípios com cobertura baixa, 136 (61%) municípios.

No ano de 2017, percebe-se que, dos municípios com significância estatística ($p<0,05$), apenas Belém do Brejo da Cruz ao norte e Tavares ao sul no Sertão apresentaram alta cobertura, alta similaridade, no entanto, encontram-se de forma aleatória sem influenciar seus vizinhos. Os municípios que fazem parte da grande João Pessoa, capital do Estado (João Pessoa, Bayeux e Santa Rita) formando um cluster, o município de Sobrado a oeste da Mata Paraibana e um cluster ao sul do Agreste (Salgado de São Félix, Mogeiro e Itatuba) apresentaram baixa cobertura vacinal influenciando negativamente seus vizinhos (Moran Map) (Figura 6D).

# Figura 6 - Análise espacial da Hib - 2016

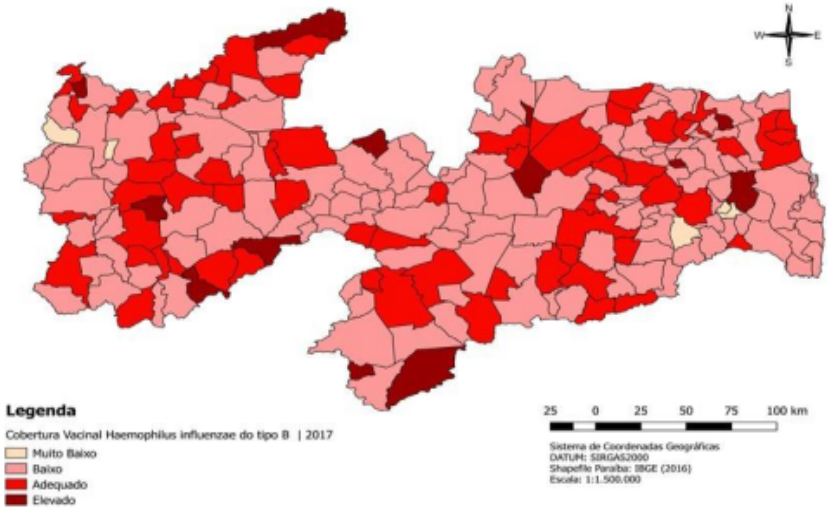
A



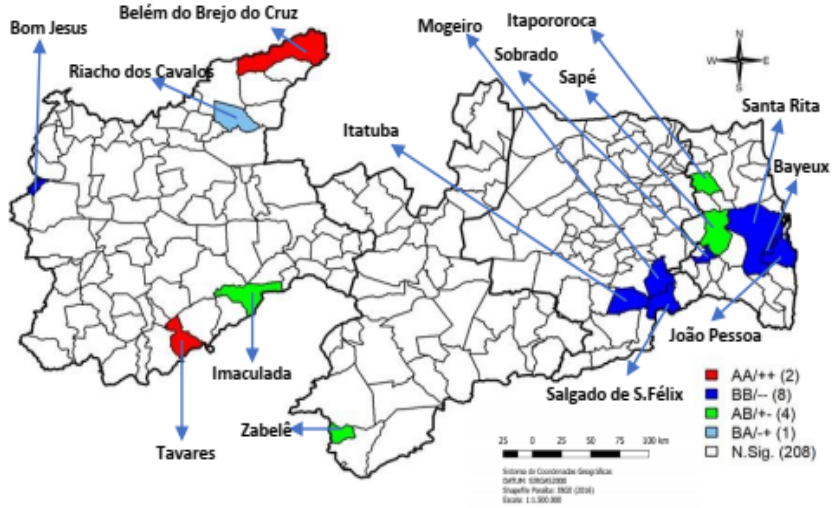

B

# Análise espacial da Hib - 2017

C




D




Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 95), adequada (maior ou igual a 95 e menor de 120); elevada (maior ou igual a 120) - 2016 (A), 2017 (C); Municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

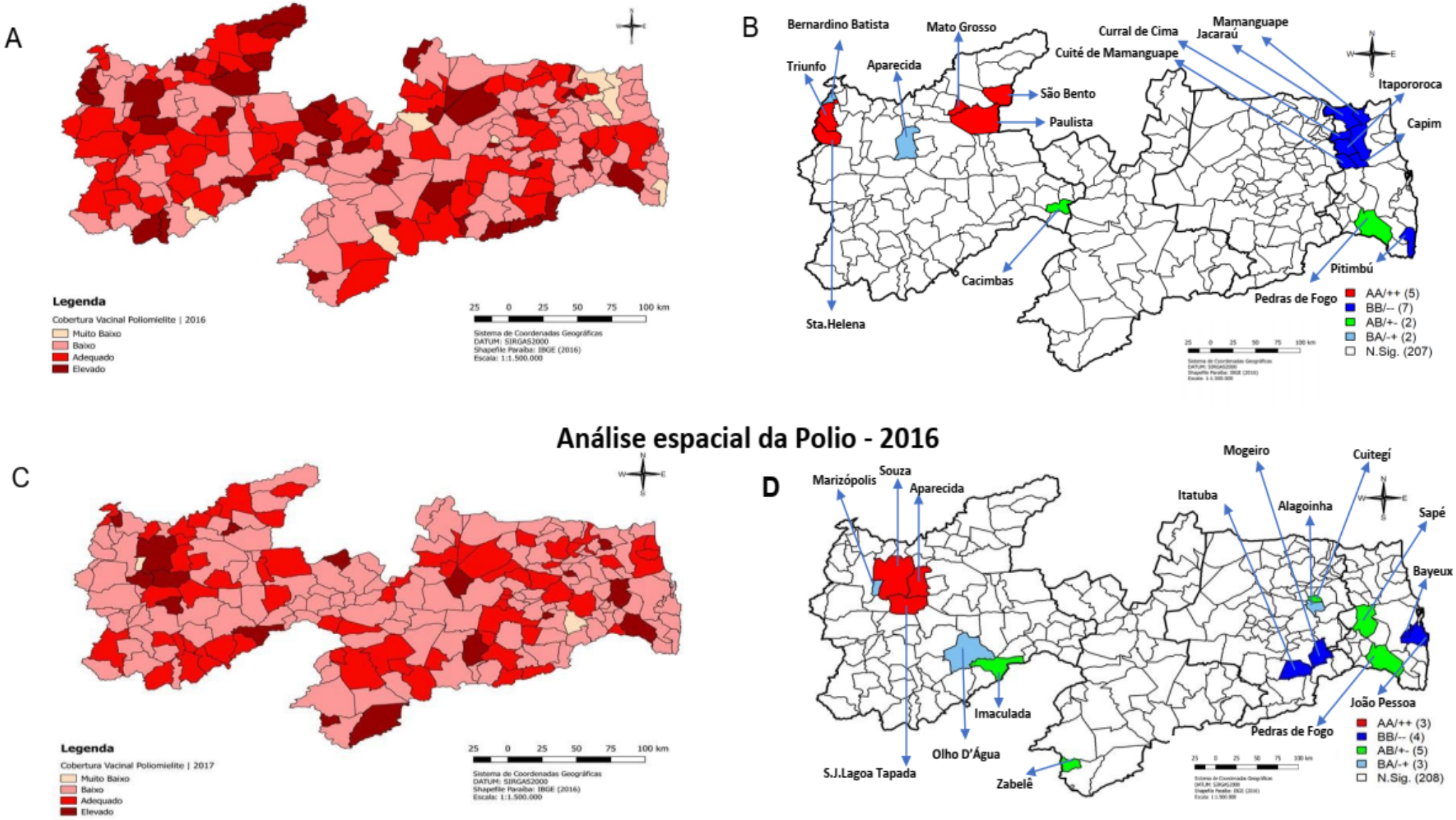
A Poliomielite, como mostra a Figura 7A, apresentou uma cobertura vacinal adequada em apenas 29,6% (66) dos municípios paraibanos e a maior parte dos municípios apresentou uma cobertura abaixo da meta preconizada pelo PNI, somando-se a baixa e muito baixa cobertura totalizando 114 (51,1%) municípios. Observa-se, no mapa, que na mesorregião da Mata paraibana, onde se localiza a capital do estado, apenas 04 municípios apresentaram cobertura adequada e a maior parte, apresentou baixa cobertura vacinal.

Na cobertura vacinal da Pólio, apenas 16 municípios apresentaram autocorrelação espacial positiva ($p<0,05$) e destes, apenas os municípios São Bento, Mato Grosso e Paulista ao norte, Triunfo e Santa Helena a oeste do Sertão Paraibano apresentaram uma alta cobertura vacinal com influência positiva em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 7B). Enquanto Pitimbu no litoral sul e Mamanguape, Jacaraú, Itapororoca, Capim, Cuitegi, Curral de Cima formando um aglomerado ao norte da região da Mata apresentaram baixa cobertura vacinal com influência negativa em seus vizinhos. Apenas dois municípios, Pedras de Fogo na região da mata e Cacimbas no sertão apresentaram alta cobertura vacinal, no entanto sem influência em seus vizinhos, por estarem distribuídos aleatoriamente (Moran Map) (Figura 7B).

Em 2017, a cobertura vacinal da Poliomielite (Figura 7C), demostra que 62,3% (139) dos municípios paraibanos encontram-se abaixo da meta do PNI-MS. Apenas, 30% dos municípios apresentaram uma cobertura adequada, sendo o Sertão com maior número de municípios com cobertura adequada. Observa-se, na mesorregião da Mata paraibana, que a maioria dos municípios se encontra na faixa de baixa cobertura.

Na análise espacial, os municípios Sousa, Aparecida, São Jose da Lagoa Tapada e Marizópolis apresentaram-se com autocorrelação espacial ($p<0,05$), formando um cluster na região central do sertão paraibano com influência positiva em seus vizinhos, com exceção de Marizópolis que se apresentou com baixa cobertura vacinal, influenciando seus vizinhos positivamente (Moran Map) (Figura 7D). Dentre os outros municípios com significância estatística, João Pessoa e Bayeux na região da Mata, Mogeiro e Itatuba na região da Borborema apresentaram baixa cobertura vacinal com influência negativa em seus vizinhos (Figura 7D). Ressalta-se que João Pessoa é a capital do estado e se apresenta exercendo influência negativa em seus vizinhos.

## Figura 7 - Análise espacial da Pólio - 2016




Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 95), adequada (maior ou igual a 95 e menor de 120); elevada (maior ou igual a 120) - 2016 (A), 2017 (C); Municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

O mapa da Figura 8A, cobertura vacinal do Rotavírus, demonstra um aglomerado de municípios na região do Sertão, Borborema e Agreste com adequada cobertura vacinal e na região da Mata um padrão de municípios com coberturas adequadas mais dispersas. Percebe-se na região da Mata, um aglomerado de municípios seguindo o litoral, com baixa cobertura vacinal.

Na análise espacial da rotavírus, apenas 15 municípios apresentaram autocorrelação espacial ($p<0,05$), com cinco municípios apresentando alta significância estatística ($p<0,01$), sendo dois municípios na região do sertão (Manaíra e São José de Princesa) e um município na região da Borborema (Boqueirão) com alta cobertura vacinal e influência positiva em seus vizinhos, além dos municípios Mamanguape e Capim com baixa cobertura vacinal e influência negativa em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 8B).

Ademais, os outros municípios estatisticamente significativos ($p<0,05$) que apresentaram alta cobertura vacinal com influência positiva em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 8B) localizam-se na região do Agreste (Sossego e Barra de Santa Rosa) e na Borborema (Riachão do Poço e Cabaceiras) formando um cluster. Observa-se, ainda, que os municípios de Pitimbu, Alhandra, Mamanguape, Capim e Itapororoca na região da Mata e de Itabaiana e Mogeiro no Agreste apresentaram baixa cobertura vacinal, influenciando negativamente seus vizinhos (Figura 8B).

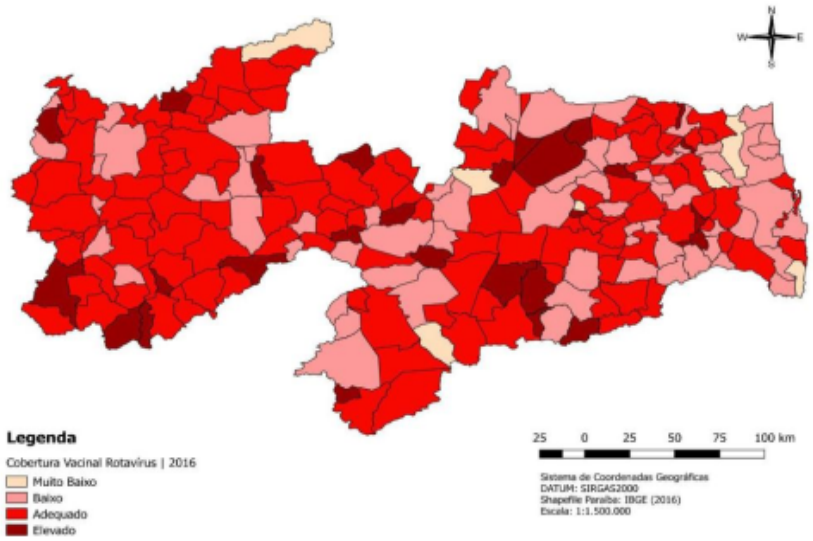
Na cobertura vacinal da rotavírus (Figura 8C) em 2017, nota-se que 114 municípios apresentaram uma cobertura vacinal adequada, desses 47 municípios situam-se na região do Sertão. Percebe-se um aglomerado de municípios que ocupa o centro da mesorregião Borborema seguindo pelo Agreste com cobertura vacinal adequada. Ainda, visualiza-se que 95 municípios apresentaram baixa cobertura vacinal.

Na análise espacial da cobertura da rotavírus, visualiza-se que, dentre os municípios com autocorrelação espacial ($p<0,05$), apenas o município Belém do Brejo do Cruz, apresentou alta cobertura vacinal (Moran Map) (Figura 8D), porém encontra-se de forma aleatória não exercendo influência em seus vizinhos. Já os municípios com autocorrelação espacial ($p<0,05$) e que apresentaram baixa cobertura vacinal com influência negativa em seus vizinhos (Figura 8D) apresentam-se aglomerados na região da Mata (João Pessoa, Santa Rita, Cabedelo e Bayeux) e na região do agreste (Salgado de São Félix, Mogeiro Itatuba e Juarez Távora), exceto um município localizado na Borborema, São José do Sabugi, que está disposto de forma aleatória,

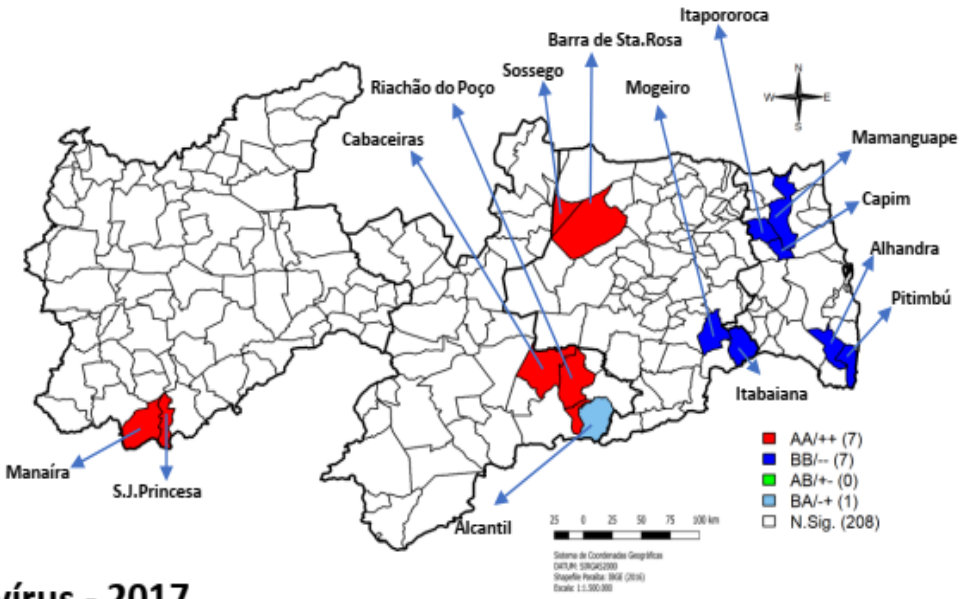
e, portanto, não exerce influência em seus vizinhos. Os municípios de Cuité de Mamanguape, Zabelê e Imaculada apresentaram alta cobertura vacinal sem influenciar seus vizinhos (Figura 8D).

## Figura 8 - Análise espacial da Rotavírus - 2016

A

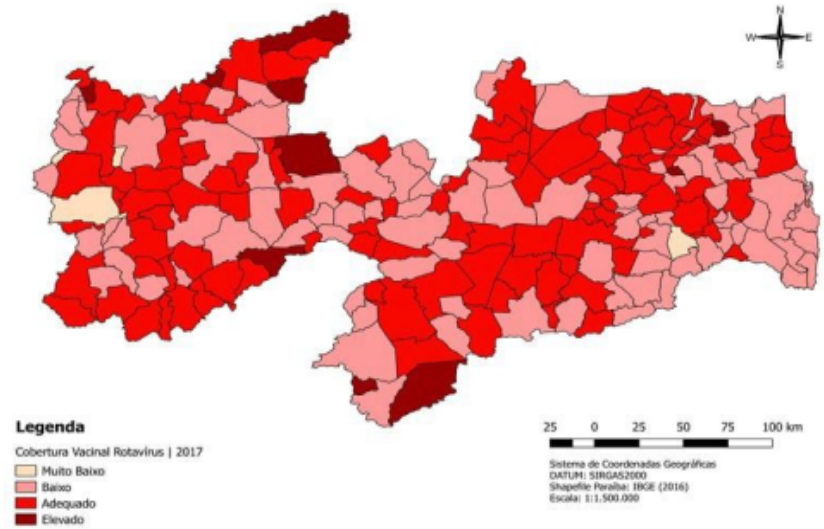



B

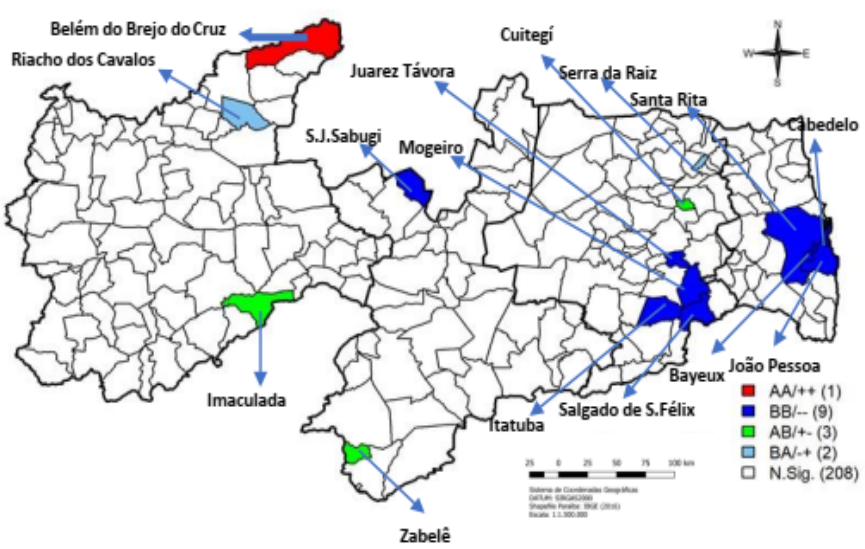



## Análise espacial da Rotavírus - 2017

C




D




Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 90), adequada (maior ou igual a 90 e menor de 120); elevada (maior ou igual a 120) - 2016 (A), 2017 (C); municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

Na Figura 9A, percebe-se que o Sertão é a região com o maior número de municípios com cobertura vacinal adequada para vacina Pneumocócica, 47 municípios formando um cluster. Denota-se, na Mata paraibana um cluster de municípios com baixa cobertura vacinal, com 50% dos seus municípios nesta faixa.

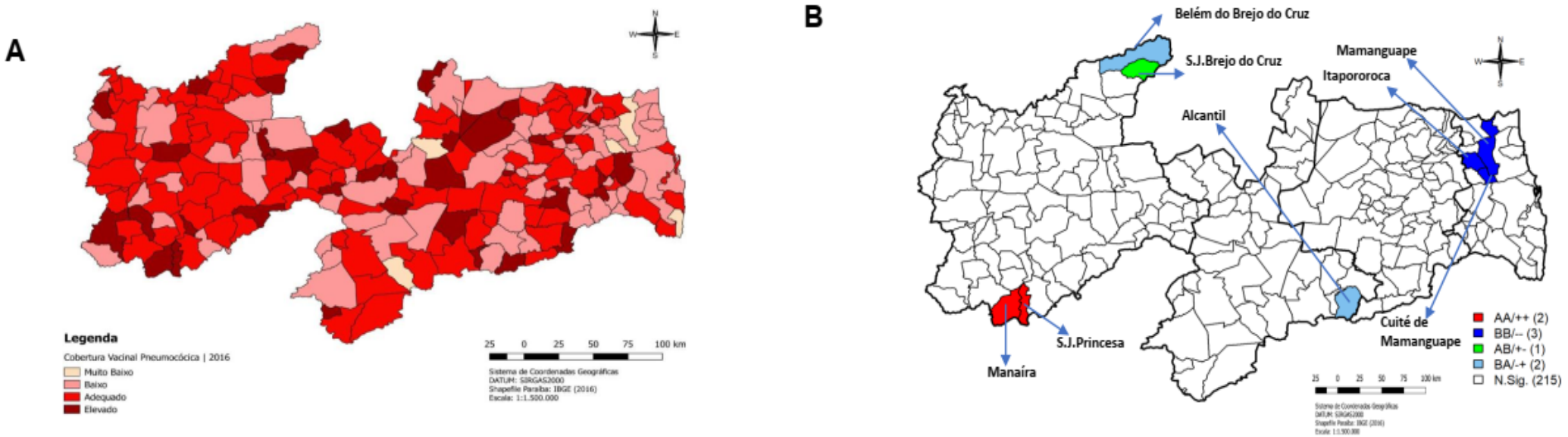
Na análise espacial da cobertura vacinal da Pneumocócica, apenas oito municípios apresentaram autocorrelação espacial positiva ($p<0,05$) e destes, apenas dois localizados no Sertão (Manaíra e São José de Princesa) apresentaram alta cobertura vacinal, influenciando positivamente seus vizinhos (Moran Map) (Figura 9B).

Visualiza-se ainda um cluster na região da Mata (Figura 9B) com baixa cobertura vacinal exercendo influência negativa em seus vizinhos (Mamanguape, Capim e Itapororoca). Ainda, observa-se que o município Belém do Brejo do Cruz no Sertão e Alcantil na Borborema apresentarem baixa cobertura vacinal influenciando seus vizinhos positivamente e São José do Brejo do Cruz apresentando alta cobertura vacinal, influenciando negativamente seus vizinhos (Figura 9B).

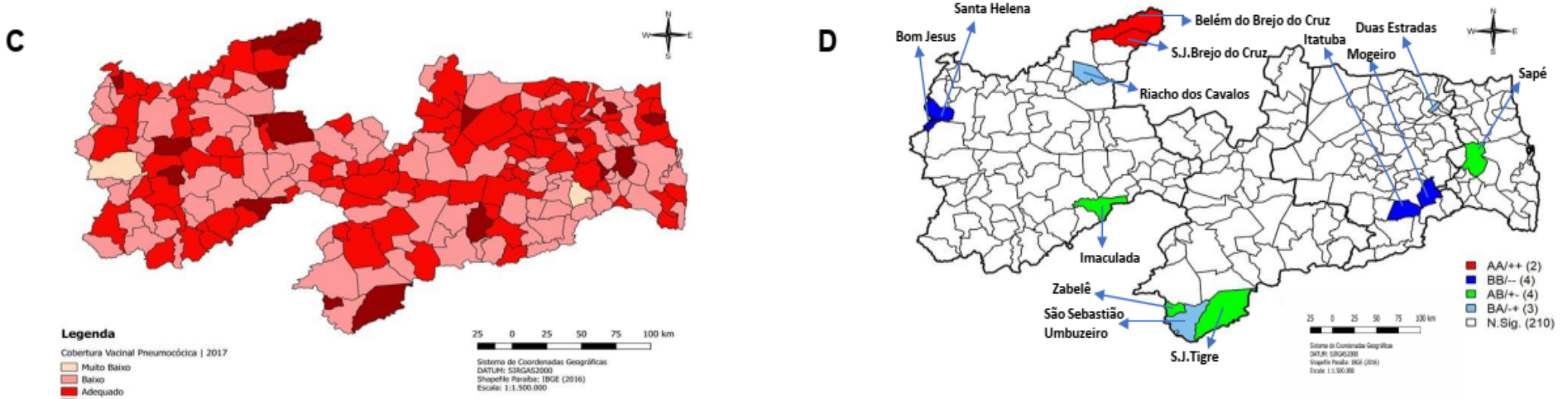
Na cobertura vacinal da Pneumocócica em 2017 (Figura 9C), visualiza-se um aglomerado de municipios no Sertão, na região central da Borborema, no Agreste e no litoral norte da Mata, com cobertura vacinal adequada, totalizando 94 (42,2%) municípios. Destaca-se, que 107 municípios apresentaram baixa cobertura e 19 municípios elevada cobertura vacinal.

Na análise espacial, é válido ressaltar que 13 municípios apresentaram significância estatística ($p<0,05$), no entanto, apenas dois municípios (Belém do Brejo do Cruz e São José do Brejo do Cruz) apresentaram alta cobertura vacinal com influência positiva em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 9D). Nota-se, que os municípios Mogeiro e Itatuba na região do Agreste, Santa Helena e Bom Jesus no Sertão apresentaram baixa cobertura vacinal, exercendo influência negativa em seus vizinhos (Figura 9D). Os municípios Sapé na região da Mata, São João do Tigre e Zabelê na região da Borborema e Imaculada no Sertão apresentaram uma alta cobertura vacinal, porém sem influenciar seus vizinhos (Figura 9D).

## Figura 9 - Análise espacial da Pneumocócica - 2016




## Análise espacial da Pneumocócica - 2017




Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 95), adequada (maior ou igual a 95 e menor de 120); elevada (maior ou igual a 120) - 2016 (A), 2017 (C); Municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

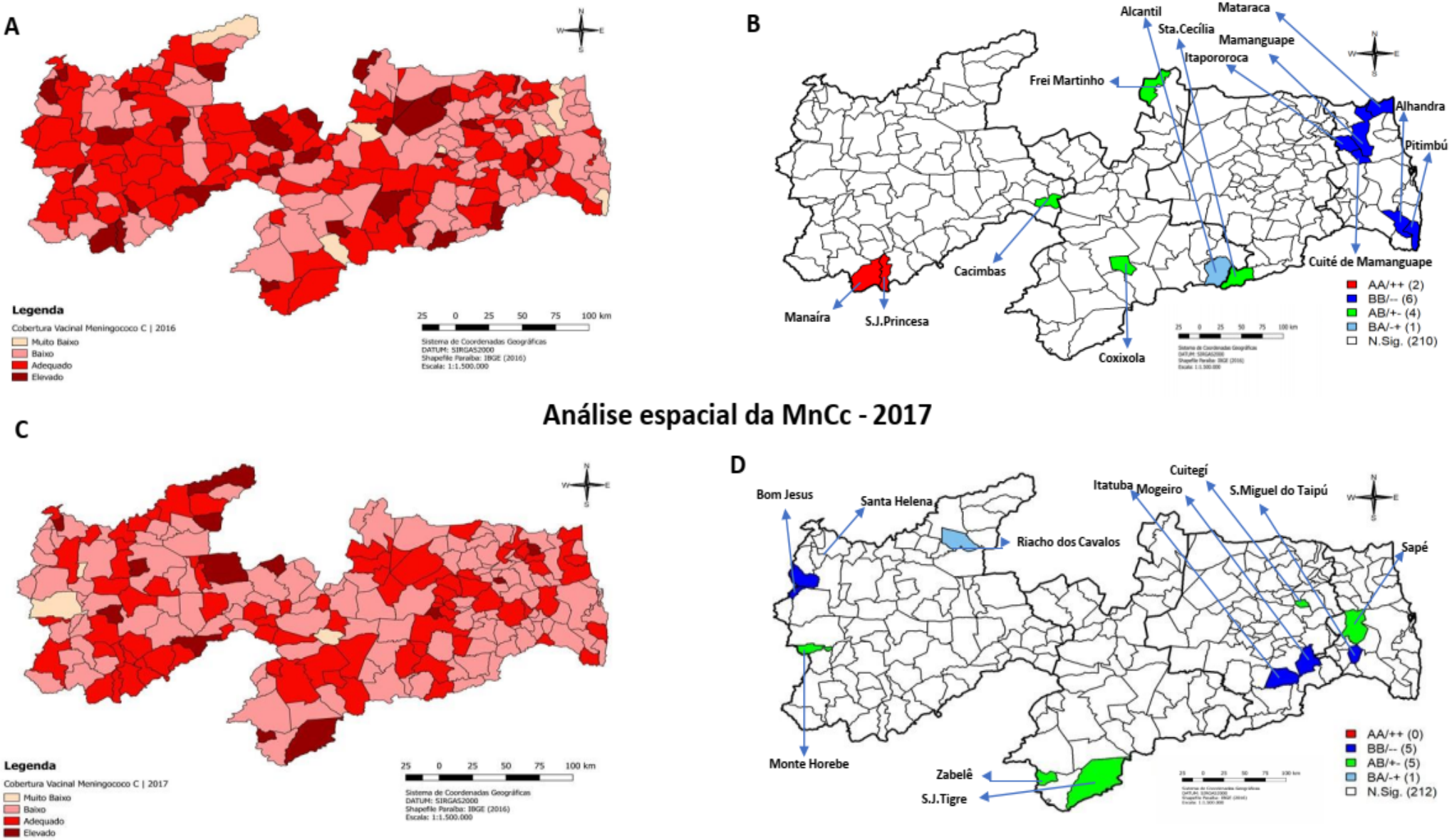
Na cobertura vacinal da Meningocócica (Figura 10A), identifica-se um cluster na região do Sertão e da Borborema de municipios com cobertura adequada. Apenas, 95 (42,6%) municípios apresentaram uma cobertura adequada em todo o estado e 98 (43,9%) municípios apresentaram-se abaixo da meta preconizada pelo PNI-MS. Destaca-se que 30 municípios apresentaram cobertura elevada.

Na análise da cobertura vacinal da Meningocócica, visualiza-se 13 municípios com autocorrelação espacial positiva ($p<0,05$) e apenas dois municípios apresentaram alta cobertura vacinal, alta similaridade, com influência positiva em seus vizinhos, Manaíra e São José de Princesa na região do Sertão (Moran Map) (Figura 10B). Os municípios situados na região da Mata com autocorrelação espacial ($p<0,05$), Pitimbu e Alhandra ao sul e Mataraca, Mamanguape, Capim e Itapororoca ao norte apresentaram baixa cobertura vacinal, influenciando negativamente seus vizinhos (Figura 10B). Os municípios Santa Cecília, Coxixola, Cacimbas e Frei Martinho apresentaram uma alta cobertura vacinal, mas sem influenciar seus vizinhos (Figura 10B).

Na cobertura vacinal da Meningocócica em 2017 (Figura 10C), percebe-se que os municipios com baixa cobertura vacinal formam clusters em todas as mesoregiões, juntos totalizam 125 (56,1%) municípios com baixa cobertura vacinal. Denota-se a presença de cluster na divisa entre o Agreste e a Borborema, na região central da Borborema e no Sertão, de municípios com cobertura vacinal adequada, totalizando 73 municípios. Na região da Mata visualiza-se 9 municipios com cobertura vacinal adequada.

Na análise espacial, visualiza-se que 11 municípios apresentaram autocorrelação espacial positiva ($p<0,05$), no entanto, nenhum apresentou alta cobertura vacinal com influência positiva em seus vizinhos (Moran Map) (Figura 10D). Os municípios com baixa cobertura vacinal e influência negativa em seus vizinhos (Figura 10D) situa-se na região da Mata (São Miguel de Taipu), no Agreste (Mogeiro e Itatuba) e no Sertão (Santa Helena e Bom Jesus). Observa-se, ainda, que os municípios de Sape, Cuitegi, São João do Tigre, Zabelê e Monte Horebe apresentaram alta cobertura vacinal, sem influenciar seus vizinhos (Figura 10D).

## Figura 10 - Análise espacial da MnCc - 2016




Cobertura vacinal muito baixa (menor ou 50%); baixa (maior ou igual a 50 e menor de 95), adequada (maior ou igual a 95 e menor de 120); elevada (maior ou igual a 120) - 2016 (A), 2017 (C); Municípios com autocorrelação espacial no Moran Map – 2016 (B), 2017 (D).

## 6 DISCUSSÃO

No período estudado, a cobertura vacinal dos menores de 01 ano na Paraíba no ano de 2016 atingiu ou superou a meta, exceto para a BCG, enquanto em 2017 apenas a Rota e Pneumo atingiram a meta preconizada pelo PNI. Na análise comparativa entre os dois anos estudados, se ver a possibilidade de notar uma queda acentuada da cobertura para todos os imunobiológicos, exceto para a BCG que cresce em 2,63 pontos percentuais, mas continua abaixo da meta preconizada pelo PNI. Exceto para a BCG, os índices de cobertura vacinal são diferentes para os dois anos analisados.

A análise da CV estratificada (muito baixa, baixa, adequada e elevada), observou-se um conjunto considerado de municípios associados com CV baixo ou muito baixo pela meta preconizada pelo PNI, em todas as vacinas analisadas. Destacando a BCG em que 49,3% e 46,7 % dos municípios ficaram com a CV inferior a 50% em 2016 e 2017 respectivamente, e apenas 15,2 % dos municípios apresentou uma CV adequada para os dois anos.

Na avaliação das CV para o conjunto dos imunobiológicos DTP, Hib, HepB, que são aplicadas na mesma vacina na forma de Pentavalente, os resultados são semelhantes, demostrando uma diferença mínima em relação a DTP/ Hib e HepB no ano de 2016. Nesse ano, a CV da DTP e Hib considerando os 223 municípios paraibanos foi adequada em apenas um terço dos municípios paraibanos. Já para o ano de 2017 observou-se que as coberturas dos três imunobiológicos foram semelhantes em relação à categoria da CV.

Quanto às CV analisadas para o conjunto das vacinas aplicadas no mesmo período de acordo com o Calendário Nacional de Vacinação para menores de 01 ano, DTP, Hib, HepB, Pólio, Rota e Pneumo percebeu-se uma diferença significativa, demonstrando a perda de oportunidade vacinal. Identifica-se que em relação ao conjunto de imunobiológicos DTP+Hib+HepB, a CV em 2016 estava adequada em 35% dos municípios e em 2017 30,9% dos municípios, enquanto Pólio 29,6%, Rota 54,3% e Pneumo 46,6% em 2016 e em 2017 Pólio 30%, Rota 51,1% e Pneumo 42,2%, ratificando a necessidade da identificação de fatores que possam estar influenciando nesta perda de oportunidade vacinal.

Na CV da Meningocócica administrada aos 03 e 05 meses de vida, observa-se que menos da metade dos municípios apresentam uma cobertura (42,6%) adequada

em 2016, enquanto em 2017 mais da metade dos municípios apresentam uma cobertura baixa (56,1%). Na análise intermunicipal da CV, os resultados evidenciaram uma heterogeneidade entre os municípios paraibanos, necessitando de mais estudos para avaliar essa desigualdade.

É importante destacar as potencialidades deste estudo. Dentre elas, a formação de um banco de dados de imunobiológicos aplicados na rede pública e privada por município em crianças menores de um ano na Paraíba. A avaliação da cobertura vacinal utilizando a análise espacial é algo inovador na área da saúde, poucos trabalhos nacionais e internacionais abordam esse tema tão relevante para a saúde pública mundial.

Na interpretação da análise espacial se faz necessário o entendimento de dois princípios fundamentais básicos, a dependência espacial e a autocorrelação espacial. De acordo com Druck *et al.* (2004), a dependência espacial quer dizer que a maioria dos acontecimentos naturais ou sociais exibem uma relação entre si e a autocorrelação espacial é a medição desta relação através de indicadores.

Logo, a autocorrelação é determinada pela avaliação da similaridade entre localização e atributo. Quando a localização e o atributo são similares considera-se que a autocorrelação espacial é positiva, se não, negativa (LONGLEY *et al.*, 2012).

Na análise espacial, utilizando o indicador de autocorrelação espacial, o Índice de Moran Global, constatou-se que não houve autocorrelação espacial nos dois anos analisados ao se determinar a significância estatística. O que se observou foi uma tendência em 2016 de autocorrelação espacial para a cobertura vacinal da pólio e rotavírus e em 2017 para DTP, BCG, Hepatite B e HIB.

No entanto, esse resultado evidenciou apenas um valor único para avaliação da distribuição espacial da cobertura vacinal para toda a área de estudo. Sendo assim, utilizando o Índice de Associação Espacial – LISA, através do método do Índice de Moran Local, foi possível visualizar os municípios que possuem semelhanças e formam clusters de alta ou baixa cobertura vacinal influenciando positiva ou negativamente seus vizinhos.

A identificação de aglomerados espaciais é uma das principais aplicações da estatística espacial (BRASIL, 2007), em que, a análise de dados distribuídos no espaço geográfico é um importante instrumento de gestão em saúde e cada vez mais utilizado, pois tanto permite a avaliação quantitativa dos dados, como também correlaciona os conhecimentos de saúde com dados ambientais, sociais, econômicos

e com a localização geográfica do evento, possibilitando a detecção de áreas e grupos populacionais de maior vulnerabilidade (BRASIL, 2006).

Na análise da cobertura vacinal, o georreferenciamento permite a visualização da distribuição espacial da cobertura e assim, proporciona a organização e o planejamento de políticas públicas para as regiões consideradas como ‘bolsão vacinal’, como também para aquelas que não atingiram a meta preconizada pelo PNI.

O uso do geoprocessamento está progressivamente sendo incorporado na saúde coletiva e pode-se dizer que na perspectiva espacial, as ameaças à saúde acontecem quando populações vulneráveis e fatores de risco se encontram (BRASIL, 2006). Desta forma, a análise espacial da cobertura vacinal em menores de 01 ano, possibilitou a identificação de áreas de maior risco ao adoecimento infantil por doenças imunopreveníveis, como também da população em geral, pela ausência da “imunidade de rebanho”.

A epidemiologia espacial, possibilita identificar que a periodicidade, distribuição e importância dos fatores que exercem influência no aumento dos riscos para a saúde da população não são os mesmos para todos os grupos, assim como reconhece os grupos que compartilham determinantes de riscos semelhantes. Sendo, os mapas a forma organizada de transmissão de informação facilitando a identificação de áreas geográficas e grupos populacionais com maior risco de adoecer ou morrer cedo e assim, possibilitando a elaboração de intervenções sociais e de saúde para reduzir ou eliminar os determinantes específicos de risco para à saúde. (BRASIL, 2006).

Segundo Khan, Shil e Prakash (2018) as análises espaciais no que tange o nível de estados são importantes, porque permite avaliar a disparidade na saúde a nível espacial, identificando as áreas desfavorecidas.

Na Paraíba, a queda da CV da BCG é muito significativa nos dois anos analisados, a análise espacial evidencia muitos bolsões de cobertura vacinal e vários fatores podem estar relacionados, como a falta de gestão nas maternidades, por ser uma vacina que deve ser aplicada preferencialmente nas primeiras doze horas de vida, como também em cada município paraibano, já que apenas 34 municípios tem uma cobertura adequada.

Esses dados demostram que existe falhas na administração da BCG em todo o Estado, ao analisar espacialmente a região onde se localiza a capital percebe-se grandes bolsões de cobertura vacinal, refletindo que são necessários mais estudos

para avaliar os fatores relacionados à baixa cobertura, pois na capital se concentram várias maternidades da rede pública e privada.

Ainda, a BCG não reflete o acesso à aos serviços de vacinação, pois é aplicada em dose única e grande parcela no que tange às crianças devem ter o recebimento da mesma na maternidade (CEALAG, 2007).

Com isso, a análise espacial demostra uma heterogeneidade de cobertura vacinal da BCG na Paraíba, onde a oeste na região mais longe da capital se encontra os melhores índices de cobertura, enquanto no litoral, onde se situa a capital as menores taxas.

O conjunto de imunobiológicos HepB, Hib e DTP serão discutidos em conjunto por mostrarem a mesma distribuição espacial para o ano de 2016, o que já levanta uma discussão pois a primeira dose da HepB deve ser aplicada na maternidade e não se observa esta recomendação do PNI ser cumprida na Paraíba.

Na análise espacial para o conjunto percebe-se que existe heterogeneidade entre os municípios de cobertura. Visualiza-se um cluster de municípios na região do sertão paraibano tanto de cobertura elevada, como também de adequada. No Estado, metade dos municípios com cobertura muito baixa se localiza na região da mata paraibana e municípios com baixa cobertura se distribuem formando aglomerados em todas as mesorregiões.

Ressalta-se que na avaliação deste conjunto de imunobiológicos todos os municípios que apresentam significância estatística no Lisa Map na região da mata paraibana, onde fica a capital do estado, encontra-se no Q2, ou seja, baixa cobertura vacinal com influência negativa nos vizinhos.

O conjunto para o ano de 2017 apresentou o mesmo padrão de distribuição espacial, com exceção o município de Mamanguape para a DTP que apresentou significância estatística no Lisa Map de 5% e no Moran Map apresentou-se com baixa cobertura vacinal, influenciando negativamente seus vizinhos.

Para os imunobiológicos desse conjunto, enfatiza-se que a capital do estado, João Pessoa e os municípios que formam a Grande João Pessoa, quais sejam: Bayeux e Santa Rita estão localizados no Q2, baixa cobertura, influenciando negativamente seus vizinhos.

A vacina contra a poliomielite deve ser administrada no mesmo momento da aplicação da DTP/Hib/HepB conforme o calendário vacinal infantil preconizado pelo PNI brasileiro, entretanto o que se percebe é que o padrão espacial é completamente

diferente entre os dois imunobiológicos nos dois anos analisados. Esse resultado demonstra que o momento de oportunizar a administração de vacinas próprias para a faixa etária está sendo perdido nas salas de vacina de todos os municípios paraibanos, contrapondo-se a uma orientação do PNI e da OMS, visto que foi observado que a vacina da pólio alcançou níveis de cobertura superiores que a DTP.

O imunobiológico Rotavírus, também de acordo com o PNI é para ser administrado no mesmo período do conjunto DTP/Hib/HepB, da Pólio e da Pneumo, aos 02, 04 e 06 meses de vida. Entretanto, constata-se na análise da cobertura vacinal que a distribuição espacial difere nesses imunobiológicos.

A vacina pneumocócica, aplicada aos 02, 04 e 06 meses, difere no padrão de distribuição espacial das vacinas preconizadas para administração na mesma oportunidade, ratificando a falta de oportunizar o calendário vacinal infantil nas salas de vacina dos municípios paraibanos.

Na cobertura vacinal da Meningocócica evidencia-se que apenas 95 (42,6%) municípios apresentaram uma cobertura adequada em todo o estado, destacando-se que 30 (13,45%) municípios apresentaram cobertura elevada.

Na análise dos mapas de todos os imunobiológicos avaliados, evidencia-se uma grande quantidade de municípios sem significância estatística, corroborando ainda mais, que a cobertura vacinal na Paraíba, encontra-se muito aquém das metas preconizadas pelo PNI.

Diante de todos os resultados da análise espacial pode-se inferir que na maior parte dos imunobiológicos, a região do sertão é a que apresentou a maior parte dos municípios com cobertura vacinal adequada. E na autocorrelação espacial, foi a que apresentou o maior número de aglomerados espaciais com alta cobertura e alta similaridade.

Na análise espacial, percebe-se que a Mata Paraibana, região onde se localiza a capital do Estado, para todos os imunobiológicos analisados apresentou pontos frios, com exceção para BCG nos dois anos e Pólio, Pneumo e MnCc no ano de 2017. Sendo importante frisar que nesta região não se constatou nenhum cluster localizado no Q1, com alta cobertura e alta influência positiva, necessitando de análises dos fatores que levaram a estes resultados.

Nesse estudo, fundamentado pela análise dos mapas espaciais constata-se que existe uma discrepância geográfica na cobertura vacinal das crianças menores de um ano, além de uma distribuição espacial diferente dos imunobiológicos entre os

municípios, colaborando na elaboração de ações para as unidades geográficas que necessitam de mais atenção.

O PNI tem por objetivo oferecer a todas as crianças que nasçam em território brasileiro, todas as vacinas com qualidade, e consequentemente atingir cobertura vacinal homogênea em todos os municípios brasileiros (BRASIL, 2017a). Segundo a PAHO (2002) para se conquistar a homogeneidade de cobertura vacinal é necessário que todos os municípios tenham atingido 95% de cobertura para as vacinas do calendário da criança. No entanto, é preciso estar atento já que se os 5% restantes tiverem em um mesmo espaço geográfico, o objetivo da imunidade de rebanho pode não ser atingido (BRASIL, 2003b).

Segundo Ozawa *et al.* (2017) que estimou o impacto econômico da vacinação em 73 países de baixa e média renda foi que o alcance das metas vacinais gera resultados positivos na cadeia produtiva ao longo da vida, pois impede mortes e incapacidades. Sendo assim, a repercussão ultrapassa os limites da saúde.

A cobertura vacinal no Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019i) no ano de 2016 para os imunobiológicos em menores de 1 ano, apresentou abaixo da meta preconizada pelo PNI, exceto para BCG e ao comparar esses dados aos encontrados em nosso estudo, observa-se uma discordância, pois neste ano na Paraíba todos os imunobiológicos se encontraram acima da meta do PNI, exceto para BCG que apresentou uma cobertura baixa.

Já para o ano de 2017, os dados do Brasil mostraram-se ainda abaixo da meta do PNI, porém com queda mais acentuada dos percentuais, exceto para BCG que apresentou queda na cobertura, porém ainda manteve-se dentro da meta, esses dados mostram-se consoantes com os dados encontrados em nosso estudo, exceto para BCG que se manteve com uma cobertura baixa e Rota e Pneumo que apesar da queda da cobertura ficou dentro da meta do PNI.

De acordo com Domingues e Teixeira (2013), analisando a cobertura vacinal entre o período de 2002 a 2012 da população infantil brasileira, se identificou que neste período a CV atingiu a meta do PNI com exceção para Rota entre 2007 e 2011 e a Pneumo 10 em 2011. No entanto, apesar de ter atingido a meta nos outros imunobiológicos, o estudo evidenciou a diferença em 2011 do total de doses aplicadas de BCG, dose única, com a terceira dose da DTP/Hib de 231 mil doses e com a Rota e Pneumo de 10 de 500 mil doses demostrando quantas crianças deixaram de ser

vacinadas. Esse estudo evidencia a perda de oportunidade vacinal, fato também encontrado na análise realizada na Paraíba.

No Brasil, a partir de 2016, os índices de vacinação começaram a reduzir para todas as vacinas do Calendário Nacional, principalmente as pertencentes ao Calendário Vacinal da Criança e doenças já eliminadas e/ou controladas emergiram no cenário brasileiro (BRASIL, 2019i).

A queda da cobertura vacinal no Brasil é heterogênea entre os municípios, e isto é um fenômeno que ocorre em outros países (ARROYO *et al.*, 2020)**,** como nos EUA que evidenciou uma redução da cobertura vacinal de forma heterogênea (OLIVE *et al.*, 2018). Logo, esses dados ratificam os resultados do presente estudo, em que a CV da Paraíba é heterogênea entre os municípios.

No estudo de Barata e Pereira (2013), em Salvador, o calendário vacinal completo em crianças abaixo de 18 meses foi inferior a 70% em 2005, revelando dois aspectos importantes, a CV inadequada para quase todas as vacinas do calendário vacinal da criança e a heterogeneidade entre os níveis socioeconômicos.

Para Queiroz *et al.* (2013), nas capitais do Nordeste nos anos 2007/2008, a maioria das crianças abaixo de 01 ano, não tem calendário vacinal completo, com a CV sem atingir as metas do PNI. Nesse estudo não se observou diferenças entre as capitais do Nordeste quanto à vacinação, mas evidenciou que as melhores coberturas estavam nos níveis socioeconômicos mais baixos, apontando para uma equidade em saúde nas capitais do Nordeste.

Em outro estudo, Nóvoa *et al.* (2020), dispõe que a cobertura do PNI no período de 1994 a 2019 na Região Nordeste obteve uma média de cobertura vacinal de 73,34% e na análise temporal observou a tendência de aumento da cobertura em todo o país, exceto os anos de 2016 e 2017, corroborando com os dados encontrados em nosso estudo, em que na Paraíba a CV entre os anos 2016 e 2017 apresentou uma queda.

Já na Região Norte do país, entre os anos 2015 e 2019, a cobertura vacinal dos imunobiológicos, BCG, MnCc, Rota, HepB, Pentavalente (DTP/Hib/HepB), além de Febre Amarela e Hepatite A que não fazem parte do nosso estudo, apresentou-se de forma heterogênea (OLIVEIRA *et al.*, 2020), corroborando com os dados encontrados nesse estudo.

Ademais, Jesus e Santos (2019), ao avaliar a cobertura vacinal do estado de Sergipe entre 2009 e 2018, localizado no Nordeste, observou que a média da

cobertura vacinal para as vacinas preconizadas para menores de 01 ano é de aproximadamente 88%. Identificou ainda, que a média da HepB não atinge 80% e que as vacinas HepB, Polio e MnCc apresenta decréscimo ao longo dos anos. Os resultados no estado da Paraíba mostram um decréscimo na CV entre os anos 2016 e 2017, exceto para BCG.

Os resultados encontrados na presente pesquisa, são confirmados no estudo de Braz *et al.* (2016) que avaliou a cobertura vacinal de 10 vacinas do calendário vacinal nacional e encontrou que os estados do Norte e Nordeste apresentam uma maior vulnerabilidade de transmissão de doenças imunopreveníveis, justamente pelas baixas coberturas vacinais.

O estado da Paraíba, de acordo com os anos analisados não apresenta "imunidade de rebanho" deixando toda a população vulnerável a doenças imunopreveníveis, pois conforme o Ministério da Saúde (2013b), apenas altas e homogêneas coberturas vacinais influenciaram no comportamento epidemiológico das doenças prevenidas por vacina. Além disso, há a constatação que no estado a faixa etária de maior risco para as doenças imunopreveníveis encontra-se vulnerável.

Nos dois anos analisados, a baixa CV encontrada é ratificada por outros estudos, uns que analisaram a cobertura vacinal em todo o país, Brasil (2019i), Nóvoa *et al.* (2020)**,** Arroyo *et al.* (2020), Braz *et al.* (2016), e outros que avaliaram a cobertura a nível estadual, quais sejam: Oliveira *et al.* (2020), Queiroz *et al.* (2013) e Jesus e Santos (2019).

Ainda, é importante mencionar que poucos estudos realizam avaliação no Brasil acerca da cobertura vacinal intermunicipal com recursos de base cartográfica, com isso, Barata *et al.* (2012) trouxe dados importantes sobre os determinantes da cobertura vacinal nas capitais brasileiras e Arroyo *et al.* (2020) fez a análise dos mapas de heterogeneidade regional nas áreas de queda da cobertura vacinal para BCG, Polio e Tríplice Viral.

Para tanto, Barata *et al.* (2012), em seu estudo retrata a desigualdade de cobertura vacinal nas 27 capitais brasileiras e bolsões de baixa cobertura dentro delas em relação a vacinas recomendadas até 18 meses de vida, resultados similares foram encontrados em nosso estudo, ocorrendo assim a heterogeneidade da cobertura vacinal.

No estudo de Arroyo *et al.* (2020), houve a avaliação acerca das áreas com queda de cobertura no Brasil entre 2006-2016, evidenciando que a BCG e pólio em

2016 apresentou os menores índices de cobertura, assim como, demostrou heterogeneidade espacial da queda da CV nas diferentes regiões do país. Em 2016, apenas 81,1% da população-alvo foi imunizada contra BCG corroborando com dados encontrados no presente estudo, em que a cobertura da BCG nos dois anos ficou abaixo da meta. Já a pólio apresentou-se com 91% da população-alvo imunizada em 2016, discordando em nosso estudo para o ano de 2016 com uma média de cobertura de 98,02%, mas com valores semelhantes ao de 2017 com 91,86% da população-alvo imunizada.

Já Nóvoa *et al.* (2020), ao avaliar a cobertura vacinal do programa nacional de imunização entre 1994 a 2019, identificou uma cobertura nacional do PNI de 77,13% e na Região Nordeste de 73,34%. Nesse estudo a cobertura vacinal da BCG foi de 105,82%, sendo maior na Região Norte com 109,01%, discordando dos nossos resultados para Paraíba, onde a cobertura nos dois anos analisados se mostra baixa. Os imunobiológicos Rota e MnCc com 58,57% e 61,23% respectivamente, apresentam-se com resultados discordantes dos encontrados em nosso estudo. Um dado evidenciado na análise temporal foi a questão da tendência do aumento da CV em todo país, exceto nos anos de 2016 e 2017. Esse estudo evidenciou como limitação a ausência da análise das CV a nível intramunicipal.

Os resultados do estudo de Matthew *et al.* (2018) no ano de 2014**,** em Bangladesh, país no continente asiático, demonstrou que 83% das crianças foram totalmente vacinadas e na avaliação do país por região, seis mantiveram o mesmo padrão de cobertura vacinal e apenas uma região com cobertura mais baixa para todas as séries de vacinas. Em Bangladesh, a cobertura da BCG foi de 97%, da terceira dose da Pólio de 91,8% e a terceira dose da pentavalente de 91%. Se compararmos aos resultados da Paraíba, apresenta grandes diferenças, pois no nosso estudo a BCG apresentou-se com uma média de 57,44 em 2016 e 60,07% em 2017, além de que o conjunto de vacinas DTP/Hib/HepB (pentavalente) apresentou diferença de cobertura em relação a Pólio, no ano de 2016 de 2,59 e 2017 de 3.35 pontos percentuais abaixo.

No que se refere Malande *et al.* (2019)**,** evidenciou em Hoima, cidade de Uganda, taxas de completude do calendário vacinal de 95% para BCG e 81% para terceira dose da DTP. Nesse estudo as principais barreiras no que tange à vacinação são acesso aos locais de vacinação, barreira linguística e disponibilidade das vacinas. Resultado que difere dos encontrados no presente estudo para BCG que apresenta

uma cobertura vacinal muito abaixo da meta preconizada e para DTP apresenta semelhança, abaixo da meta preconizada.

O estudo de Braz *et al.* (2016) avaliou as CV nos municípios brasileiros em 2014, verificando que 54,2% dos municípios atingiu a meta de 90% da BCG estipulada pelo PNI. Tais resultados são desfavoráveis, mas na Paraíba apresenta-se ainda pior, pois apenas 15,2% dos municípios paraibanos tiveram uma cobertura adequada nos dois anos analisados. Já para o conjunto DTP/Hib/HepB obteve-se que 60,9% dos municípios brasileiros atingiram a meta preconizada, enquanto no presente estudo 35% e 30,9% dos municípios paraibanos nos anos 2016 e 2017, respectivamente, atingiram a meta estipulada pelo PNI. Para os imunobiológicos Pólio, Rota, Pneumo, MnCc, os municípios brasileiros com cobertura adequada foram 32,4%, 67,7%, 58,2% e 62,2% respectivamente, dados semelhantes aos encontrados no presente estudo para o ano de 2016 (Pólio 29,6%; Rota 54,3%; Pneumo 46,6%; MnCc 42,6%) e 2017 (Pólio 30%; Rota 51,1%; Pneumo 42,2%; MnCc 36,8%).

Na Índia, os autores Khan, Shil e Prakash (2018) observaram que existe uma disparidade geográfica na cobertura de imunização completa e suas diferentes doses entre os distritos para a BCG, DTP, pólio e sarampo, corroborando com os dados encontrados na Paraíba nos imunobiológicos BCG, DTP e pólio em que existe uma heterogeneidade de cobertura vacinal entre os municípios. Nesse estudo, na Índia a BCG apresentou uma cobertura adequada 92%, diferente do encontrado no nosso estudo nos dois anos analisados, já pólio e DTP apresentou uma cobertura de 73% e 78% respectivamente, discordando do nosso estudo para o ano de 2016 e corroborando no ano de 2017.

Já no que tange Thompson e Logan (2015), se encontrou heterogeneidade da cobertura vacinal entre os condados e códigos postais na Flórida, corroborando com os dados encontrados neste estudo.

Em Bangladesh, os autores Vyas, Kim e Adams (2019), encontraram no ano de 2011 uma cobertura vacinal para BCG em nível nacional de 91% e da terceira dose da DTP 81%. Nesse estudo, eles encontraram na análise dos mapas grandes diferenças de CV entre as regiões, como também dentro de uma região com um bom desempenho foi visualizado comunidades com desempenho insatisfatório para vacinas específicas. Diante desses resultados, os autores correlacionaram com fatores geográficos, sociais e contextuais, que não é objeto de nosso estudo.

Entretanto, os resultados corroboram com os nossos para BCG e DTP quanto à heterogeneidade de cobertura vacinal entre as regiões.

No estudo de Ferreira *et al.* (2018) ocorreu a avaliação de uma cidade brasileira de médio porte, em que se verificou que a cobertura atualizada do calendário vacinal completo aos 12 meses variou de 79,5% e 91% e que a cobertura oportuna variou entre 53,3% e 74% aos 12 meses. Além disso, constatou-se que os atrasos se acentuaram nas doses a partir dos 06 meses e que a queda da oportunidade vacinal pode estar associada ao retorno dos pais ao trabalho, devido ao término da licença a maternidade. No nosso estudo, constatou-se a incompletude do calendário vacinal na faixa etária abaixo de 01 ano de vida, mas os fatores que levaram a esta baixa cobertura vacinal precisam ser estudados.

Aos 06 meses de vida é exatamente quando as crianças completam os esquemas dos imunobiológicos DTP, Hib, HepB, Pólio, Rota e Pneumo para o primeiro ano de vida e o atraso na completude do esquema vacinal predispõem ao surgimento de doenças imunopreveníveis, pois ocasiona o aparecimento de grupos de crianças susceptíveis.

A análise espacial no presente estudo, evidenciou a diferença de cobertura vacinal entre os 223 municípios em relação a todos os imunobiológicos administrados em menores de 01 ano, além de evidenciar uma diferença de CV em relação ao conjunto de imunobiológicos (DTP/Hib/HepB, Pólio, Rota e Pneumo) que deveriam ser administrados no mesmo momento, revelando a existência da oportunidade perdida de vacinação. Ainda, os resultados são concordantes aos encontrados pelos autores Barata *et al.* (2012), Arroyo *et al.* (2020) e Ferreira *et al.* (2018).

Os estudos de Mosser *et al.* (2019), realizou o mapeamento no que se refere à cobertura da terceira dose da DTP nos 52 países da África entre 2000 a 2016, revelando que na maioria deles é inadequada tanto a nível nacional quanto intrarregional. Assim como, demonstrou que avaliar unicamente as estimativas nacionais pode levar a erros de avaliação, pois bolsões vacinais podem ser encobertos. Sendo assim, as análises locais são capazes de canalizar os recursos no intuito de garantir a vacinação das crianças. Os dados encontrados nesse estudo corroboram com os nossos dados, onde a cobertura para a DTP é baixa e heterogênea em todo o estado.

Um estudo conduzido por Yourkavitch *et al.* (2018), o qual analisou os indicadores de saúde em pequenas unidades geográficas na África para identificar

desigualdades na saúde infantil, concluiu que a análise espacial é importante na compreensão da distribuição dos indicadores de saúde, identificando as regiões com baixo desempenho e assim abordar as desigualdades em saúde. Um dos indicadores analisados nesse estudo trata-se da imunização com a vacina contra o sarampo e a DTP, encontrado uma cobertura geralmente alta entre os países estudados, no entanto, destacou-se a desigualdade da distribuição da cobertura vacinal entre eles.

A análise espacial no estudo de Braz *et al.* (2016) revelou que os municípios com risco muito alto e muito baixo de transmissão de doenças imunopreveníveis se distribuíram por todo território brasileiro. Entretanto, com maior concentração de municípios com risco alto e muito alto no Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Piauí e Roraima.

A formação de cluster de baixa cobertura vacinal influenciando negativamente os vizinhos para o conjunto de imunobiológicos DTP/Hib/HepB nos dois anos analisados, constitui um dado importante, pois a DTP é considerada um marcador de cobertura vacinal. A baixa cobertura vacinal da DTP na Paraíba corrobora com os dados da literatura. Importante pontuar que se a DTP está abaixo da meta preconizada, provavelmente todas as vacinas administradas no mesmo momento também estará, mas os resultados encontrados nos anos analisados do nosso estudo demonstram uma discrepância nos resultados de cobertura para as vacinas aplicadas no mesmo momento.

A análise espacial evidenciou a heterogeneidade da CV no estado da Paraíba, achado ratificado por estudos já supracitados, permitindo tanto a mensuração da cobertura espacial como a identificação de áreas vulneráveis, trazendo grandes contribuições no âmbito da saúde pública, no que tange a elaboração de ações que proporcione o alcance das metas de CV preconizada pelo PNI, assim como poder se antecipar a existência de prováveis epidemias por doenças imunopreveníveis

Nos pequenos municípios, presume-se que a situação da queda da cobertura vacinal seja mais crítica, necessitando de medidas eficazes e rápidas de saúde pública. Neste contexto, a visualização das áreas geográficas com baixa cobertura espacial por meio da variação espacial somada a distribuição temporal é fundamental (ARROYO *et al.* 2020).

De acordo com Brearley *et al.* (2013), o entendimento das particularidades dos bolsões geográficos de baixo desempenho e dos elementos que fomentam a baixa cobertura vacinal é essencial para os elaboradores de políticas e planejadores de

saúde que almejam o alcance das metas de cobertura. Diante do quadro da Paraíba nos anos analisados é um desafio elevar as coberturas vacinais, assim como no Brasil como um todo, a identificação de regiões geográficas onde a CV não é adequada é indispensável para o êxito do PNI na saúde pública.

A metodologia aplicada no estudo exibe as limitações intrínsecas aos estudos ecológicos, os quais apresentam como maior limitação à susceptibilidade a vieses, falácia ecológica, a qual resulta de inferências causais em indivíduos tendo como base observações de grupos (ROUQUAYROL; SILVA, 2018). Sendo assim, as técnicas de análise espacial ao utilizar áreas geográficas como objeto de estudo reduzem prováveis fatores de confusão e impede vieses de análise (BRASIL, 2007). Desta forma, ao utilizar a análise espacial para avaliar a distribuição espacial da cobertura vacinal na Paraíba, analisam-se grupamentos e não indivíduos, precedendo a visualização de um risco coletivo.

Ainda, outra limitação é o uso de dados secundários, em que a precisão e a validade das variáveis podem estar incompletas ou inadequadas, gerando limitações. Pois, pode haver erros a partir da captação até a digitação dos dados.

A possibilidade de ocorrência de erros na base de dados demográficos principalmente ao usar o número estimado de crianças menores de 01 ano de idade, em especial em anos intercensitários (CONASS, 2016), foi corrigida ao utilizar o SINASC. E para dirimir a possibilidade de inconsistente das doses de vacinas aplicadas nos postos de vacinação, optou-se em fazer o cálculo da cobertura vacinal por imunobiológico com extração dos dados do SI-PNI por local de residência.

A vacinação incompleta na infância, faixa etária de maior risco para as doenças imunopreveníveis, identificada nesse estudo, evidencia a necessidade de um esforço maior para garantir a completude do calendário vacinal em cada município, assim como de oportunizar o calendário nacional de vacinação. Este fato é de sumo importância no intuito de prevenir e evitar que doenças imunopreveníveis, eliminadas ou controladas, voltem a causar impacto na qualidade de vida da população e nos serviços de saúde em geral.

Por fim, este estudo da cobertura vacinal entre os municípios paraibanos permitiu a visualização espacial de áreas geográficas desiguais e de bolsões de baixa cobertura vacinal, demonstrando a urgência na elaboração e na coordenação de um plano de ação pelos formuladores de políticas públicas e dos planejadores de saúde do Estado e dos municípios, direcionado a cada região.

## CONCLUSÕES

- Na Paraíba observou-se uma heterogeneidade espacial com presença de grandes ‘bolsões vacinais’ em todos os imunobiológicos analisados, deixando o estado em condições de vulnerabilidade em relação a doenças imunopreveníveis.
- Observou-se a presença de clusters de alta cobertura vacinal com alta similaridade e influência positiva em seus vizinhos na mesorregião sertão paraibano nos dois anos analisados para os imunobiológicos BCG e Pólio e um em 2016 na mesorregião borborema para o Rotavírus.
- Já os clusters de baixa cobertura vacinal com influência negativa em seus vizinhos foram visualizados na mesorregião do sertão para a BCG em 2017, para o conjunto de imunobiológico DTP/Hib/HepB na região da Mata Paraibana nos dois anos analisados, para Rota na região da Mata Paraibana nos dois anos analisados e em 2017 na região do agreste, para a Pólio em 2016 na região da mata, para Pneumo no sertão em 2016 e para a MnCc na mata paraibana em 2016.
- As médias de coberturas vacinais foram menores em 2017 quando comparadas com 2016.

## REFERÊNCIAS


ACEVEDO, R. *et al*. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. **Expert Review of Vaccines**, v. 18, n. 1, p. 15-30, 2019.

ACHARYA, P.; KISMUL, H.; MAPATANO, M. A.; HATLOY, A. Individual-and community-level determinants of child immunization in the Democratic Republic of Congo: A multilevel analysis. **PLoS ONE.** v.14, n. 1, p.0211299, jan. 2019.

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP). Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, [s. l.], v. 46, n. RR-7, p. 1–25, 1997.

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP). Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm Rep**, v. 48, n. RR-2, p. 1-20, 1999. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056669.htm. Acesso em: 09 jan. 2020

ANCONA, F. L.; DIOCLÉCIO, C. J. **Tratado de Pediatria**. 4. ed. Barueri/SP: Manole, 2017.

ANDRADE, A. L. *et al*. Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil. **Vaccine**, v. 35, n. 16, p. 2025-33, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1730316X?via%3Dihub. Acesso em: 17 jun. 2019.

ANDRUS, J. K. *et al*. The past, present, and future of immunization in the Americas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, e121, 2017.

ARROYO, L. H. *et al*. Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, V.36, n. 4, 2020.

ARTENSTEIN, M. S. *et al*. Prevention of Meningococcal Disease by Group C Polysaccharide Vaccine. **The New England Journal of Medicine**, v. 282, n. 8, p. 417-420, 1970.

ATLAS do desenvolvimento Humano no Brasil (ADH). 2013. Disponível em: http://atlasbrasil.org.br/2013/. Acesso em: 27 dez. 2019.

BALLALAI, I.; BRAVO, F. (Org.). **Imunização:** tudo o que você sempre quis saber. Rio de Janeiro: RMCOM, 2016. Disponível em: https://sbim.org.br/images/books/imunizacao-tudo-o-que-voce-sempre-quis-saber.pdf. Acesso em: 11 nov. 2019.

BARATA, R. B. *et al*. Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. **J Epidemiol Community Health**, v. 66, n. 10, p. 934-1, 2012.

BARATA, R. B.; PEREIRA, S.M. Desigualdades sociais e cobertura vacinal na cidade de Salvador. **Rev Bras Epidemiol,** Bahia; v. 16, p. 266-77, 2013.

BARRETO, M. L. *et al.* Sucessos e Fracassos no Controle de Doenças Infecciosas no Brasil: O Contexto Social e Ambiental, Políticas, Intervenções e Necessidades de Pesquisa. **The Lancet**, v. 3, p. 47-60, 2011.

BABIRYE, J. N.; ENGEBRETSEN, I. M.; MAKUMBI, F.; FADNES, L.T.; WAMANI, H.; TYLLESKAR, T. et al. Timeliness of childhood vaccinations in Kampala Uganda: a community based cross-sectional study. **PLoS ONE.** v.7, n. 4, p.e35432, Apr. 2012.

BARCELLOS, C.; BASTOS, F. I. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 12, n. 3, p. 389-397, 1996.

BLACK, S. B. *et al*. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine**. The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 20, n. 12, p. 1105-1107, 2001.

BLACK, S.; GREENBERG, D. P. A combined diphtheria, tetanus, five-component acellular pertussis, poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b vaccine. **Expert Review of Vaccines**, v. 4, n. 6, p. 793-805, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Rede Interagencial de Informação para a Saúde - Ripsa. Características dos Indicadores. **Fichas de Qualificação**. DATASUS, Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http://fichas.ripsa.org.br/2012/. Acesso em: 27 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coqueluche**: causas, sintomas, tratamento e prevenção. 2019a. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coqueluche. Acesso em: 14 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Difteria:** causas, sintomas, tratamento e prevenção. 2019b. Disponível em: https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/difteria. Acesso em: 05 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Diarreicas agudas**: causas, sinais e sintomas, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c. Disponível em: http://saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-diarreicas-agudas. Acesso em: 27 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatites Virais 2018. **Boletim Epidemiológico**: v. 49, n. 31, 72 p., 2018a. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/05/Boletim-Hepatites-2018.pdf. Acesso em: 27 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde realiza mudanças no calendário vacinal**. 2016a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/21518-ministerio-da-saude-realiza-mudancas-no-calendario-de-vacinacao>. Acesso em: 18 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 9/2019 -CGDT/DEVIT/SVS/MS**. Prestar informações sobre os surtos por difteria na região das Américas, risco de ocorrência de difteria e a importância da prevenção contra a doença. Brasília: Ministério da Saúde, 2019d. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/08/Nota-informativa-N09-2019-CGDT-DEVIT-SVS-MS.pdf>. Acesso em: 17 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 14, de 1º de março de 2019. Torna pública a decisão de incorporar a vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 44. ed., 2019e. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Imunizações - vacinação**. 2017a. Disponível em: http://www.saude.gov.br/noticias/693-acoes-e-programas/40594-programa-nacional-de-imunizacoes-vacinacao. Acesso em: 25 mai. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Projeto a história da poliomielite e de sua erradicação no Brasil:** seminários. Rio de Janeiro: Casa de Oswaldo Cruz, 2004. Disponível em: http://www.bvspolio.coc.fiocruz.br/local/File/historia_poliomielite.pdf. Acesso em: 17 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. **Boletim Epidemiológico**: Brasília, v. 50, 154 p. 2019f. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/25/boletim-especial-21ago19-web.pdf. Acesso em: 17 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019g. cap. 1, p. 8-68. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_unico_3ed.pdf. Acesso em: 17 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019h. cap. 2, p. 69-192. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_unico_3ed.pdf. Acesso em: 27 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Avaliação dos indicadores de desempenho da vacinação do Programa Nacional de Imunizações e os desafios para elevar as coberturas vacinais no Brasil. **Saúde Brasil 2019:** uma análise da situação de saúde com enfoque nas doenças imunopreveníveis e na imunização. Brasília: Ministério da Saúde,2019i. cap. 17, p. 369-403.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Pessoas imunocompetentes elegíveis para o uso de imunobiológicos especiais nos CRIEs. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. cap. 3, p. 31-39.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 250 p.

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. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de normas e procedimentos para vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Imunizações (PNI):** 40 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Abordagens espaciais na saúde pública:** Série Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública.** Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Pela eficácia das vacinas. **Datas e fatos históricos das imunizações e doenças imunopreveníveis no Brasil e no mundo**. Brasília: SVS, 2003a, p. 57-107.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Referência Mundial. In: _____. **PNI- Referência Mundial**. Brasília: SVS; 2003b, p. 7-25.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica do tétano acidental no Brasil, 2007-2016. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 49, n. 25, 15 p., 2018b. Disponível em: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/11/2017-041-Tetano-publicacao.pdf. Acesso em: 05 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019:** da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 2019j. 156p. Disponível em:

https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/25/boletim-especial-21ago19-web.pdf. Acesso em: 22 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. SINAN - Sistema de Notificação de Agravos de Notificação. Dados Epidemiológicos. Doenças e Agravos de Notificação. **Hepatites**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019k. Disponível em: http://indicadoreshepatites.aids.gov.br/. Acesso em: 27 dez. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tétano acidental:** o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019l. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/tetano-acidental. Acesso em 05 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tétano neonatal:** o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019m. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/tetano-neonatal. Acesso em 05 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacinação.SI-PNI**. 2020. Disponível em: http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/si-pni. Acesso em: 18 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019n. 364p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tuberculose:** o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019o. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose. Acesso em 14 jul. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS).** Programa Nacional de Imunizações. Vacinação. 2019p. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/ppsus/sobre-o-programa/693-acoes-e-programas/40594-programa-nacional-de-imunizacoes-vacinacao. Acesso em 25 mai. 2019

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. **Nota Informativa Nº03 GEVS/SES-PB - 2018**. Paraíba: Secretaria de Saúde, 2018c. Disponível em: http://static.paraiba.pb.gov.br/2015/06/Nota-Informativa-Coqueluche-2018-FINAL1.pdf. Acesso em: 27 dez. 2019.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. **Plano Estadual de Saúde, Paraíba 2016-2019**. PARAÍBA: SES, 2016b. Disponível em: https://www.conass.org.br/pdf/planos-estaduais-de-saude/PB_Plano%20Estadual%20de%20Saude%202016_2019.pdf. Acesso em: 09 set. 2019.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. **Resolução Nº43/18, junho de 2018**. PARAÍBA: SES, 2018d.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa *nº 47/*2018 - CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Integração entre o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SIPNI) e a estratégia e-SUS Atenção Básica (AB). Brasília: Ministério da Saúde, 2018e. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/notas_tecnicas/Nt_CGPNI_DEVITSVSMS.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2019.

BRAZ, R. M. *et al*. Classificação de risco de transmissão de doenças imunopreveníveis a partir de indicadores de coberturas vacinais nos municípios brasileiros. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 745-754, dez. 2016.

BREARLEY, L. *et al*. Applying an equity lens in the Decade of Vaccines. **Vacina**, v. 31, supl. 2, p. B103 - B107, 2013.

BROWNWRIGHT, T. K.; DODSON, Z. M.; PANHUIS, W. G. Spatial clustering of measles vaccination coverage among children in sub-Saharan Africa. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 957, 2017.

CALDAS, M. L. L. dos S. **Perfil epidemiológico da meningite em crianças de 2007 a 2017 no estado da Paraíba**. 2019. 54 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo/SP, 2019.

CARDOSO, C. W. *et al*. Impact of vaccination during an epidemic of serogroup C meningococcal disease in Salvador, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 37, p 5541-5546, 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. **MMWR Recomm Rep**, v. 48, n. 43, p. 1007, 1999. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4843a5.htm. Acesso em: 09 jan. 2020.

CENTRO DE ESTUDOS AUGUSTO LEOPOLDO AYROSA GALVÃO (CEALAG). Inquérito de Cobertura Vacinal nas áreas urbanas das capitais (cobertura vacinal 2007). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inquerito_cobertura_vacinal_urbanas.pdf. Acesso em: 18 out. 2020.

CHIARAVALLOTI-NETO, F. O geoprocessamento e a saúde pública. **Archives of Health Sciences**, v. 23, n. 4, p. 01-02, 2016.

CLARK, H. F. *et al*. The New Pentavalent Rotavirus Vaccine Composed of Bovine (Strain WC3) - Human Rotavirus Reassortants. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 25, n. 7, p. 577-583, 2006.

CLARKE, K. E. N. *et al*. Global Epidemiology of Diphtheria, 2000-2017. **Emerging infectious Diseases**, Atlanta, v. 25, n. 10, p. 1834-1842, out. 2019.

COHN, A. C. *et al*. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 62, n. RR-2, p. 1-28, 2013.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS**). Indicadores universais do rol de diretrizes, objetivos, metas e indicadores**: 2013-2015. Guia de apoio à gestão estadual do SUS. 2016 Disponível em: http://www.conass.org.br/guiainformacao/category/indicadores-universais-dorol-de-diretrizes-objetivos-metas-e-indicadores-2013-2015-coap/ Acesso em: 30 Mar 2019.

COSTA, G. F. da. **Geoprocessamento:** Uso e Aplicação na Saúde Pública e na Saúde Ambiental. 2002. 134 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Ambiental) - Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Ambiental, Universidade de São Paulo, 2002.

CRUZ, A. A queda da imunização no Brasil. **Revista Consensus**, n. 25, p. 20-29, out.-dez. 2017. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/revistaconsensus_25_a_queda_da_imunizacao.pdf. Acesso em: 19 mar. 2019.

DIEZ-DELGADO, J. *et al*. Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus and whole-cell Bordetella pertussis components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. **Vaccine**, v. 15, n. 12-13, p. 1418-1422, 1997.

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, A. M. da S.; CARVALHO, S. M. D. National immunization program: vaccination, compliance and pharmacovigilance. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 54, supl. 18, p. 22-27, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652012000700009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 jan. 2020.

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, A. M. da S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 9-27, mar. 2013. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 04 out. 2020.

DOMINGUES, C. M. *et al*. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **Lancet Respir Med**, v. 2, n. 6, p. 464-471, 2014.

DRUCK, S. *et al*. **Análise espacial de dados geográficos**. Brasília: EMBRAPA, 2004.

FENNER, F. *et al*. **Smallpox and its eradication**. Geneva: WHO, 1988.

FERREIRA, V. L. de R. *et al*. Avaliação de coberturas vacinais de crianças em uma cidade de médio porte (Brasil) utilizando registro informatizado de imunização. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 9, e00184317, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000905002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 26 set. 2019.

FIGUEIREDO, A. *et al*. Forecasted trends in vaccination coverage and correlations with socioeconomic factors: a global time-series analysis over 30 years. **Lancet Glob Health**, v. 4, n. 10, p. e726-e735, 2016.

FRANCO-PAREDES, C.; LAMMOGLIA, L.; SANTOS-PRECIADO, J. I. The Spanish Royal Philanthropic Expedition to Bring Smallpox Vaccination to the New World and Asia in the 19th Century. **Clin Infect Dis**, v. 41, n. 9, p. 1285-1289, 2005.
FUNDAÇÃO ATAULPHO DE PAIVA (FAP). **Vacina BCG**. Disponível em: https://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/. Acesso em: 28 nov. 2020

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Vacinas**. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/vacinas. Acesso em: 28 nov. 2020.

GAVI. **Gavi's Annual Progress Report for 2017, year 2 of our five-year strategy**. 2019. Disponível em: http://gaviprogressreport.org/2017/. Acesso em: 27 abr. 2019.

GAVI. **Our impact**. 2020. Disponível em: https://www.gavi.org/about/mission/. Acesso em: 27 abr. 2020.

GOTSCHLICH, E. C.; LIU, T. Y.; ARTENSTEIN, M. S. Human immunity to the meningococcus. 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. **J Exp Med**, v. 129, n. 6, p. 1349-1365, 1969.

GRANDO, I. M. *et al*. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 1-9, 2015.

GRANGE, J. M. *et al*. What is BCG? **Tubercle**, v. 64, n. 2, p. 129-139, 1983.

GRAZIELE, L.; CASSIANO, M.; FERREIRA, V. **Imunização no Brasil:** história e conceitos sob a ótica da enfermagem. Fortaleza: 2010. 15 p. Disponível em: https://pt.slideshare.net/NetoPontes/imunizao-no-brasil-histria-e-conceitos-sob-a-tica-da-enfermagem. Acesso em: 27 abr. 2019.

GREENWOOD, B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 369, n. 1645, p. 20130433, 2014.

HANEKOM, W. A.; HAWN, T. R.; GINSBERG, A. M. Tuberculosis Vaccines. In: PLOTKIN, S. A. et al. **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

HARRISON, L. H.; GRANOFF, D. M.; POLLARD, A. J. Meningococcal Capsular Group A, C, W, and Y Conjugate Vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018, p. 619-643.

HOMMA, A. *et al*. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **Hist. cienc. saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. 671-696, 2003. Disponível

em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500011&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 abr. 2019.

HOMMA, A.; MARTINS, R. M.; LEAL, M. L. F.; FREIRE, M. S.; COUTO, A. R. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência e Saúde Coletiva.** v. 16, n. 2, p. 455-458, 2011.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ (TECPAR). **Pesquisa**. Disponível em: http://www.tecpar.br/Pagina/Vacina-antirrabica-veterinaria. Acesso em: 28 nov. 2020

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Cidades e Estados**. 2019a. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pb.html. Acesso em: 27 dez. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Divisão Regional do Brasil**. 2017. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100600.pdf. Acesso em: 26 dez. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Divisão regional do Brasil em mesorregiões e microrregiões geográficas**.1990. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20-%20RJ/DRB/Divisao%20regional_v01.pdf. Acesso em: 27 dez. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Divisão Territorial Brasileira**. 2016a. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/divisao-regional/23701-divisao-territorial-brasileira.html?=&t=downloads. Acesso em: 9 set. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Malha digital**. 2016b. Disponível em: https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA**. 2019b. Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6579. Acesso em: 27 dez. 2019.

INSTITUTO BUTANTAN. **Vacinas**. Disponível em: https://butantan.gov.br/soros-e-vacinas/vacinas/. Acesso em: 28 nov. 2020

JESUS, A. P. M. de; SANTOS, T. G. dos. **Cobertura vacinal de rotina em crianças menores de um ano em Sergipe no período de 2009 a 2018**. 2019. Dissertação (Bacharel em Enfermagem) - Enfermagem da Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, 2019.

JIANG, V. *et al*. Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries. **Hum Vaccin**, v. 6, n. 7, p. 532-542, 2010.

JOY, T, M.; GEORGE, S.; PAUL, N,; RENJINI, B. A,; RAKESH, P. S,; SREEDEVI, A. Assessment of vaccine coverage and associated factors among children in urban agglomerations of Kochi, Kerala, India**. J Family Med Prim Care**. v. 8, n.1, p.91–96. 2019 Disponível em: doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_276_18 Acessado em: 12 Nov. 2019.

KHAN, J; SHIL, A.; PRAKASH, R. Exploring the spatial heterogeneity in different doses of vaccination coverage in India. **PLoS One**, v. 13, n. 11, p. e0207209, 2018.

KIMBERLIN, D. W. *et al*. **Red Book:** 2018-2020 report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2018. Disponível em: https://www.worldcat.org/title/red-book-2018-2021-report-of-the-committee-on-infectious-diseases/oclc/1035556489. Acesso em: 26 dez. 2019.

KLUGMAN, K. P. *et al*. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Pneumococcal Common Protein Vaccines. In: PLOTKIN, S. A. et al. **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 773-815.

LAMBERT, S. M.; MARKEL, H. Making History: Thomas Francis, Jr., MD, and the Salk poliomyelitis vaccine field trial. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 154, n. 5, p. 512-517, 2000.

LEE, W. M. Hepatitis B Virus Infection. **N Engl J Med**, v. 337, n. 24, p. 1733-1745, 1997.

LIMA, A. A.; PINTO, E. S. O contexto histórico da implantação do Programa Nacional de Imunização (PNI) e sua importância para o Sistema Único de Saúde (SUS). **Scire Salutis**, v. 7, n. 3, p. 53-62, 2017.

LIU, L. *et al*. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. **Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 430-440, 2015.

LONGLEY, P. A. *et al*. **Sistemas e Ciência da Informação Geográfica**. 3. ed. São Paulo: Bookman, 2012.

LUHM, Karin Regina; WALDMAN, Eliseu Alves. Sistemas informatizados de registro de imunização: uma revisão com enfoque na saúde infantil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 18, n. 1, p. 65-78, mar. 2009. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742009000100007&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em: 11 Dez. 2019.

MALANDE, O. O. *et al*. Barriers to effective uptake and provision of immunization in a rural district in Uganda. **PloS One**, v. 14, n. 2, p. e0212270, 2019.

MOSSER, J. F. *et al*. Mapping diphtheria-pertussis-tetanus vaccine coverage in Africa, 2000-2016: a spatial and temporal modelling study. **Lancet**, v. 393, n. 10183, p. 1843-1855, 2019.

MATTHEW, L. *et al*. Socioeconomic factors associated with full childhood vaccination in Bangladesh 2014. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 69, p. 35-40, 2018.

MIZUTA, A. H. et al. Percepções acerca da importância das vacinas e da recusa vacinal numa escola de medicina. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 1, p. 34-40, 2019.

MORAES, C. *et al*. Evaluation of the impact of serogroup c meningococcal disease vaccination program in Brazil and its regions: a population-based study, 2001-2013. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 4, p. 237-246, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000400237. Acesso em: 17 jun. 2019.

MORGENSTERN, H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. **Annu. Rev. Public Health**, v. 16, p. 61-91, 1995.

MURPHY, T .V. *et al*. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. **N Engl J Med**, v. 344, n. 8, p. 564-572, 2001.

NARDI, S. M. T. *et al.* Geoprocessamento em Saúde Pública: fundamentos e aplicações**. Rev Inst Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 185-191, 2013.

NANDURI, A. S.; SUTHERLAND, A. R.; GORDON, L. K.; PLOTKIN, M. S.; STANLEY A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A.; EDWARDS, K. M. Vaccines E-Book. **Elsevier Health Sciences**. Edição do Kindle.2018

NEVES, P. M. *et al*. **Análise exploratória espacial de dados sócio-econômicos de São Paulo**. Campinas: Embrapa Meio Ambiente, 2000.

NÓVOA, T. D, *et al.* Cobertura vacinal do programa nacional de imunizações (PNI). **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 7863-7873, jul./ag. 2020.

OLIVE, J. K. *et al*. O estado do movimento antivacino nos Estados Unidos: Um exame focado de isenções não médicas em estados e condados. **PLoS Med**, v. 15, n. 6, e1002578, 2018.

OLIVEIRA, G. S. *et al*. Cobertura vacinal: uma análise comparativa entre os estados da Região Norte do Brasil. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 7, n. 1, p. 14-17, 2020.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Relatório Rio+20:** o modelo brasileiro. Brasília: FUNAG, 2012.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Roteiro para a Localização dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável:** Implementação e Acompanhamento no nível subnacional. 2016. Disponível em: https://nacoesunidas.org/wp-content/uploads/2017/06/Roteiro-para-a-Localizacao-dos-ODS.pdf. Acesso em: 06 jan. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Estratégia para o acesso universal à saúde e a cobertura universal de saúde**. Washington, DC: OPAS, 2014. Disponível em: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/CD53-14-p.pdf. Acesso em: 19 mar. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Fortalecimento dos programas de imunização - Documento conceitual**. Washington, DC: OPAS, 2010. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CD50-14-p.pdf>. Acesso em: 28 dez. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Indicadores básicos para a saúde no Brasil:** conceitos e aplicações. 2. ed. Brasília: OPAS, 2008. 250 p. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>. Acesso em: 28 dez. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Plano de ação para imunização:** revisão intermediária. Washington, DC: OPAS, 2017a.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Saúde nas Américas+, Edição de 2017**. Resumo do panorama regional e perfil do Brasil. Washington, DC: OPAS, 2017b. Disponível em: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/wp-content/uploads/2017/09/SA-2017-pt.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Relatório 30 anos de SUS, que SUS para 2030?.** Brasília: OPAS, 2018. Disponível em: < https://iris.paho.org/handle/10665.2/49663 >. Acesso em: 29 abr. 2020

ORGANIZACIÓN PAN-AMERICANA DE LA SALUD (OPS). Tos Ferina (Pertussis). In: GRUPO TÉCNICO ASESOR. **Informe final Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación:** uma responsabilidade compartida. Quito, Equador: OPS, 2013. Disponível em: <http://www.paho.org/immunization/toolkit/resources/tech-recommendations/GTA-2013.pdf?ua=1>. Acesso em: 19 mar. 2019.

OZAWA, S. *et al*. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 9, p. 629-638, 2017.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Expanded programme on immunization**. Washington, DC: PAHO, 1977.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Health Situation in the Americas:** Core Indicators 2018. Washington, DC: PAHO, 2018. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49511/CoreIndicators2018_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **54th Session of the Regional Committee**: document CSP26/8: report of the 26th Pan American Sanitary Conference. Washington, D.C. PAHO: 2002.

PATEL, M. M. *et al*. Real-world Impact of Rotavirus Vaccination. **Pediatr Infect Dis J**, v. 30, supl. 1, p. S1–S5, 2011.

PAVARINI, S. C. I. *et al*. Sistema de Informações Geográficas para a gestão de programas municipais de cuidado a idosos. **Texto context - enferm**, v. 17, n. 1, p. 17-25, 2008.

PELTOLA, H. *et al*. Vaccination against Meningococcal Group A Disease in Finland 1974-75. **Scand J Infect Dis**, v. 8, n. 3, p. 169-174, 1976.

PLOTKIN, S. A. Developed countries should use inactivated polio vaccine for the prevention of poliomyelitis. **Rev Med Virol**, v. 7, n. 2, p. 75-81, 1997.

PLOTKIN, S. A. New Rotavirus Vaccines. **Pediatr Infect Dis J**, v. 25, n. 7, p. 575-576, 2006.

PLOTKIN, S. A. *et al.* **Plotkin's Vaccines**. 7. ed. [S.l.]: Elsevier, 2018.

PLOTKIN, S. L.; PLOTKIN, S. A. A short history of vaccination. In: PLOTKIN, S. A. et al. **Vaccines**. 5. ed. Philadelphia: Saunders & Elsevier, 2008.

PLOTKIN, S. L.; PLOTKIN, S. A. A short history of vaccination. In: PLOTKIN, S. A. et al. **Vaccines**. 5. ed. Philadelphia: Saunders & Elsevier, 2018.

PORTO, M. Y. Uma revolta popular contra a vacinação. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 53-54, 2003. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252003000100032&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 19 abr. 2019.

PRINCE, A. M. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 60, n. 3, p. 814-821, 1968.

QUEIROZ, L. L. C. *et al*. Cobertura vacinal do esquema básico para o primeiro ano de vida nas capitais do Nordeste brasileiro. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 294-302, fev. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000200016&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 08 dez. 2019.

REID, M.; FLECK, F. The immunization programme that saved millions of lives. **Bull World Health Organ**, v. 92, n. 5, p. 314-315, 2014.

RIBEIRO, M. A. *et al.* Georreferenciamento: Ferramenta de análise do sistema de saúde de sobral. **SANARE**, Sobral-CE, v. 13, n. 2, p. 63-69, 2014.

RICHMOND, P. *et al*. Ability of 3 Different Meningococcal C Conjugate Vaccines to Induce Immunologic Memory after a Single Dose in UK Toddlers. ***J Infect Dis***, v. 183, n. 1, p. 160-163, 2001.

RICHMOND, P. *et al*. Meningococcal C Polysaccharide Vaccine Induces Immunologic Hyporesponsiveness in Adults That Is Overcome by Meningococcal C Conjugate Vaccine. **J Infect Dis**, v. 181, n. 2, p. 761-764, 2000.

RIEDEL, S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. **Proc (Bayl Univ Med Cent)**, v. 18, n. 1, p. 21-25, 2005.

ROMÃO, A. Geoprocessamento à serviço da saúde. **Portal DSS Brasil**, Rio de Janeiro, 11 fev. 2015. Entrevista concedida a Jaqueline Pimentel. Disponível em: http://dssbr.org/site/entrevistas/geoprocessamento-a-servico-da-saude/. Acesso em: 19 abr. 2019.

ROUQUAYROL, M. Z.; SILVA, M. G. C. Rouquayrol: epidemiologia & saúde. 8. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2018.

SABIN, A. B. Oral poliovirus vaccine: history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. **J Infect Dis**, v. 151, n. 3, p. 420-436, 1985.

SCHATZMAYR, H. G. A varíola, uma antiga inimiga. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, p. 1525-1530, 2001.

SCHNEERSON, R. *et al*. Preparation, characterization, and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-protein conjugates. **J exp Med**, v. 152, n. 2, p. 361-376, 1980.

SCHWEITZER, A. *et al*. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1546-1555, 2015.

SHAO, P. L. *et al.* Safety and Immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Booster in Taiwanese Toddlers. **J Formos Med Assoc**, v. 105, n. 7, p. 542-549, 2006.

SILVA, N. A. *et al*. Genomic diversity between strains of the same serotype and multilocus sequence type among pneumococcal clinical isolates. **Infect Immun**, Washington, v. 74, n. 6, p. 3513-3518, 2006.

SMITH, K. A. Louis pasteur, the father of immunology?. **Front Immunol**, v. 3, p. 68, 2012.

SMITH, K. C; ORME, I. M.; STARKE, J. S. Tuberculosis vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A. **Vaccines**. 5. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 857–885.

SOERENSEN, B. A erradicação da varíola no mundo. **Mem. Inst. Butantan**, v. 42/43, p. 11-20,1978/1979. Disponível em: https://bibliotecadigital.butantan.gov.br/arquivos/63/PDF/4.pdf. Acesso em: 13 jan. 2020.

STEVANIM, L. F. LINHA DO TEMPO: VACINAÇÃO NO BRASIL. Organização: Fundação Oswaldo Cruz. **Revista RADIS**. Jan. 2019. Disponível em: https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/linha-do-tempo-vacinacao-no-brasil#access-content Acessado em : 30 Jan 2020

TAUIL, M. C. *et al*. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Federal District, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 18, n. 4, p. 379-386, 2014.

TEJPRATAP, S. P.; TIWARI, M. W. Diphtheria Toxoide. In: PLOTKIN, S. A. et al. **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2018.

TEMPORÃO, J. G. O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. **Hist. cien. saude-Manguinhos**, v. 10, suppl. 2, p. 601-617, 2003.

THE BILL & MELINDA GATES FOUNDATION. 2019. Disponível em: https://www.gatesfoundation.org/what-we-do/global-development/vaccine-delivery. Acesso em: 24 abr. 2019.

THOMPSON, K. M.; LOGAN, G. E. Characterization of Heterogeneity in Childhood Immunization Coverage in Central Florida Using Immunization Registry Data. **Risk Anal**, v. 36, n. 7, p.1418-26, jul. 2016.

VALENZUELA, P. *et al*. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. **Nature**, v. 298, p. 347-350, 1982.

VAN DAMME, P. *et al*. Hepatitis B Vaccines. In: PLOTKIN, S. A. et al. **Plotkin's Vaccines**. 5. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

VESIKARI, T. *et al.* Efficacy of RIX4414 Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Finnish Infants. **Pediatr Infect Dis**, v. 23, n. 10, p. 937-943, 2004.

VIDOR, E. Poliovirus Vaccine-Inactivated. In: PLOTKIN, S. et al. **Plotkin's Vaccines**. 7. ed. [S.l.]: Elsevier, 2018.

VYAS, P.; KIM, D.; ADAMS, A. Understanding Spatial and Contextual Factors Influencing Intraregional Differences in Child Vaccination Coverage in Bangladesh. **Asia Pac J Public Health**, v. 31, n. 1, p. 51-60, 2019.

WEINTRAUB, E. S. *et al*. Risk of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination. **N Engl J Med**, v. 370, n. 6, p. 513-519, 2014.

WIYSONGE, C. S.;UTHMAN, O. A.; NDUMBE, P. M.; HUSSEY, GD. Fatores Individuais e Contextuais Associados à Baixa Cobertura de Imunização Infantil na África Subsaariana: Uma Análise Multinível. **PLoS ONE.** v.7, n.5, p. e37905. 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037905 Acessado em: Acessado em: 12 Nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Assessment report of the Global Vaccine Action Plan - Strategic Advisory Group of Experts on Immunization**. Geneva: World Health Organization, 2018a. 36 p. Disponível em: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2018_EN.pdf. Acesso em: 31 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Country Cooperation Strategy at a glance – India**. 2018b. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136895/ccsbrief_ind_en.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 27 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Draft global immunization strategy:** draft global immunization vision and strategy - strategic framework for 2006-2015. Geneva: WHO, 2005. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/20288. Acesso em: 31 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Eastern Mediterranean Vaccine Action Plan 2016-2020**. 2019a. 32 p. Disponível em: http://applications.emro.who.int/docs/EMROPUB_2019_EN_22331.pdf?ua=1&ua=1. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global and regional immunization profile - African Region**. 2019b. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_afrprofile.pdf?ua=1. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global and regional immunization profile - Eastern Mediterranean Region**. 2019c. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_emrprofile.pdf?ua=1. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global and regional immunization profile - European Region**. 2019d. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_eurprofile.pdf. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global and regional immunization profile - Region of the Americas**. 2019e. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_amrprofile.pdf?ua=1. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global and regional immunization profile - South-East Asia Region**. 2019f. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/SEAR/en/. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global and regional immunization profile - Western Pacific Region**. 2019g. Disponível em:

https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_wprprofile.pdf?ua=1. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report**. França: WHO, 2018c. Disponível em : https://www.challengetb.org/reportfiles/WHO_TB_Report_2018.pdf. Acesso em: 03 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report**. Geneva: WHO, 2017a. Disponível em : https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf. Acesso em: 03 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global vaccine action plan 2011-2020**. 2013a. Disponível em: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/. Acesso em: 27 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Historic Commitment from African Heads of State to Advance Immunization in Africa**. 2017c. Disponível em: https://www.afro.who.int/news/historic-commitment-african-heads-state-advance-immunization-africa. Acesso em: 15 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization and Vacinne Development**. 2019h. Disponível em: https://www.who.int/southeastasia/about/programmes/immunization-and-vaccine-development. Acesso em: 03 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization coverage**. 2018d. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization in the South-East Asia**. 2019i. Disponível em: http://www.searo.who.int/immunization/en/. Acesso em: 27 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization, Vaccines and Biologicals - European Region**. 2020a. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/EUR/en/. Acesso em: 27 abr. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Imunização nas Américas:** resumo 2018. 2019j. Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=brochures-1581&alias=46879-imunizacao-nas-americas-resumo-2018&Itemid=270&lang=en. Acesso em: 14 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 - conclusions and recommendations. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 84, n. 23, p. 220-236, 2009. Disponível em: https://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf. Acesso em: 09 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2015 - conclusions and recommendations. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 90, p. 261-278, 2015a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **O Estado da Saúde na região Africana da OMS:** Uma análise da situação da saúde, dos serviços de saúde e dos sistemas de saúde no contexto dos objectivos de desenvolvimento sustentável onde estamos onde precisamos de ir. Brazzaville: WHO, 2018e. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/275287. Acesso em: 15 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **OMS lança uma argumentação económica para a vacinação em África durante a Assembleia Mundial da Saúde**. 2018f. Disponível em: https://www.afro.who.int/pt/news/oms-lanca-uma-argumentacao-economica-para-vacinacao-em-africa-durante-assembleia-mundial-da. Acesso em: 28 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Plano de ação para imunização:** revisão intermediária. 2017d. Disponível em:

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=160-pt-9276&alias=40441-ce160-inf-8-f-p-441&Itemid=270&lang=pt. Acesso em: 15 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Polio vaccines: WHO position paper. **Wkly Epidemiol Rec**, V. 89, N. 9, P. 73-92, 2014a. Disponível em: https://www.who.int/wer/2014/wer8909.pdf. Acesso em: 28 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Region of the Americas**. 2018g. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/AMR/en/. Acesso em: 15 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Regional framework for implementation of the global vaccine action plan in the Western Pacific**. 2015b. Disponível em: https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/10921/9789290617099_eng.pdf. Acesso em: 15 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 - Recommendations. **Vaccine**, v. 31, n. 52, p. 6170-6171, 2013b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **SAGE November 2012**. Geneva: World Health Organization, 2012a. 464 p. Disponível em: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/Yellow_book_SAGE_Nov_2012_final.pdf?ua=1. Acesso em: 11 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **South-East Asia regional vaccine action plan 2016-2020**. 2017e. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272397/9789290225812-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tetanus**. 2019k. Disponível em: https://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/en/. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Pryecto de plan de acción mundial sobre vacinas.** 2012b. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_22-sp.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The European Vaccine Action Plan (EVAP) 2015-2020**. 2014b. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBx.pdf?ua=1. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The work of WHO in the Eastern Mediterranean Region**. 2018h. 96 p. Disponível em: http://applications.emro.who.int/docs/9789290222781-2019-en.pdf. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Three African countries halt polio outbreaks**. 2019l. Disponível em: https://www.afro.who.int/news/three-african-countries-halt-polio-outbreaks. Acesso em: 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Western Pacific Region - Outbreaks and emergencies**. 2019m. Disponível em: https://www.who.int/westernpacific/emergencies. Acesso em 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines (Replaces WHO position paper on Hib vaccines previously published in the Weekly Epidemiological Record). **Wkly Epidemiol Rec**, v. 81, n. 47, p. 445-452, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization achievements in South-East Asia:** the platform for measles elimination. New Delhi: WHO, 2017f. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/258759. Acesso em: 03 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization Agenda 2030 – A global strategy to leave no one behind.** 2020b. Disponível em: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030. Acesso em 5 fev. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization, Vaccines and Biologicals – Western Pacific.** 2020c. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/WPR/en/. Acesso em 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Immunization, Vaccines and Biologicals - Region of the Americas**. 2020d. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/AMR/en/. Acesso em: 27 abr. 2020.

WYATT, R. *et al*. Rotaviral immunity in gnotobiotic calves: heterologous resistance to human virus induced by bovine virus. **Science**, v. 203, n. 4380, p. 548-550, 1979.

YOKOKURA, A. V. C. P.; SILVA, A. A. M.; BERNARDES, A.C.F.; LAMY FILHO F.; ALVES, M. T. S. S. B.; CABRA, N. A. L.; et al. Cobertura vacinal e fatores associados ao esquema vacinal básico incompleto aos 12 meses de idade, São Luís, Maranhão, Brasil, 2006. **Cad Saúde Pública.** v.29, p.522-34, 2013.

YOURKAVITCH, J. *et al*. Using geographical analysis to identify child health inequality in sub-Saharan Africa. **PLoS One**, v. 13, n. 8, e0201870, ag. 2018.