

---

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE VACINAS:  
MUDANÇAS NA SUSCETIBILIDADE, INFECTIVIDADE,  
CONTATOS E EFEITOS DIRETOS E INDIRETOS

---

*M. Elizabeth Halloran & Claudio J. Struchiner*

## INTRODUÇÃO

A eficácia de uma vacina é avaliada, geralmente, a partir do cálculo de 1 (um) menos alguma medida de risco relativo na comparação do grupo vacinado com o grupo não-vacinado:

$$VE = 1 - RR$$

Portanto, a eficácia de uma vacina se apresenta sob a forma da fração de prevenção no exposto. Neste caso, a exposição significa ser vacinado. A família de parâmetros da fração de prevenção ou atribuível a doenças não-infecciosas foi tratada por Greenland e Robins (1988; Robins & Greenland, 1989). Esta família inclui a fração de prevenção com base na razão do taxa de incidência e na razão da proporção de incidência. As vacinas, no entanto, podem ter muitos tipos diferentes de efeitos, tanto nas pessoas vacinadas quanto nas populações submetidas a programas de

vacinação. Isto se deve aos acontecimentos dependentes em doenças infecciosas (Ross, 1916). Assim, precisamos expandir a família dos parâmetros da fração de prevenção a fim de avaliar a diversidade de efeitos característicos a intervenções em doenças infecciosas.

Apresentamos os métodos de avaliação de diferentes efeitos de vacinas, incluindo redução na suscetibilidade, na infecciosidade e os efeitos diretos *versus* indiretos, levando em conta a estrutura do acontecimento dependente das ocorrências em doenças infecciosas. Generalizamos as medidas comuns dos efeitos, a razão da taxa de incidência e a razão de proporção de incidência em duas dimensões diferentes.

A primeira generaliza a razão de probabilidade de transmissão, parâmetro específico a doenças infecciosas, que condiciona à exposição à infecção. Esta medida pode estimar o efeito de uma vacina em reduzir suscetibilidade ou infecciosidade ou ambas, dependendo do *status* vacinal dos infectados ou suscetíveis que fazem contatos nos grupos de comparação. Os diferentes parâmetros de efeito constituem uma hierarquia baseada na quantidade de informação utilizada na análise.

A segunda dimensão amplia a opção de população de comparação, de modo que a unidade de intervenção torne-se a população inteira, a fim de se estimarem os efeitos diretos, indiretos, totais e globais de intervenções e os programas de intervenção.

Considerando as diferentes extensões de eficácia de uma vacina como variantes da fração de prevenção, essa expansão amplia também os parâmetros causais de família de fração atribuível, discutida por Greenland e Robins (1988; Robins & Greenland, 1989), em duas dimensões. Isto proporciona uma definição sistemática dos muitos tipos diferentes de fração de prevenção, de acordo com acontecimentos dependentes em doenças infecciosas. Tratamos, também, da eficácia comportamental e de exposição de intervenções que, com frequência, resultam por meio de mudanças nos contatos. Esses métodos são aplicáveis a fatores de risco outros que não vacinas. Enfatizamos a importância de distinguir fatores de risco para a exposição à infecção de fatores de risco para suscetibilidade.

## PROBABILIDADE DE TRANSMISSÃO

Referindo-nos à Tabela 1, primeiro expandimos a família de parâmetros para eficácia de vacina, ou para a fração de prevenção no exposto, ao incluir um parâmetro condicionado à exposição à infecção. Este tipo de parâmetro é específico de doenças infecciosas (Halloran & Struchiner, 1995). A probabilidade de transmissão é a probabilidade condicional a um contato entre uma fonte infecciosa e um hospedeiro suscetível de ocorrer com sucesso a transferência do parasito. A probabilidade de transmissão depende das características da fonte infecciosa, do agente infeccioso, do hospedeiro suscetível e do tipo e da definição de contato. Assim, na Tabela 1, temos na parte superior a relação de parâmetros baseada na probabilidade de transmissão, enquanto embaixo estão os parâmetros usuais para estimar a fração de prevenção no exposto. Isto inclui a densidade de incidência, a taxa de casualidade e a incidência cumulativa. A incidência cumulativa também é chamada de proporção de incidência ou, em doenças infecciosas, a taxa de ataque. Estes parâmetros são comuns nos estudos sobre doenças não-infecciosas, bem como nas doenças infecciosas. Não é necessário condicionar à exposição à infecção para estimá-los.

A probabilidade de transmissão é estimada de duas maneiras principais. O primeiro método, chamado taxa de ataque secundário, ou método de taxa de contato-caso, é usado desde a década de 30 para estimar a eficácia de vacina. Também é utilizado para estimar transmissão na tuberculose. Neste método, as pessoas que entraram em contato com pessoas infectadas são identificadas. A proporção das pessoas contactadas que se tornaram infectadas é a 'taxa de ataque secundário'. A medida de eficácia de vacina pode ser baseada nas taxas de ataque secundário nos contactados vacinados em comparação com os não-vacinados. Isto é um exemplo de uma medida condicional de eficácia de vacina, ou fração de prevenção condicional em expostos. Outro método para estimar a probabilidade de transmissão é aquele baseado no modelo binominal. Neste caso, acompanhamos as pessoas suscetíveis e contamos o número de contatos que elas fazem com os infectados. Isto é utilizado, comumente, nos estudos de doenças transmissíveis sexualmente ou HIV.

A idéia básica, aqui, é de que há parâmetros que condicionam à exposição à infecção e outros que não condicionam à exposição à infecção. Os primeiros são específicos a doenças infecciosas e usualmente representam alguma forma da probabilidade de transmissão.

**Tabela 1 – Parâmetros para medir diferentes efeitos de vacinas**

Alternativa de parâmetro	Efeito direto	Efeito indireto	TOTAL	GLOBAL
Condicional à exposição à infecção				
Probabilidade de transmissão, índices $p$	$p_{10} / p_{00}$ suscetibilidade	$p_{01} / p_{00}$ infecciosidade	$p_{11} / p_{00}$ mudanças combinadas em suscetibilidade e infecciosidade	Média ponderada sobre o número de contatos entre tratados e não-tratados
Desenho de estudo				
	I	IIA	IIB	III
Incondicional				
Densidade de incidência, ID	$ID_{1A} / ID_{0A}$	$ID_{0A} / ID_{0B}$	$ID_{1A} / ID_{0B}$	$[fID_{1A} + (1 - f)ID_{0A}] / ID_{0B}$
Casualidade,* $\lambda$	$\lambda_{1A} / \lambda_{0A}$	$\lambda_{0A} / \lambda_{0B}$	$\lambda_{1A} / \lambda_{0B}$	$[f\lambda_{1A} + (1 - f)\lambda_{0A}] \lambda_{0B}$
Incidência acumulada, CI	$CI_{1A} / CI_{0A}$	$CI_{0A} / CI_{0B}$	$CI_{1A} / CI_{0B}$	$[fCI_{1A} + (1 - f)CI_{0A}]CI_{0B}$
Observações:	Parâmetros-padrão; podem ser influenciados por efeitos indiretos	Medida incondicional de mudança de exposição e infecciosidade na população	Utilizado para estimar número de casos prevenidos pelo programa	

\* *Hazard* no original (N. T.).

## EFEITO VACINAL NA SUSCETIBILIDADE

Para se estimar o efeito da vacina na redução da suscetibilidade, os grupos de comparação vacinados e não-vacinados têm de ser igualmente expostos à infecção. No caso dos parâmetros condicionais, tal como a probabilidade de transmissão, isto é parcialmente realizado ao condicionar à exposição ao infectado e a quaisquer covariáveis (*covariates*) relevantes dos infectados ou do tipo de contato. Nos parâmetros incondicionais, isto é realizado presumindo-se idêntica exposição, ou estratificando-se por indicadores do grau de exposição à infecção. A randomização em testes de vacina é feita com a esperança de se balancear a exposição à infecção nos grupos de comparação (Struchiner et al., 1994). A eficácia de vacina baseada na probabilidade de transmissão pode ser interpretada como a redução proporcional na suscetibilidade. Aos parâmetros incondicionais, somente pode-se dar interpretação biológica sob certa suposição de como a vacina atua e como se dá a distribuição de seus efeitos na população.

Na primeira coluna da Tabela 1, vemos que os parâmetros condicionais e incondicionais podem ser divididos em uma hierarquia de parâmetros com base em quanta informação está disponível a respeito do sistema de transmissão e como as ocorrências se desdobram no tempo (Rhodes, Halloran & Longini, 1994). Já fizemos a distinção entre a probabilidade de transmissão e os parâmetros incondicionais. A probabilidade de transmissão requer o máximo de informação para sua estimativa. Precisamos saber quem é o infectado, quando e quem ele contacta e como.

Para a densidade de incidência, ou taxa de casualidade (*hazard rate*), apenas precisamos saber há quanto tempo as pessoas estão sob estudo e quando as ocorrências se dão. Na doença infecciosa, por causa da natureza do acontecimento dependente das ocorrências, a densidade de incidência ou casualidade pode ser pensada como uma função do processo de transmissão subjacente, mesmo se não medirmos os componentes. Os componentes incluem a taxa de contatos na população, a probabilidade que um contato entre um infectado e um suscetível resulte em transmissão, e a probabilidade de que qualquer contato que um suscetível faça seja com um infectado. Assim, vemos que a densidade de incidência, ou taxa de casualidade, depende da probabilidade

de transmissão, ainda que não estimemos a probabilidade de transmissão quando estamos estimando a eficácia da vacina com base em dados de duração da ocorrência. Portanto, este parâmetro é um degrau abaixo na hierarquia. Se  $c$  é o índice de contato,  $p$  a probabilidade de transmissão e  $P(t)$  a prevalência de infecção no tempo  $t$ , a casualidade ou densidade de incidência  $\lambda(t)$  pode ser expressa como  $\lambda(t) = cpP(t)$ . Esta simples expressão presume mistura ao acaso dentro da população.

Para estimar a eficácia vacinal com base na incidência acumulada, precisa-se apenas saber que uma ocorrência se deu entre o começo da observação e algum tempo subsequente  $T$ . Assim, esta estimativa requer até mesmo menos informação, posicionando-se mais abaixo na hierarquia de parâmetros. A incidência acumulada, no entanto, é uma função da taxa de casualidade no intervalo de observação e, portanto, também uma função da probabilidade de transmissão e do processo de transmissão e contato subjacente.

A probabilidade de transmissão pode ser utilizada para estimar o efeito vacinal na redução da infecciosidade. Na parte superior da Tabela 1, medimos diferentes tipos de efeitos vacinais usando a probabilidade de transmissão conforme alternativas diferentes para o *status* vacinal de infectados e suscetíveis (Halloran & Struchiner, 1995). Para estimar o efeito vacinal na redução da infecciosidade, comparamos as probabilidades de transmissão dos infectados vacinados e não-vacinados para os suscetíveis não-vacinados. O efeito combinado da vacina na redução da suscetibilidade e da infecciosidade é estimado através da comparação entre a probabilidade de transmissão quando ambos os grupos no contato são vacinados com a probabilidade de transmissão quando ambos os grupos são não-vacinados.

Como exemplo, considere-se um estudo de eficácia de uma vacina de coqueluche com base na taxa de ataque secundário domiciliar em que a condição de vacinação de cada caso catalogado foi registrada. As taxas de ataque secundário domiciliares de casos não-vacinados para suscetíveis não-vacinados e vacinados foram de  $SAR_{00} = 0,85$  e  $SAR_{10} = 0,15$ , respectivamente; e de casos vacinados para suscetíveis não-vacinados e vacinados foram de  $SAR_{01} = 0,50$  e  $SAR_{11} = 0,89$ , respectivamente. Deste modo, o efeito da vacina na redução da suscetibilidade, da infecciosidade e de efeitos combinados em ambos é estimado por:

$$VE_s = 1 - SAR_{10}/SAR_{00} = 0,82;$$

$$VE_i = 1 - SAR_{01}/SAR_{00} = 0,41;$$

$$VE_t = 1 - SAR_{11}/SAR_{00} = 0,89.$$

Interpreta-se, assim, que a vacina reduz a suscetibilidade em 82% e a infecciosidade condicionada em tornar-se infeccioso em 41%; e que a redução combinada na suscetibilidade e na infecciosidade é de 89%.

A mudança global na probabilidade de transmissão na população é a média ponderada dos diferentes tipos de pares de contatos na população e depende da fração  $f$  vacinada.

## DESENHOS DE ESTUDO PARA ACONTECIMENTOS DEPENDENTES

Nos avaliadores incondicionais da primeira coluna da Tabela 1, assumiu-se que os grupos de comparação têm idêntica exposição à infecção. Esta abordagem, no entanto, não nos garante uma medida dos efeitos indiretos ou globais de um programa de intervenção em uma população submetida a acontecimentos dependentes (Halloran et al., 1991). Esses tipos diferentes de efeitos são medidos utilizando-se os estimadores incondicionais com diferentes alternativas de população de comparação. Os efeitos incondicionais indiretos, totais e globais são definidos dentro do contexto de um programa de intervenção específico em uma população. Estamos interessados, aqui, em comparar os resultados de um programa de vacinação com os resultados caso não tenha havido programa de vacinação.

Assim, assume-se que há duas populações, uma chamada população A e outra população B, e que ambas estão separadas de todo modo que seja relevante para a transmissão da infecção sob estudo. A separação poderia ser geográfica, cultural ou temporal. Poderíamos comparar com vilarejos vizinhos ou centros de atendimento a crianças com diferentes intervenções.

A população A poderia corresponder à população pré-intervenção, ao passo que a B poderia corresponder à população pós-intervenção. Assume-se que um programa de vacinação seja submetido à população A de modo que alguns, mas não necessariamente todos os indivíduos, sejam vacinados. Struchiner et al. (1990) e Halloran & Struchiner (1991) descrevem quatro tipos de desenhos de estudo que dependem da alternativa da população de comparação e de estarmos medindo os efeitos diretos, indiretos, totais e globais do programa de intervenção. Os desenhos de estudo do tipo I utilizando os parâmetros incondicionais de efeito são aqueles descritos anteriormente. Assume-se que os grupos vacinados e não-vacinados têm idêntica exposição à infecção e que o parâmetro de eficácia de vacina mede o efeito incondicional direto.

O efeito incondicional indireto de um programa de vacinação é definido como o resultado em um indivíduo que não recebeu a vacina diretamente, mas está na população A que recebeu o programa de vacinação, comparado com o resultado que teria sido observado no indivíduo caso a população não tivesse recebido o programa de vacinação. A comparação é entre os indivíduos não-vacinados da população A com os não-vacinados da população B. Estes são desenhos de estudo do tipo IIA, representados pela coluna 2 da Tabela 1. Uma importante diferença entre a probabilidade de transmissão como medida de infecciosidade reduzida e os efeitos incondicionais indiretos é que o efeito incondicional indireto resulta do decréscimo de exposição à infecção tanto das pessoas que não se tornaram infectadas quanto daquelas que se tornaram infectadas, mas eram menos infecciosas. A redução na probabilidade de transmissão devido à infecciosidade reduzida, entretanto, não leva em conta as pessoas que não se infectaram, porque se requer que um contato entre uma pessoa infectada e uma suscetível aconteça. Assim, obtemos, com a probabilidade de transmissão, uma estimativa truncada da redução na infecciosidade.

Os efeitos incondicionais totais são análogos aos efeitos indiretos, exceto que agora estamos interessados nos efeitos protetores combinados da vacina em um indivíduo que a recebe e o programa de vacinação na população A. O efeito é medido comparando-se o resultado nas pessoas vacinadas da população A com a população não-vacinada B. Isto está representado na terceira coluna da Tabela 1.



Nas doenças não-infecciosas, a fração de prevenção, ou de excesso na 'população' seria supostamente dependente da fração na população que teve a covariável (*covariate*) de interesse. No contexto dos acontecimentos dependentes, a fração de prevenção, ou de excesso nos expostos pode depender, também, da fração da população vacinada. Assim, a fração de prevenção nos expostos (vacinados) multiplicado pelo número de pessoas expostas (vacinadas) não produzirá uma estimativa direta do número de casos que foram prevenidos pela vacina, visto que a grandeza a ser comparada, o número de casos nos não-vacinados, não representa o número de casos que teria ocorrido na população não-vacinada se o programa de vacinação não tivesse acontecido. A proporção de incidência no grupo não-vacinado poderia depender da fração vacinada e, em geral, será menor na presença de um programa de vacinação do que se ninguém tivesse sido vacinado. Portanto, a fração de prevenção nos expostos subestimar, geralmente, o número verdadeiro de casos prevenidos pela vacina no grupo vacinado se calculado utilizando-se métodos para doenças não-infecciosas, tal como no desenho de estudo I. A comparação precisa ser feita entre a proporção de incidência no grupo vacinado e o que a proporção de incidência teria sido no grupo não-vacinado se nenhuma vacinação tivesse ocorrido, tal como no desenho de estudo IIB. Não é possível, comumente, saber o que a proporção de incidência teria sido na falta do programa de intervenção. Se as estimativas são realizadas sob essas circunstâncias, é importante notar que elas foram obtidas ignorando-se possíveis efeitos indiretos.

O benefício global para a saúde pública de um programa de vacinação, comparado à ausência desta, é a média ponderada dos eventos nas pessoas em risco, vacinadas e não-vacinadas, da população A comparado com os eventos nas pessoas em risco da população B. Ele depende da fração  $f$  de quem é vacinado na população A. Estes desenhos de estudo de tipo III estão representados pela quarta coluna da Tabela 1.

## TAXAS DE CONTATO E EFICÁCIA DA EXPOSIÇÃO

Os padrões de contato em uma população representam um papel central na determinação da transmissão e da exposição à infecção. Uma intervenção poderia alterar as taxas de contato ou o padrão de contato em uma pessoa ou população vacinada. A 'eficácia da taxa de contato' significa a mudança relativa nas taxas de contato devido a uma intervenção. 'Eficácia comportamental ou de exposição' significa o acréscimo ou o decréscimo relativo na exposição à infecção na pessoa vacinada, ou a mudança pertinente na taxa de infecção ou doença devido à alteração na exposição ao agente infeccioso, dependendo da medida de frequência de evento (Halloran et al., 1994). A mudança na exposição à infecção pode ocorrer em estudos randomizados quer como o objetivo primário da intervenção, quer secundário, acreditando-se na eficácia profilática de uma medida. Nos estudos de eficácia vacinal, os parâmetros incondicionais são mais sensíveis ao vício por exposição desigual à infecção devido a diferenças nos índices de contato. Alguém poderia argumentar que o efeito de interesse na saúde pública é a ação combinada de eficácia biológica e comportamental, porque um aumento no índice de contato poderia ter mais valor do que qualquer proteção biológica conferida pela vacina. Portanto, uma vacina biologicamente eficaz poderia ter efeitos prejudiciais na saúde pública. Esses tipos muito diferentes de efeitos são a motivação para essa sistemática de parâmetros de eficácia. Em geral, é importante diferenciar fatores de risco para exposição à infecção de fatores de risco para suscetibilidade.

## NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO $R_0$

Apesar de não incluídas na Tabela 1, muitas outras medidas de frequência de evento poderiam ser utilizadas para se estimarem os efeitos de uma vacina ou de um programa de vacinação. Isto inclui idade média da primeira infecção e duração da ocorrência, ambas significando variações da taxa de incidência. Outro importante parâmetro em doenças infecciosas é o número

reprodutivo básico  $R_0$ . Em agentes infecciosos microparasíticos, tais como bactérias, vírus e pequenos parasitos, este é o número de novos casos infecciosos produzidos por um caso infeccioso, durante seu período de infecciosidade, em uma população totalmente suscetível. Este parâmetro também pode ser influenciado por programas de intervenção e ser utilizado como medida da eficácia dos programas, dependendo da escolha das populações a serem comparadas.

## CONCLUSÃO

As vacinas podem afetar tanto a suscetibilidade quanto a infecciosidade das pessoas que são vacinadas. Os programas de vacinação podem ter efeitos diretos ou indiretos nas populações tanto através da mudança do número de pessoas tornando-se infectadas e infecciosas quanto através da produção de mudanças nas taxas e nos padrões de contato. Apresentamos uma sistemática para generalizar os parâmetros usuais para a fração prevenível no exposto utilizado em doenças não-infecciosas, a fim de descrever os parâmetros para se medirem os diferentes efeitos diretos de vacinas e efeitos indiretos de programas de vacinação. Esta abordagem permite uma definição e uma avaliação mais precisas das vacinas e dos programas de vacinação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GREENLAND, S. & ROBINS, J. M. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fraction. *American Journal of Epidemiology*, 128:1.185-1.197, 1988.
- HALLORAN, M. E. et al. Direct indirect effects in vaccine field efficacy and effectiveness. *American Journal of Epidemiology*, 133:323-331, 1991.
- HALLORAN, M. E. et al. Exposure efficacy and change in contact rates in evaluating prophylactic HIV vaccines in the field. *Statistics in Medicine*, 13:357-377, 1994.
- HALLORAN, M. E. & STRUCHINER, C. J. Study designs for dependent happenings. *Epidemiology*, 2:331-338, 1991.
- HALLORAN, M. E. & STRUCHINER, C. J. Causal inference for infectious diseases. *Epidemiology*, 6:142-151, 1995.
- RHODES, P. H.; HALLORAN, M. E. & LONGINI, I. M. Counting process models for differentiating exposure to infection and susceptibility. *Technical Report 94-1*. Division of Biostatistics, Emory University School of Public Health, 1994.
- ROBINS, J. M. & GREENLAND, S. Estimability and estimation of excess and etiologic fraction. *Statistics in Medicine*, 8:845-859, 1989.
- ROSS, R. An application of the theory of probabilities to the study of *a priori* pathometry, part 1. *Proceedings of the Royal Society - Series A*, 92:204-230, 1916.
- STRUCHINER, C. J. et al. The behavior of common measures of association used to assess a vaccination program under complex disease transmission patterns: a computer simulation study of malaria vaccines. *International Journal of Epidemiology*, 19:187-196, 1990.
- STRUCHINER, C. J. et al. Malaria vaccines: lessons from field trials. *Cadernos de Saúde Pública*, 10(suppl. 2):310-326, 1994.