

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS CONTRA
SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA ANTES E APÓS
VACINAÇÃO DE ESCOLARES COM TRÊS
DIFERENTES VACINAS TRÍPLICES VIRAIS**

BOAVENTURA ANTONIO DOS SANTOS

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Brasil
2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS CONTRA
SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA ANTES E APÓS
VACINAÇÃO DE ESCOLARES COM TRÊS
DIFERENTES VACINAS TRÍPLICES VIRAIS**

BOAVENTURA ANTONIO DOS SANTOS

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Themis Reverbel da Silveira

Co-orientador: Prof. Mário Bernardes Wagner

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil
2005

S237p Santos, Boaventura Antônio dos

Prevalência de anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola antes e após vacinação de escolares com três diferentes vacinas tríplices virais / Boaventura Antônio dos Santos ; orient. Themis Reverbel da Silveira ; co-orient. Mário Bernardes Wagner. – 2005.

130 f. : il color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Vacinação 2. Epidemiologia 3. Vacina contra sarampo-caxumba-rubéola 4. Sarampo 5. Caxumba 6. Rubéola 7. Estudos soropidemiológicos 8. Brasil I. Silveira, Themis Reverbel da II. Wagner, Mário Bernardes III. Título.

NLM: WC 580

“Todas as grandes personagens começaram por serem crianças, mas poucas se recordam disso”.

Antoine de Saint-Exupery

As duas intervenções em saúde pública que tiveram o maior impacto na saúde mundial foram água potável e vacinas. Devemos agradecer aos pioneiros, como Jenner e Pasteur, pois as vacinas previnem doenças ou morte em milhões de indivíduos a cada ano. Mas ainda há um longo caminho a percorrer. Imunização, a intervenção em saúde pública de maior custo-efetividade, continua a ser subutilizada e subvalorizada em várias regiões do mundo.

(WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. The history of vaccination. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-diseases/history/history.shtml> Acesso 20 June 2005.)

“A medida do amor é não ter medida”.

Santo Agostinho

Dedico este trabalho à minha querida Luiza, aos nossos filhos Fernanda, Eduardo e Ana Luiza, às amadas netas Rafaela e Roberta e aos genros e nora Jarbas, Eduardo e Milene, fontes de amor, de afeto, de estímulo, de suporte e de paciência.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Prof^ª. Themis Reverbel da Silveira e ao Prof. Mário Bernardes Wagner, não só pela eficiente orientação, mas principalmente pelos exemplos de competência e inesgotável capacidade.

*“PARA SER GRANDE, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive”.*

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTO

Aos professores coordenadores que têm conduzido o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, curso de maior excelência do país – Prof^ª. Elsa Giugliani, Prof. Renato Procianoy, Prof^ª. Themis Reverbel da Silveira, Prof^ª. Newra Tellechea Rotta e Prof. Marcelo Zubaran Goldani.

“La clasificación de los hechos, el reconocimiento de sus relaciones y de su significación relativa es la función de la Ciencia, y la costumbre de formar un juicio sobre estos hechos, independientemente de los personales sentimientos, es característico de lo que puede llamarse arquitectura científica de la inteligencia.”

Karl Pearson

(In: Thomson JA. Introducción a la Ciencia. Barcelona, Buenos Aires: Labor. 1926.)

AGRADECIMENTO

Sou muito grato aos colegas do Núcleo de Pesquisa em Vacinas (NUCLIVAC) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo convívio amigável e eficiente no trabalho em equipe: Prof^ª. Themis Reverbel da Silveira, Dr. Carlos Kieling, Dr. Juarez Cunha, Dr^ª. Marilina Bercini, Renata Simões Krebs e Dinara Campos.

Agradeço especialmente à Dr^ª. Lenita Simões Krebs e à Enf^ª. Tani Maria Schilling Ranieri para quem não há palavras para expressar minha gratidão.

Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846.

[...] If this supposition were confirmed, then the observation that the second and third general outbreaks ensued each after about fourteen days' interim would make it probable that measles is most infectious during the stage of eruption and efflorescence, and not, as generally supposed, during that of desquamation.

In order to investigate as to whether or not these suppositions were well founded, I decided to undertake in each village to which I came, a brief inquiry, as exact as possible, in regard to the origin, mode of introduction and of spread of the disease. In this manner I obtained, for fifty-two villages, the names of the persons who first took measles, the circumstances and dates of their exposure to infection, the dates on which the exanthema appeared on them, and the time that elapsed thereafter before other residents broke out with the exanthema. It would become too tedious to review this for every single village, especially since I found the suppositions set forth above confirmed everywhere, and I did not encounter any instances to prove that there were exceptions to the rule

(Fragmento de Peter Ludwig Panum. In: Buck C et al. The challenge of epidemiology issues and selected readings. Pan American Health Organization, Scientific Publication, n 505, 1988.)

AGRADECIMENTOS

À todos que colaboraram diretamente com este trabalho.

Sou particularmente grato aos colaboradores da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, ou seja, a Enf^a. Tani Maria Schilling Ranieri, Dr^a. Maria Teresa Marques Teixeira Schermann, Dr^a. Marilina Assunta Bercini, Dr^a. Renate Mohrdieck, Dr. Edmundo Machado Cardoso, Dr. Cláudio Silveira, Dra. Sirlei Famer (da FNS/RS) e Dr. Larry Argenta (UFSM).

Um especial agradecimento a Dr^a. Selir Maria Straliozzo, da FEPPS/LACEN, e a Dr^a. Marilda M. Siqueira, da Fundação Oswaldo Cruz, pelo eficiente auxílio na realização dos testes sorológicos.

À prof^a. Clarice Bohn Knies e à bibliotecária Mônica Nodari pelo eficiente auxílio na revisão do texto.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Nilo Milano Galvão e José Luiz Bohrer Pitrez, representando todos aqueles que contribuíram para a minha formação profissional e pessoal, o meu reconhecimento por permanecerem sempre essenciais.

Ao Dr. Cristiano Patusco e à Dra. Laura M. Patusco, odontólogos amigos, pela disponibilidade e eficiência profissional.

À Sr^a. Rosane Blanguer, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, pelo auxílio prestado.

Aos colegas da internação pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ou seja, Prof. Humberto Rosa, Prof. Renato Termignoni, Prof. Vulpius Ferrari Horta, Prof^a. Sônia Lueska e Prof. Ariel Azambuja de Freitas, pelo apoio recebido.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a soroprevalência para sarampo, caxumba e rubéola em escolares antes e após a administração de três diferentes vacinas tríplices virais.

Método: Para o presente estudo foram coletadas 692 amostras de sangue antes da vacinação e 636 amostras 21 a 30 dias após, nas quais foi realizada a pesquisa de anticorpos IgG pelas técnicas de enzimaímmunoensaio (ELISA), com utilização dos kits comerciais *Enzygnost[®] Behring, Marburg/Germany*, para sarampo e caxumba, e *Rubenostika[®] Organon Teknica, Holland*, para rubéola. As amostras com resultados negativos e limítrofes para sarampo e caxumba foram posteriormente tituladas pelo teste de neutralização em placa e, as para a rubéola, pela técnica de inibição da hemaglutinação. As vacinas utilizadas foram: vacina A - E-Zagreb, L-Zagreb e Wistar RA 27/3 (Tresivac[®]); vacina B - Moraten, J-Lynn e Wistar RA 27/3 (MMR II[®]); e vacina C - Schwarz, Urabe AM-9 e Wistar RA 27/3 (Trimovax[®]).

Resultados: Quanto à prevalência de anticorpos IgG antes da vacinação, 79,2% (IC95%: 76,0 - 82,2) das amostras foram positivas para o sarampo. Para a caxumba e rubéola, os resultados positivos obtidos foram 69,4% (IC95%: 65,8 - 72,8) e 55,4% (IC95%: 51,6 - 59,2), respectivamente.

Vinte e um a trinta dias após a administração das vacinas A, B e C, os resultados de soropositividade foram de 100,0%, 99,5% e 100,0%, respectivamente, para sarampo, 99,5%, 94,5% e 92,5% para a caxumba e 92,6%, 91,3% e 88,2% para a rubéola.

Conclusões: Os resultados de soroprevalência antes da administração das vacinas permitem considerar que: (a) na amostra de escolares vacinados para o sarampo, uma proporção de 20,8% dos sujeitos apresentaram níveis de anticorpos

insuficientes (13,0% negativos e 7,8% limítrofes) para proteção de doença clínica, e (b) na amostra de escolares sem vacinação prévia para caxumba e rubéola, encontrou-se proporções de 30,7% e 44,6% de sujeitos suscetíveis, respectivamente.

As três vacinas tríplices virais mostraram ser imunogênicas para sarampo, caxumba e rubéola, com níveis ótimos de soroconversão, tendo a vacina A (Tresivac[®] - SII) evidenciado taxa de 99,5% de soroconversão para o componente da caxumba, com diferença estatisticamente significativa em relação às outras duas ($P < 0,01$).

Palavras-chave: vacinação, soroprevalência, sarampo, caxumba, rubéola, Brasil.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the seroprevalence for measles, mumps, and rubella in school-aged children before and after the administration of three different triple combined viral vaccines.

Method: For this seroprevalence study, 692 pre-vaccination blood samples were collected. Twenty one to thirty days after the administration of the three different vaccines 636 blood samples were collected. An investigation of IgG antibodies was carried out (ELISA commercial kits: *Enzygnost*[®] *Behring, Marburg/Germany* for measles and mumps, and *Rubenostika*[®] *Organon Teknica, Holland* for rubella). The samples of the first and second collection with negative and borderline results for measles and mumps were later tittered Plaque Reduction Neutralization Test and for the rubella Hemagglutination Inhibition technique. The vaccines used were as follows: vaccine A - E-Zagreb, L-Zagreb and Wistar RA 27/3 (Tresivac[®]), vaccine B - Moraten, J-Lynn and Wistar RA 27/3 (MMR II[®]), and vaccine C - Schwarz, Urabe AM-9 and Wistar RA 27/3 (Trimovax[®]).

Results: The prevalence of positives IgG antibodies against measles before the vaccination was 79.2% (CI95%: 76.0 - 82.2). For mumps and rubella, the positives results obtained were 69.4% (IC95%: 65.8 - 72.8) and (IC95%: 51.6 - 59.2), respectively.

Twenty one to thirty days after the administration of the A, B and C vaccines the seropositives results were respectively: for measles - 100.0%, 99.5% e 100.0%; for mumps - 99.5%, 94.5% e 92.5% and for rubella 92.6%, 91.3% e 88.2%.

Conclusions: The results of seroprevalence before the administration of the vaccines bring us to consider the following, (a) in the sample of vaccinated students

against measles, a proportion of 20.8% of the subjects presented levels of antibodies that are insufficient (13.0% negatives and 7.8% borderline) for protection from the clinical disease, and (b) in the sample of students without previous vaccination against mumps and rubella we found proportions of 30.7% and 44.6% of susceptible subjects, respectively.

The three vaccines showed a good immunogenicity against measles, mumps, and rubella with good levels of seroconversion. The vaccine A (Tresivac[®] - SII) evidenced levels of seroconversion of 99.5% for the mumps component with a statistically significant difference in relation to the other two vaccines ($P < 0.01$).

Keywords: vaccination, seroprevalence, measles, mumps, rubella, Brazil.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Número estimado de mortes por sarampo por regiões da Organização Mundial de Saúde, 2000..... | 24 |
| Figura 2 - Casos confirmados de sarampo nas Américas, 1980 - 2001..... | 28 |
| Figura 3 - Incidência de sarampo e cobertura vacinal, Brasil, 1980 - 2004... | 30 |
| Figura 4 - Sarampo: distribuição do número de óbitos, Brasil, 1980 - 1999. | 30 |
| Figura 5 - Importação de sarampo para as Américas, 1997..... | 32 |
| Figura 6 - Número total de casos de sarampo e percentual de importação nos Estados Unidos da América, 1984 - 2001..... | 33 |
| Figura 7 - Casos importados de sarampo nos Estados Unidos da América, 2001..... | 33 |
| Figura 8 - Trajeto internacional do caso-índice importado de sarampo, Brasil, junho/2005..... | 34 |
| Figura 9 - Trajeto nacional do caso-índice importado de sarampo, Brasil, junho/2005, e vacinação de bloqueio em estados brasileiros até 23/07/2005..... | 35 |
| Figura 10 - Seqüência de eventos relacionados com a patogênese da rubéola congênita..... | 37 |
| Figura 11 - Casos confirmados de rubéola, Brasil, 1993 - 2004..... | 40 |
| Figura 12 - Percentual de países/territórios, por região da Organização Mundial da Saúde e global, com vacina da rubéola no sistema nacional de imunização, 1996 vs. 2002..... | 42 |
| Figura 13 - Estratégia recomendada pela OPAS para erradicação da SRC.. | 43 |
| Figura 14 - Algoritmo do processo laboratorial – sarampo e caxumba..... | 59 |
| Figura 15 - Algoritmo do processo laboratorial – rubéola..... | 60 |
| Figura 16 - Prevalência de anticorpos contra sarampo estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 66 |

| | |
|---|----|
| Figura 17 - Prevalência de anticorpos contra caxumba estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 68 |
| Figura 18 - Prevalência de anticorpos contra a rubéola estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 70 |
| Figura 19 - História da atenuação de cepas selecionadas para a vacina do sarampo..... | 91 |
| Figura 20- Estudos realizados na Iugoslávia com a cepa L-Zagreb para caxumba analisados por Beck <i>et al</i> , 1989..... | 95 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabela 1 - | Cobertura vacinal de sarampo em populações entre 9 meses e 14 anos de idade seguindo campanhas de vacinação em massa, América Latina, 1987 a 1994..... | 29 |
| Tabela 2 - | Taxa de incidência estimada da SRC por 100.000 nascidos vivos e número de casos de SRC por região da OMS..... | 41 |
| Tabela 3 - | Campanhas de vacinação e evolução dos calendários vacinais para o sarampo, rubéola e caxumba no Brasil 1970 – 2005..... | 45 |
| Tabela 4 - | Distribuição dos escolares por tipo de vacina e grupo controle..... | 52 |
| Tabela 5 - | Distribuição dos escolares por sexo..... | 53 |
| Tabela 6 - | Distribuição das amostras por idade, tipo de vacina e grupo controle..... | 53 |
| Tabela 7 - | Vacinas utilizadas no estudo de imunogenicidade de três vacinas tríplices virais, Rio Grande do Sul, Brasil, 1996..... | 55 |
| Tabela 8 – | Prevalência de anticorpos contra sarampo estratificados por idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 64 |
| Tabela 9 – | Prevalência de anticorpos contra sarampo estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 65 |
| Tabela 10 – | Prevalência de anticorpos contra caxumba estratificados por idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 66 |
| Tabela 11 – | Prevalência de anticorpos contra caxumba estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 67 |
| Tabela 12- | Prevalência de anticorpos contra rubéola estratificados por idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 68 |

| | |
|--|----|
| Tabela 13 - Prevalência de anticorpos contra rubéola estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 69 |
| Tabela 14 - Comparação quanto à idade e sexo e proporções de soroconversão antes e após a administração de três vacinas tríplices virais em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996..... | 71 |
| Tabela 15 - Prevalência de anticorpos contra sarampo após a vacinação (S2)..... | 72 |
| Tabela 16- Prevalência de anticorpos contra caxumba após a vacinação (S2)..... | 72 |
| Tabela 17- Prevalência de anticorpos contra rubéola após a vacinação (S2)..... | 73 |
| Tabela 18 - Sarampo: coeficiente de incidência por 100.000 hab. e coberturas vacinais em < 1 ano, RS, 1984 - 1996..... | 78 |
| Tabela 19 - Comparação da proporção adequada de soronegativos para eliminação do sarampo (OMS) com os resultados do estudo presente..... | 79 |
| Tabela 20 - Resultados dos estudos publicados sobre soroprevalência para o sarampo comparados com os do presente estudo..... | 82 |
| Tabela 21- Prevalência de anticorpos para a rubéola no presente estudo (1996) e no Projeto Pesquisa de Anticorpos para a Rubéola (1990)..... | 87 |
| Tabela 22 - Cepas vacinais contra a caxumba..... | 93 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- CDC *Centers for Disease Control and Prevention*
- ΔE extinção do antígeno subtraído da extinção do antígeno controle
- DRS Delegacia Regional da Saúde
- E1, E2 e C proteínas estruturais do vírus da rubéola
- ELISA ensaio imunoenzimático
- EPI (PAI) *Expanded Program on Immunization* (Programa Ampliado de Imunização)
- FVP falha vacinal primária
- FVS falha vacinal secundária
- GBD *Global Burden of Disease*
- HI inibição da hemaglutinação
- Hib *Haemophilus influenza* tipo b
- IC intervalo de confiança
- IgA imunoglobulina A
- IgAE2 imunoglobulina AE2
- IgG imunoglobulina G
- IgGE2 imunoglobulina GE2
- IgM imunoglobulina M
- IU/mL unidades internacionais por mililitros
- LACEN/RS Laboratório Central do Rio Grande do Sul
- MS Ministério da Saúde (Brasil)
- MSD Merck Sharp & Dohme
- mUI/mL miliunidades internacionais por mililitros
- n tamanho amostral
- OMS Organização Mundial da Saúde
- OPAS Organização Pan-Americana de Saúde
- P significância estatística
- PEPI 4.0 *Program for Epidemiologists*
- PM Pasteur-Merieux

- PNI Programa Nacional de Imunizações
- RR risco relativo
- S1 amostras de soros antes da administração das vacinas
- S2 amostras de soros após a administração das vacinas
- s.d. sem data
- SII *Serum Institute of India*
- SPSS *Statistical Package for the Social Sciences*
- SRC síndrome da rubéola congênita
- SSMA Secretaria de Saúde e Meio Ambiente
- TCID₅₀ dose infectante para 50% de cultura de tecidos
- UFRGS Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- UFSM Universidade Federal de Santa Maria
- UNICEF *The United Nations Children's Fund*
- WHO *World Health Organization*

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| RESUMO | |
| ABSTRACT | |
| LISTA DE FIGURAS | |
| LISTA DE TABELAS | |
| LISTA DE ABREVIATURAS | |
| | |
| 1 INTRODUÇÃO | 22 |
| 1.1 SARAMPO: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS..... | 24 |
| 1.2 A SITUAÇÃO DO SARAMPO NA REGIÃO DAS AMÉRICAS..... | 27 |
| 1.3 A SITUAÇÃO MUNDIAL DO SARAMPO..... | 35 |
| 1.4 RUBÉOLA: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS..... | 36 |
| 1.5 A SITUAÇÃO DA RUBÉOLA NAS AMÉRICAS E NO MUNDO..... | 38 |
| 1.6 CAXUMBA: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS..... | 43 |
| 1.7 POLÍTICA DE VACINAÇÃO CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA NO BRASIL..... | 44 |
| | |
| 2 JUSTIFICATIVA | 46 |
| | |
| 3 OBJETIVOS | 48 |
| | |
| 4 MÉTODOS | 50 |
| 4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA..... | 51 |
| 4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO..... | 51 |
| 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO..... | 54 |
| 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO..... | 54 |
| 4.5 VACINAS UTILIZADAS..... | 55 |
| 4.6 TESTES SOROLÓGICOS..... | 56 |
| 4.7 LOGÍSTICA..... | 61 |
| 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 61 |
| 4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... | 62 |
| | |
| 5 RESULTADOS | 63 |
| 5.1 SOROPREVALÊNCIA ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS..... | 64 |
| 5.1.1 Sarampo..... | 64 |
| 5.1.2 Caxumba..... | 66 |
| 5.1.3 Rubéola..... | 68 |
| 5.2 SOROPREVALÊNCIA APÓS A ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS..... | 70 |
| | |
| 6 DISCUSSÃO | 74 |
| 6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS..... | 75 |
| 6.2 SOROPREVALÊNCIA DOS ESCOLARES ANTES DA VACINAÇÃO..... | 78 |
| 6.2.1 Anticorpos para o Sarampo..... | 78 |
| 6.2.2 Anticorpos para a Caxumba..... | 82 |
| 6.2.3 Anticorpos para a Rubéola..... | 86 |
| 6.3 SOROPREVALÊNCIA APÓS A ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS..... | 89 |

| | |
|-------------------------|-----|
| CONCLUSÕES..... | 99 |
| GLOSSÁRIO..... | 102 |
| REFERÊNCIAS..... | 104 |
| ANEXOS..... | 112 |

== 1 INTRODUÇÃO ==

1 INTRODUÇÃO

O uso de vacinas seguras e eficazes é uma intervenção em saúde pública bem consolidada nas últimas três décadas, e com grande impacto na prevalência das doenças infecciosas. Os principais exemplos, em termos globais, desse impacto são: a erradicação da varíola, a eliminação do vírus da poliomielite no hemisfério Oeste e na maior parte do hemisfério Leste, a eliminação do *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) nos poucos anos após a introdução da vacina conjugada, nas regiões onde foi amplamente utilizada, e o atual controle do sarampo nas Américas. O desenvolvimento das vacinas contra as hepatites A e B, e contra a varicela, as vacinas conjugadas contra o pneumococo e meningococo C e outras soma-se ao significativo progresso alcançado. Além disso, a vacinação é a prática, em saúde pública, mais creditada em termos de custo-efetividade.

A cada ano, as vacinas previnem mais de três milhões de mortes, e 750 mil crianças são protegidas de incapacidades. Desde o estabelecimento do *Expanded Program on Immunization (EPI)* pela Assembléia Mundial de Saúde, em 1974, enorme progresso tem sido feito para efetuar programas globais de vacinação. Apesar disso, em muitas regiões, ainda não é dada a devida importância e valorização à vacinação como uma importante estratégia do cuidado em saúde. Infelizmente, quase dois milhões de crianças morrem, por ano, devido a doenças que poderiam ser evitadas por meio de vacinas, com baixo custo (EHRETH, 2003; HENDERSON, 1999; *WORLD HEALTH ORGANIZATION* [WHO], s.d.).

1.1 SARAMPO: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

O sarampo é uma doença infecciosa bem conhecida que, apesar da disponibilidade de uma vacina efetiva e de baixo custo, continua causando cerca de 40 milhões de casos e 800 mil mortes por ano, principalmente nos países em desenvolvimento (cerca de metade dos casos ocorre na África) (Figura 1). As crianças são acometidas com maior frequência, sendo o sarampo a causa de 10% das mortes entre crianças abaixo dos cinco anos de idade nesses países. Problemas de coberturas vacinais e de importação do vírus continuam a existir mesmo nos países desenvolvidos (CDC, 2003; OSTER *et al.*, 2004; QUADROS, 2004).

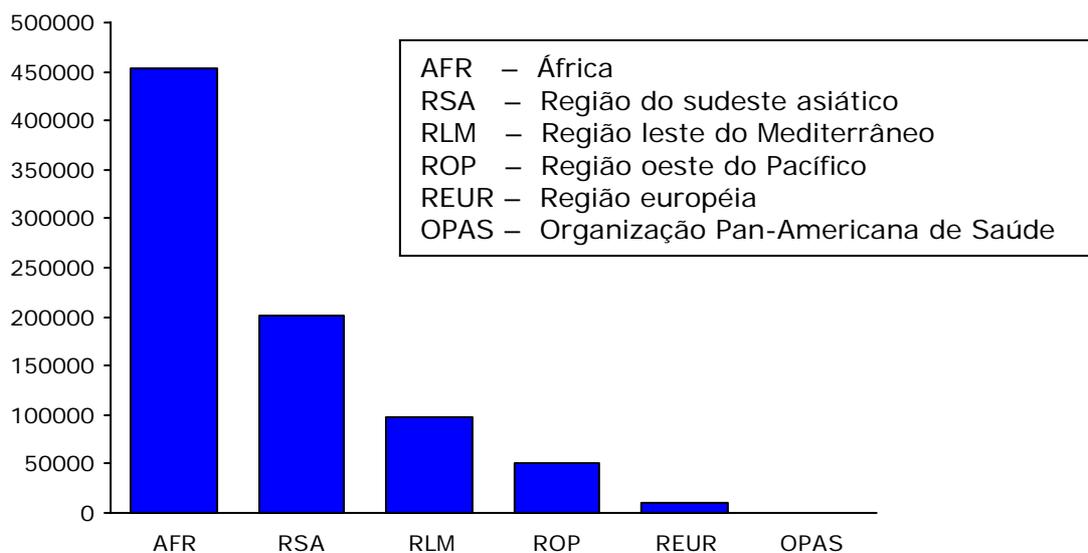


Figura 1 - Número estimado de mortes por sarampo por regiões da Organização Mundial de Saúde, 2000

Fonte: Murray *et al.*, 2001.

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), para alcançar a erradicação do sarampo nas Américas, desenvolveu, a partir de 1994, estratégias de vacinação tendo por base a bem sucedida erradicação regional da poliomielite e a epidemiologia da doença, antes e após a introdução e utilização da vacina em 1963 – 1970 (prolongamento dos períodos entre as

epidemias e deslocamento da faixa etária). Em 1994, durante a XXIV Conferência Sanitária Pan-Americana, os Ministros da Saúde dos países da região das Américas aprovaram o Plano de Ação para Erradicação do Sarampo até o ano 2000. As atividades para a eliminação já haviam iniciado em 1990. Essas estratégias foram as seguintes (QUADROS *et al.*, 1996; HERSCH *et al.*, 2000; ACHARYA *et al.*, 2002):

a) implementação de campanhas nacionais que atingissem todas as crianças entre 1 e 14 anos, independentemente de doença prévia ou história de vacinação (*catch-up*). Foi implementada durante a baixa sazonalidade para o vírus do sarampo, com a finalidade de interromper todas as cadeias de transmissão. A faixa etária foi escolhida por incluir mais de 90% dos casos que ocorreram quando o programa iniciou nas Américas;

b) esforços para fortalecer os serviços de vacinação de rotina em cada distrito de cada país para atingir, pelo menos, 95% das crianças em cada sucessiva coorte de nascimento e, assim, diminuir o acúmulo de crianças suscetíveis (*keep-up*). Quando ocorre uma cobertura vacinal média de 80%, em 5 anos há um acúmulo de crianças suscetíveis equivalente a uma coorte de nascimento;

c) implementação de campanhas periódicas de vacinação (a cada 4 anos) para evitar o acúmulo, com o tempo, de pessoas suscetíveis, independentemente de estado vacinal prévio (*follow-up*). Essa estratégia oferece uma segunda oportunidade para as crianças receberem sua primeira dose da vacina contra o sarampo, enquanto que as que já receberam uma dose prévia se beneficiarão com um reforço;

d) estabelecimento de serviço de vigilância epidemiológica, com confirmação laboratorial, para detectar de maneira rápida, e com boa sensibilidade, a ocorrência do vírus, permitindo uma resposta imediata e adequada.

A utilização de vacinas combinadas contra sarampo, rubéola e caxumba (vacinas tríplex virais) nesses programas de vacinação incluirá a, adicionalmente, eliminação da caxumba e da rubéola congênita.

Surtos de sarampo em coortes altamente vacinadas com uma única dose da vacina têm sido freqüentemente relatados (CDC, 1998). As atuais vacinas contra o sarampo têm uma eficácia, avaliada pela soroconversão, de aproximadamente 95%. Além disso, tem sido demonstrado que pode ocorrer uma falta de resposta à vacina, chamada de falha vacinal primária (FVP), em cerca de 2% a 5% para o sarampo, em cerca de 3% a 7% para a caxumba e em cerca de 2% a 5% para a rubéola (ST SAUVER *et al.*, 2001; BAUTISTA-LOPEZ *et al.*, 2000). Entre as principais causas de FVP, incluem-se a presença de anticorpos maternos e as condições impróprias da vacina (manuseio, administração, cadeia de frio). Também tem sido demonstrado que pode ocorrer falha vacinal secundária (FVS), que é a queda dos níveis de anticorpos, os quais com o tempo podem atingir níveis tão baixos ou indetectáveis que não conferem mais proteção. Estudos têm observado que os níveis de anticorpos após a vacinação são menores do que após a infecção natural (CHRISTENSON & BÖTTIGER, 1994; van den HOF *et al.*, 2000; JANASZEK & SLUSARCZYK, 2003). Com a menor circulação do vírus, os níveis de anticorpos podem diminuir pela falta de estimulação do sistema imune. Estudo com modelo matemático demonstrou que a taxa de FVS parece ser <0,2% (ANDERS *et al.*, 1996). Outros dois estudos longitudinais evidenciaram taxas de 5% e 1,2% de FVS, respectivamente, em seguimento de 10 anos no Canadá e de 15 anos na China (MATHIAS *et al.*, 1989; DAI *et al.*, 1991). Embora indivíduos que apresentam níveis baixos, mas detectáveis de anticorpos tenham o risco de infecção leve ou subclínica (CHEN *et al.*, 1990),

isso não parece ser, no momento, um maior impedimento ao controle do sarampo; a FVS necessita ser continuamente monitorada até que o sarampo seja completamente erradicado (DAI *et al.*, 1991; MULLER, 2001; LEE & NOKES, 2001; GLASS & GRENFELL, 2004).

Por esses motivos, mesmo com um programa muito bom de imunização, há um acúmulo de crianças suscetíveis após alguns anos; assim, **a cobertura vacinal não equivale à imunidade populacional** (CDC, 1998; WILD, 1999).

Para estabelecer altos níveis de imunidade na população e interromper a transmissão do sarampo, recomenda-se um esquema de imunização com duas doses e altas coberturas vacinais (95%) (CDC, 2000). A indicação da segunda dose da vacina tríplice viral tem dois propósitos: (1) imunizar aqueles que não responderam à primeira dose, e (2) reforçar os níveis de anticorpos, após a primeira imunização, quando os níveis iniciais foram baixos ou diminuíram a níveis não protetores com o tempo. Essa estratégia tem alcançado sucesso na interrupção endêmica da transmissão do sarampo, em vários países (QUADROS *et al.*, 1996; PEBODY *et al.*, 2002).

1.2 A SITUAÇÃO DO SARAMPO NA REGIÃO DAS AMÉRICAS

A América Latina foi a pioneira na implementação das novas estratégias para a eliminação do sarampo, que incluem os três componentes de vacinação, *catch-up*, *keep-up* e *follow-up*, e o aumento da vigilância. As primeiras campanhas de *catch-up* foram implantadas em Cuba em 1987. No final de 2002, todos os países da América, exceto os Estados Unidos, conduziram campanhas de *catch-up*, e muitos as complementaram com campanhas de *follow-up* (Tabela 1 e Figura 2). Se em 1990 mais de 240 mil casos de sarampo foram relatados na

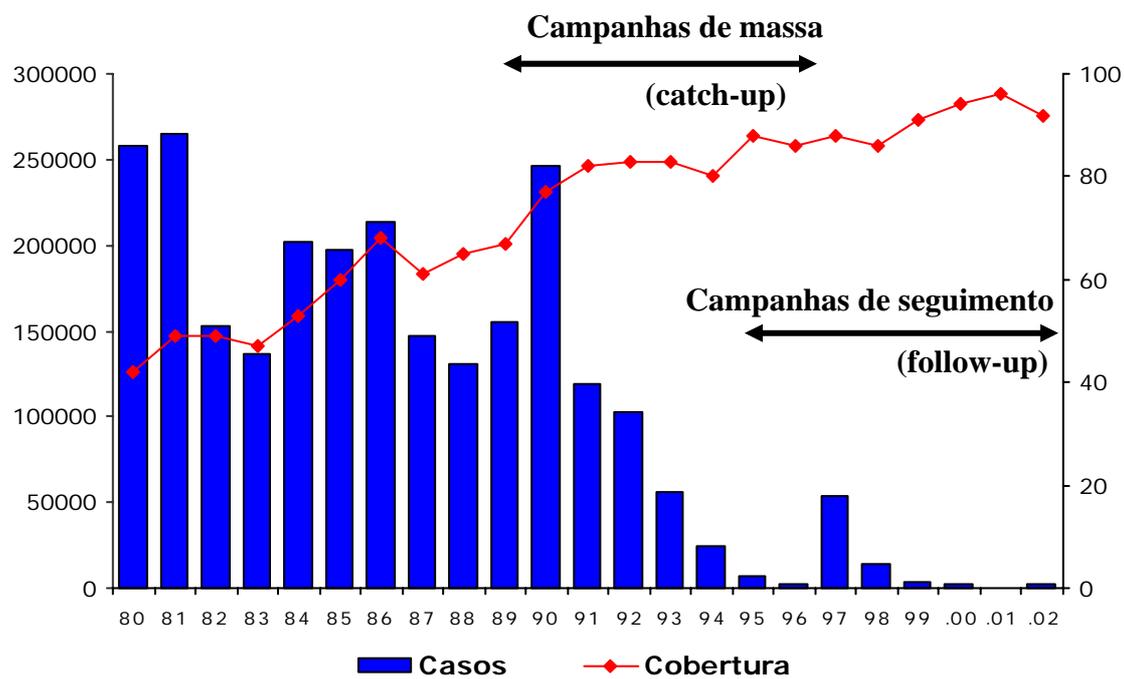


Figura 2 - Casos confirmados de sarampo nas Américas*, 1980-2002

Fonte: Quadros *et al*, 2004. Organização Pan-Americana de Saúde.

*Dados da Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde.

Tabela 1 - Cobertura vacinal de sarampo em populações entre 9 meses e 14 anos de idade seguindo campanhas de vacinação em massa, América Latina, 1987-1994*

| <i>País (ano da campanha)</i> | <i>Nº de crianças vacinadas</i> | <i>População</i> | <i>Vacinados (%)</i> |
|--|---------------------------------|------------------|----------------------|
| <i>Cuba (1987)</i> | 2.461.329 | 2.521.725 | 98 |
| <i>Caribe de língua inglesa (1991)</i> | 1.622.350 | 1.775.000 | 91 |
| <i>Peru (1992)</i> | 5.738.248 | 7.628.000 | 75 |
| <i>Chile (1992)</i> | 3.768.155 | 3.790.014 | 99 |
| <i>Brasil (1992)</i> | 46.502.513 | 48.475.465 | 96 |
| <i>República Dominicana (1993)</i> | 2.161.411 | 2.790.967 | 77 |
| <i>América Central (1993)</i> | 10.694.099 | 11.819.599 | 90 |
| <i>Colômbia (1993)</i> | 11.018.479 | 11.522.814 | 96 |
| <i>Argentina (1993)</i> | 9.338.924 | 9.582.733 | 97 |
| <i>México (1993)</i> | 25.612.008 | 29.262.371 | 88 |
| <i>Bolívia (1994)</i> | 2.879.510 | 2.940.376 | 98 |
| <i>Uruguai (1994)</i> | 442.654 | 464.560 | 95 |
| <i>Equador (1994)</i> | 3.958.427 | 3.950.441 | 100 |
| <i>Venezuela (1994)</i> | 7.442.321 | 7.425.412 | 100 |
| <i>Haiti (1994)</i> | 2.705.559 | 2.887.037 | 94 |
| <i>Total</i> | 136.345.987 | 146.836.514 | 93 |

Fonte: Quadros *et al.*, 1996.

*Dados da Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde.

No Brasil, a vacina contra o sarampo foi, efetivamente, implantada em todo o país a partir de 1973, quando foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI). As informações sobre as coberturas vacinais em menores de um ano indicaram índices médios em torno de 65% entre 1980 e 1989. Houve melhora significativa nos índices entre 1990 e 2004 (Figura 3). Essas coberturas, no entanto, não foram homogêneas e mascararam áreas com índices muito baixos.

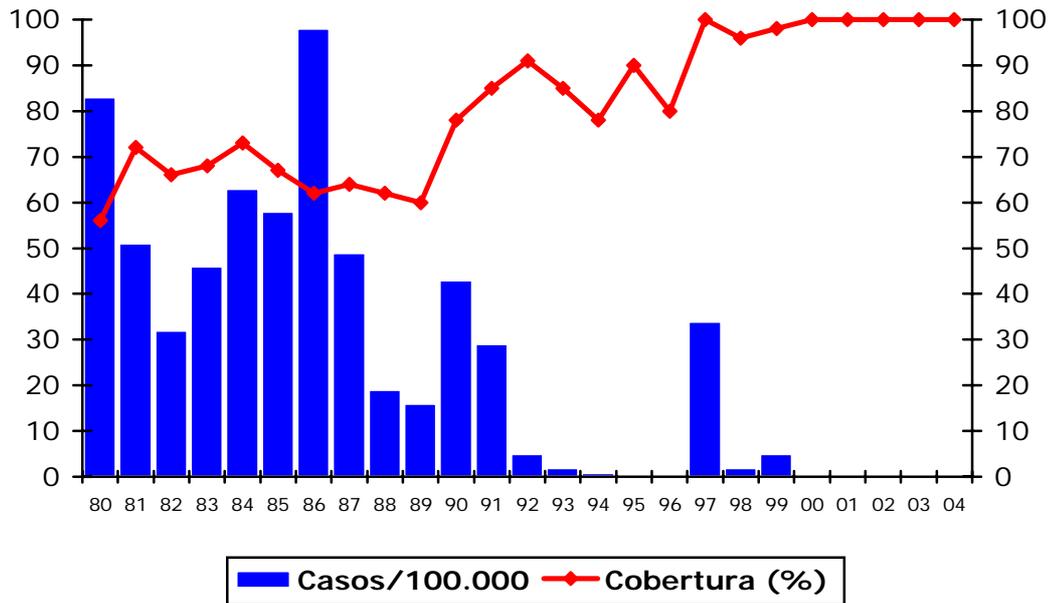


Figura 3 - Incidência de sarampo e cobertura vacinal, Brasil, 1980-2004*

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS/Brasil.

* Dados preliminares.

Contudo, a doença continuava sendo uma das principais causas de mortalidade na infância até o início da década de 90 (Figura 4).

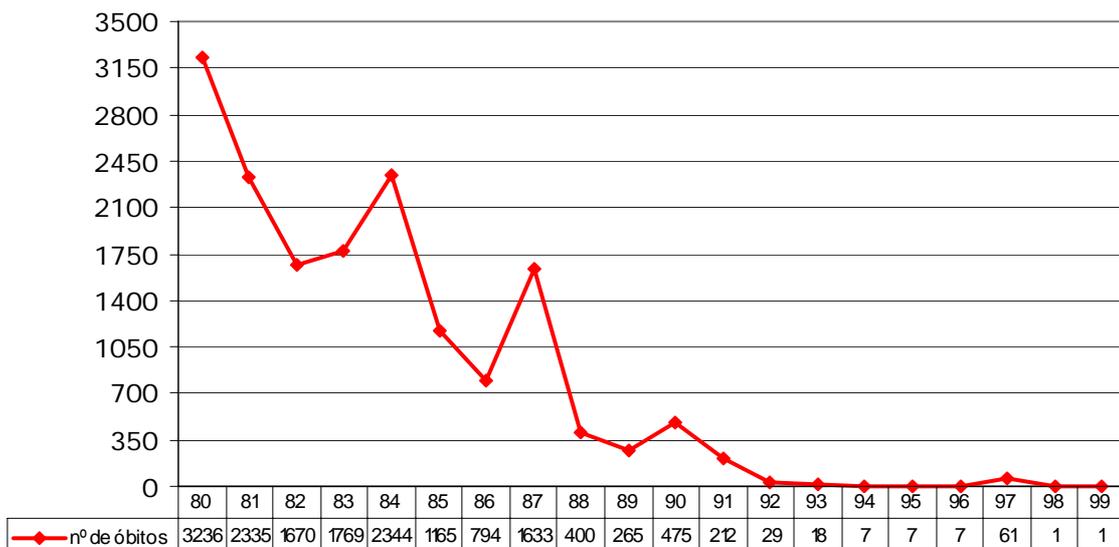


Figura 4 – Sarampo: distribuição do número de óbitos, Brasil, 1980-1999.

Fonte: Brasil, 2001b

Essa situação epidemiológica motivou o governo brasileiro a implantar, em 1992, o Plano Nacional de Controle e Eliminação do Sarampo. Naquele ano, realizou-se a Campanha Nacional de Vacinação, durante a qual foram vacinadas mais de 46 milhões de crianças e adolescentes (9 meses a 14 anos), com cobertura vacinal de 96%. O impacto dessa campanha foi uma imediata redução no número de casos notificados, que se prolongou até o ano de 1996 (BRASIL, 2001a; BRASIL, 2001b).

Apesar dos esforços realizados após a implementação do programa, ocorreu em 1997 um surto de sarampo na cidade de São Paulo, a única unidade do Brasil que não implementou a campanha de *follow-up* programada para 1996. O surto, provavelmente originado por um vírus do sarampo importado da Europa, propagou-se para as outras unidades da federação (mais de 50 mil casos relatados), estendendo-se também para a Argentina, Bolívia e, possivelmente, República Dominicana e Haiti. Com a implementação de estratégias adequadas, o número de casos diminuiu sensivelmente. Vários cofatores facilitaram a disseminação da circulação do vírus em São Paulo: (a) a não realização da campanha de *follow-up* em 1996; (b) as baixas coberturas vacinais nos serviços de saúde pública, seguidas de um rápido aumento de pré-escolares suscetíveis; (c) a presença de um grande número de adultos suscetíveis por migração das áreas rurais, sem doença natural nem vacinação; (d) a re-introdução do vírus, provavelmente via importação; e (e) a alta densidade populacional, que facilitou a disseminação (HERSH *et al.*, 2000; QUADROS *et al.*, 2004).

Em 1999, com o objetivo de fortalecer as estratégias necessárias à consolidação da meta de erradicação, o Brasil elaborou o Plano de Ação Emergencial, com a constituição de um grupo tarefa nacional a fim de desencadear um conjunto de ações de vigilância epidemiológica e controle em todos os 27 estados (BRASIL, 2001b).

Nos últimos anos, a transmissão foi interrompida, e o sarampo não é mais endêmico nas Américas. Até 2004, haviam transcorrido dois anos do registro do último caso de doença

autóctone na região. O extraordinário progresso na região das Américas na interrupção da transmissão autóctone (desde 1994) indica que a transmissão pode ser interrompida e assim ser mantida por longo período de tempo, se forem implementadas as estratégias da OPAS. Entretanto, como o vírus do sarampo continua circulando em outras regiões do mundo, as Américas continuarão em risco para a importação do vírus. Somente a interrupção da transmissão autóctone naquelas regiões, com o objetivo final de erradicação, poderá remover esse risco. Os dados de vigilância, combinados com os estudos de vigilância molecular, indicam que os países da América estão expostos continuamente ao vírus do sarampo oriundo de outras regiões do mundo (BELLINI & ROTA, 1998; MULDER *et al.*, 2001; QUADROS *et al.*, 2004) (Figuras 5, 6 e 7).

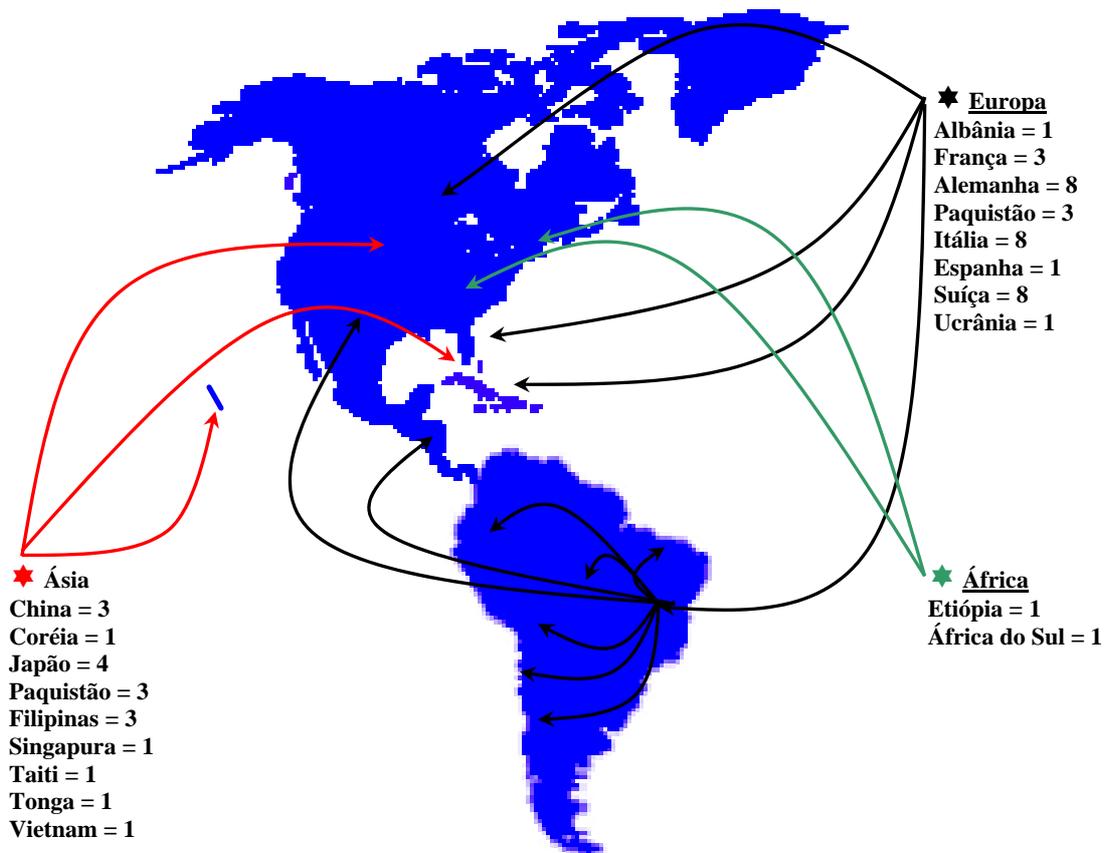


Figura 5 - Importação de sarampo para as Américas*, 1997

Fonte: Quadros *et al.*, 2004.

*Dados da Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde.

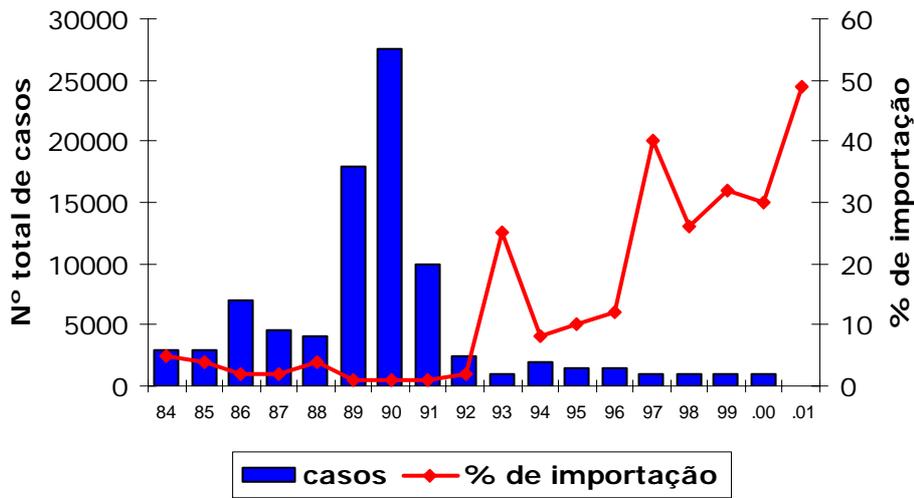


Figura 6 - Número total de casos de sarampo e percentual de importação nos Estados Unidos da América, 1984-2001
 Fonte: Oster *et al.*, 2004.

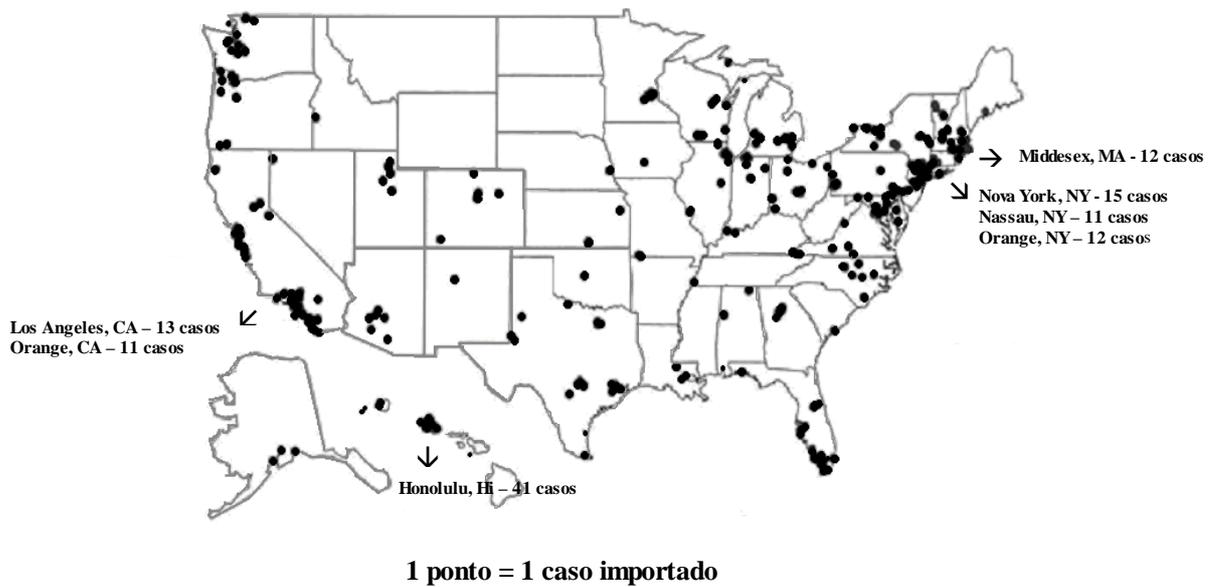


Figura 7 - Casos importados de sarampo nos Estados Unidos da América, 2001
 Fonte: Oster *et al.*, 2004.

Em julho de 2005, foram detectados novos casos de sarampo no Brasil. A introdução do vírus no país se deu a partir de um esportista brasileiro de 36 anos de idade, não vacinado, residente em Florianópolis, que se infectou participando de um evento internacional nas ilhas

Maldivas (Figura 8). Ao retornar da viagem internacional, o esportista fez uma conexão em São Paulo com destino a Florianópolis, de onde seguiu para a Bahia dois dias depois. Retornou da Bahia para Florianópolis no dia 17 de junho, tendo realizado conexões em Brasília e São Paulo (Figura 9). Foi neste último trajeto que ocorreu a transmissão tanto para um empresário de Santa Catarina quanto para uma criança residente em São Paulo. O esportista, que teve a doença confirmada em 18 de julho de 2005, chegou ao Brasil no dia 13 de junho, transmitiu sarampo para o filho de 13 anos, para o empresário de 38 anos, de Florianópolis, e para o menino de 5 anos, de São Paulo. Esta criança transmitiu-o para o irmão de 1 ano. Após a análise genômica, foi identificado o vírus D5 do sarampo nas amostras clínicas do empresário e do filho do esportista, configurando a associação entre os casos. Essa cepa tem circulado em países como o Japão, Tailândia e Camboja.

Entre as medidas recomendadas para a vacinação de bloqueio contra o sarampo, foram incluídos todos os contatos, da faixa etária de 6 meses a 49 anos, de casos suspeitos de sarampo que não comprovasse, mediante a apresentação da caderneta vacinal, duas doses de vacinação contra a doença (BRASIL, 2005).

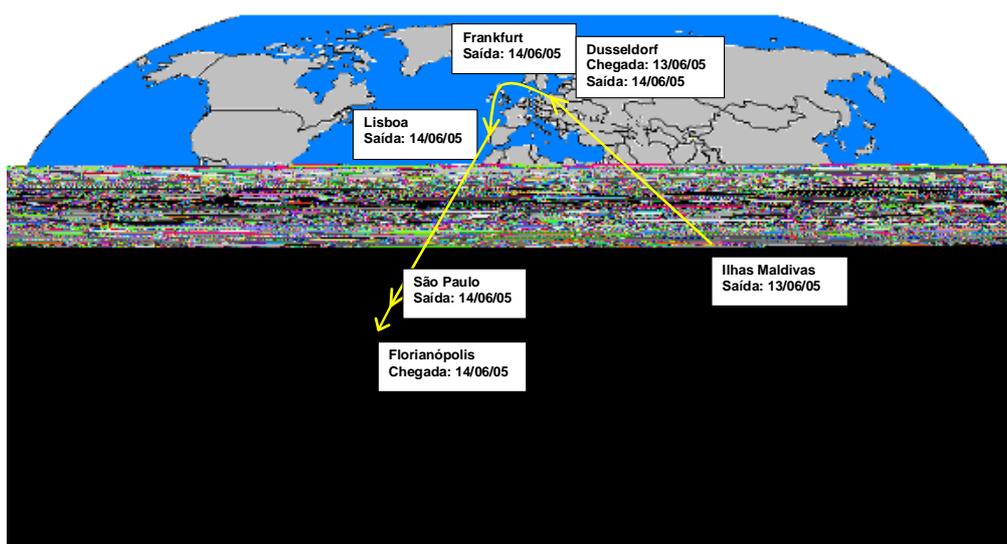


Figura 8 – Trajeto internacional do caso-índice importado de sarampo, Brasil, junho/2005

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS/Brasil.

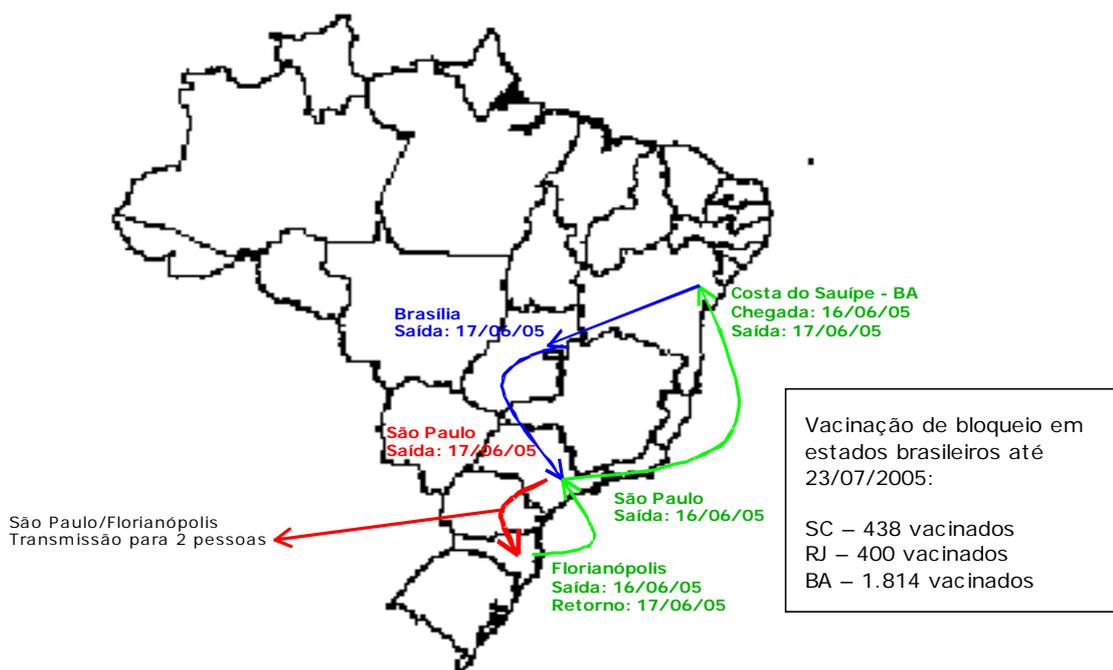


Figura 9 – Trajeto nacional do caso-índice importado de sarampo, Brasil, junho/2005, e vacinação de bloqueio em estados brasileiros até 23/07/2005
Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS/Brasil.

1.3 A SITUAÇÃO MUNDIAL DO SARAMPO

Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *The United Nations Children's Fund* (UNICEF) desenvolveram o Plano Estratégico Global para o Sarampo 2001-2005. Os objetivos do plano foram: (1) diminuir o número anual de mortes por sarampo em 50% até 2005, em comparação com os níveis de 1999 (875 mil mortes); (2) atingir e manter a interrupção da transmissão autóctone do vírus do sarampo em grandes áreas geográficas; e (3) reunir consultores globais em 2005 para revisão dos programas e avaliar a viabilidade da erradicação global (CDC, 2003).

Os países rotineiramente relatam à OMS as coberturas vacinais. A cobertura usualmente é determinada pelo número de doses da vacina dispensadas na rotina dos serviços de saúde dividido pela coorte de nascimento do ano anterior. No ano de 2001, um total de 159 países, representando 90% da população global, relatou à OMS as suas coberturas vacinais.

De acordo com a *Global Burden of Disease* (GBD), um programa da OMS, das 777 mil mortes de crianças por sarampo no ano 2000, aproximadamente 453 mil (58%) ocorreram na região da África e aproximadamente 202 mil (26%) na região sudeste da Ásia (MURRAY *et al.*,2001). No período de 1991 a 2001, estimou-se que a cobertura vacinal mundial para o sarampo variou de 69% a 76%. Nesse período, estimou-se a seguinte cobertura vacinal para as regiões monitoradas pela OMS: região das Américas, Europa e Pacífico Ocidental - 82% a 94%; região leste do Mediterrâneo – 67% a 72,0%; região sudeste da Ásia – 50% a 72%; região da África – 51% a 60% (CDC, 2003).

A experiência adquirida nas Américas na eliminação do vírus autóctone do sarampo indica que a erradicação é factível, podendo ser usada como modelo em outras regiões, e que, segundo Quadros, “Um mundo livre do sarampo até o ano de 2015 não é nenhum sonho” (Quadros, 2004, p. 137).

1.4 RUBÉOLA: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

A importância do controle e erradicação da rubéola está relacionada, em saúde pública, aos efeitos teratogênicos que podem ocorrer quando a infecção é adquirida nos primeiros meses da gravidez. A síndrome da rubéola congênita (SRC) é uma importante causa de cegueira, surdez, doença cardíaca congênita e retardo mental (Figura 10).

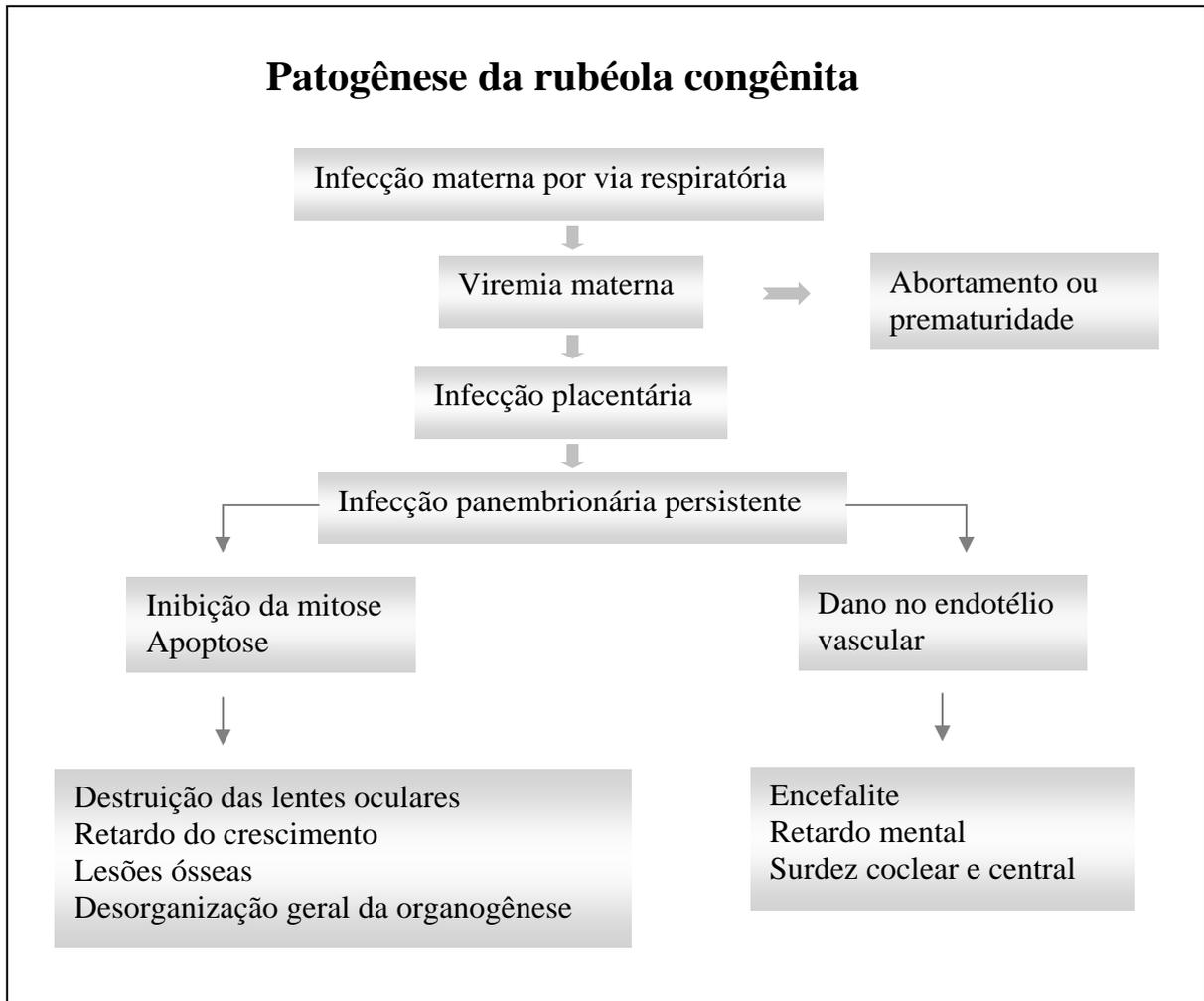


Figura 10 – Sequência de eventos relacionados com a patogênese da rubéola congênita
Fonte: Plotkin, 2001.

A pandemia de rubéola nos anos de 1962–1965 ressaltou a importância da SRC. Nos Estados Unidos, estimou-se a ocorrência de 11 mil mortes fetais e 20 mil nascidos vivos com SRC durante 1964–1965. Essa epidemia estimulou o surgimento da vacina em 1969. A aceitação da vacina em países industrializados foi alta; entretanto, ela não foi incluída em 1974 no grupo de antígenos recomendados para crianças nos países em desenvolvimento pelo *Expanded Program on Immunization/World Health Organization (EPI/WHO)*. Assim, enquanto a rubéola e a SRC diminuíam acentuadamente nos países desenvolvidos, a rubéola endêmica e a SRC continuaram a ocorrer em muitas regiões do mundo. Até 1995, essa

situação recebeu atenção limitada como problema de saúde pública. Em 1996, a OMS documentou, nos países em desenvolvimento, incidência de taxas de SRC que variavam de 0,4 a 4,3 por 1.000 nascimentos vivos (taxas maiores do que nos países desenvolvidos no período pré-vacina). A soropidemiologia de 45 países em desenvolvimento mostrou um amplo grau de suscetibilidade. Em 12 países, mais de 25% das mulheres eram soronegativas, em 20 países, 10%–24% o eram e, em 13 países, menos de 10% eram soronegativas. Estes estudos documentaram o risco para a SRC. Mundialmente, estima-se que mais que 100 mil crianças nascem, a cada ano, com SRC (ROBERTSON *et al.*, 2003).

1.5 A SITUAÇÃO DA RUBÉOLA NAS AMÉRICAS E NO MUNDO

Dados do sistema de vigilância regional da OPAS documentaram uma ampla circulação do vírus da rubéola em vários países da América. Em resposta a essa incidência endêmica e em razão do potencial para uma grande epidemia na região, o Grupo Técnico Assessor em Doenças Preveníveis por Vacinas da OPAS recomendou, em 1997, uma iniciativa regional para fortalecer a prevenção da rubéola e da SRC (CASTILLO-SOLORZANO *et al.*, 2003). Dados gerados pelo sistema de vigilância estimou 20 mil nascidos vivos com SRC por ano, mesmo na ausência de epidemias. As principais recomendações dessa iniciativa foram: (a) vacinação de rotina para a rubéola nos programas de vacinação de crianças; (b) vacinação de mulheres em idade fértil; (c) desenvolvimento de estratégias específicas de vacinação para acelerar o controle da rubéola e prevenir a SRC; (d) apoio aos países no desenvolvimento de sistemas integrados de vigilância para o sarampo e a rubéola; (e) implementação de um sistema de vigilância para rubéola e SRC; e (f) implantação de técnica para isolamento do vírus.

Em 1992, o Brasil iniciou a introdução da vacina tríplice viral no esquema básico de imunização. Entretanto, essa introdução foi gradual nos diversos estados, e somente em 1997-2000 a vacina começou a ser amplamente usada. Em 1993, houve 2.287 casos relatados de rubéola. Em 1997, o número de casos aumentou para 32.825 e, em 1998, declinou para 6.794 casos (Figura 11). Até 1997, a maior incidência foi entre crianças menores de 15 anos; em 1999, em pessoas com 15-29 anos. O Brasil está incluído entre os países com incidência de 10 mil a 20 mil casos/ano de rubéola, com 0,01 caso/1.000 nascimentos de SRC. Entretanto, observa-se grande discrepância entre as regiões brasileiras: assim, a taxa de incidência da SRC no Acre foi de 0,6 caso/1.000 nascimentos no ano 2000 (60 vezes maior). Na implementação das estratégias para erradicação do sarampo, foi estabelecido um sistema de vigilância para febre e exantema nas Américas. O soro de um caso suspeito era testado inicialmente para anticorpos IgM para o sarampo e, se negativo, a amostra era testada para anticorpos IgM para rubéola. Esse sistema demonstrou claramente a redução e a interrupção da circulação do vírus do sarampo; entretanto, significativa proporção de casos foi relatada como rubéola. No Brasil, entre 1993 e 1996, o diagnóstico de rubéola foi confirmado em cerca de 50% dos pacientes em que o sarampo foi descartado (CASTILLO-SOLORZANO *et al.*, 2003).

Em 1996, a rubéola pós-natal e a SRC foram incluídas pelo Ministério da Saúde na lista de doenças de notificação compulsória. Entre 1997 e 2000, 132 casos de SRC foram confirmados. Após o surto de rubéola que ocorreu em 1997, com uma alta incidência entre adultos jovens, foram relatados 38 e 78 casos de SRC em 1999 e 2000, respectivamente. Para alcançar o objetivo de prevenção acelerada da SRC, foi realizada, em 2001, uma campanha nacional em que mais de 28 milhões de mulheres em idade fértil foram vacinadas com a vacina dupla viral (sarampo e rubéola).

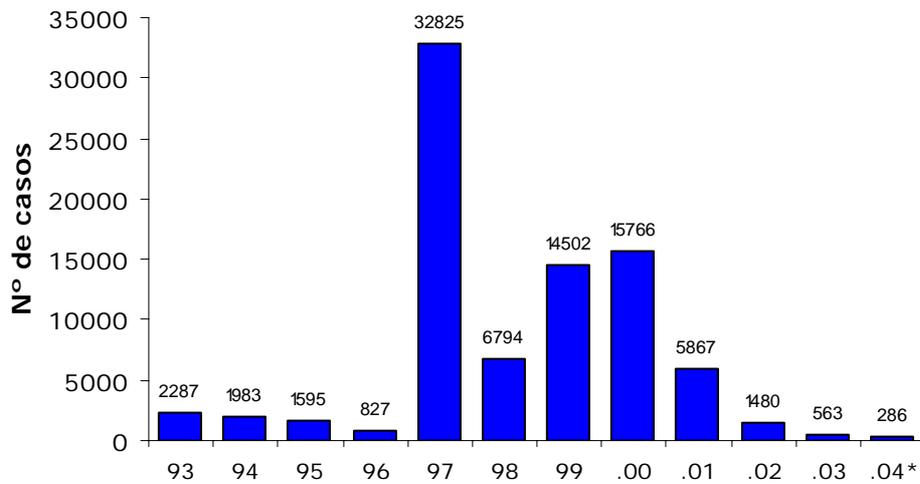


Figura 11 - Casos confirmados de rubéola, Brasil, 1993-2004

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS/ Brasil.

*Dados preliminares.

Em 2003, o Comitê Executivo da OPAS, nos debates da 132ª sessão, solicitou aos estados membros que elaborassem planos nacionais de ações orientadas para eliminar a rubéola e a SRC do território americano até o ano de 2010 (BRASIL, 2001a; CASTILLO-SOLORZANO, 2003; ANDRUS & PERIAGO, 2004).

A prevenção da SRC também constitui, atualmente, um desafio para todos os países do mundo (CUTTS & VYNNYCKY, 1999) (Tabela 2). Na Europa, ela permanece como um importante problema de saúde pública. Recentes declínios nas coberturas vacinais de rotina, grupos suscetíveis em idades maiores e migração de populações são os principais fatores responsáveis.

Tabela 2 - Taxa de incidência estimada da SRC* por 100.000 nascidos vivos e número de casos de SRC por região da OMS

| <i>Regiões da OMS</i> | <i>Taxa de incidência de SRC por 100.000 nascidos vivos</i> | <i>Nº de casos de SRC</i> |
|------------------------------|---|---------------------------|
| <i>África</i> | 104 | 22.471 |
| <i>Américas</i> | | |
| <i>Ilhas</i> | 171 | |
| <i>Continente</i> | 175 | |
| <i>Total</i> | | 15.994 |
| <i>Leste do Mediterrâneo</i> | 77 | 12.080 |
| <i>Sudeste da Ásia</i> | 136 | 46.621 |
| <i>Oeste do Pacífico</i> | 173 | 12.634 |
| <i>Global total</i> | | 109.800 |

Fonte: Cutts & Vynnycky, 1999.

*SRC - Síndrome da Rubéola Congênita

A região europeia estabeleceu como meta para a prevenção da SRC a ocorrência de <1 caso da SRC/100.000 nascimentos vivos até 2010. O plano inclui estratégias que se destinam a aumentar a cobertura com a vacina tríplice viral nas crianças e implementar medidas específicas para o controle, ou seja, melhorar a vacinação de mulheres suscetíveis em idade reprodutiva e introduzir adequada vigilância nacional (CROWCROFT & PEBODY, 2004; SPIKA *et al.*, 2004).

Uma experiência de grande sucesso ocorreu na Escandinávia, principalmente na Suécia e Finlândia. Nesses países, um regime de duas doses de vacina para a rubéola foi adotado em 1982, e tanto esta doença como a SRC desapareceram. Sucessivas coortes têm sido imunizadas, a imunidade tem atingido altos níveis e uma vigilância contínua tem sido conduzida para monitorar a incidência da doença. Na Europa, as taxas de imunização em

vários países é subótima, e a SRC continua a ocorrer. A situação da Ásia e da África é ainda problemática (WHO, 2000) (Figura 12).

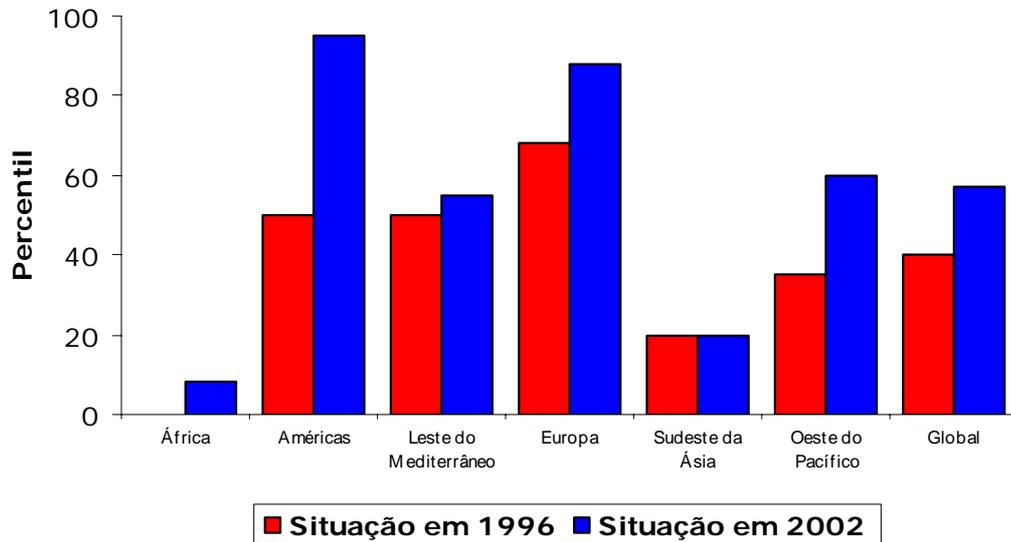


Figura 12 - Percentual de países/territórios, por região da Organização Mundial de Saúde e global, com vacina da rubéola no sistema nacional de imunização, 1996 vs. 2002

Fonte: WHO, 2000.

Na América Latina e Caribe, sob a coordenação da OPAS, os países têm aderido à estratégia de eliminação e controle. Se a erradicação do sarampo ocorrer no Hemisfério Oeste, não existe razão para que a rubéola não possa ser erradicada (Figura 13).

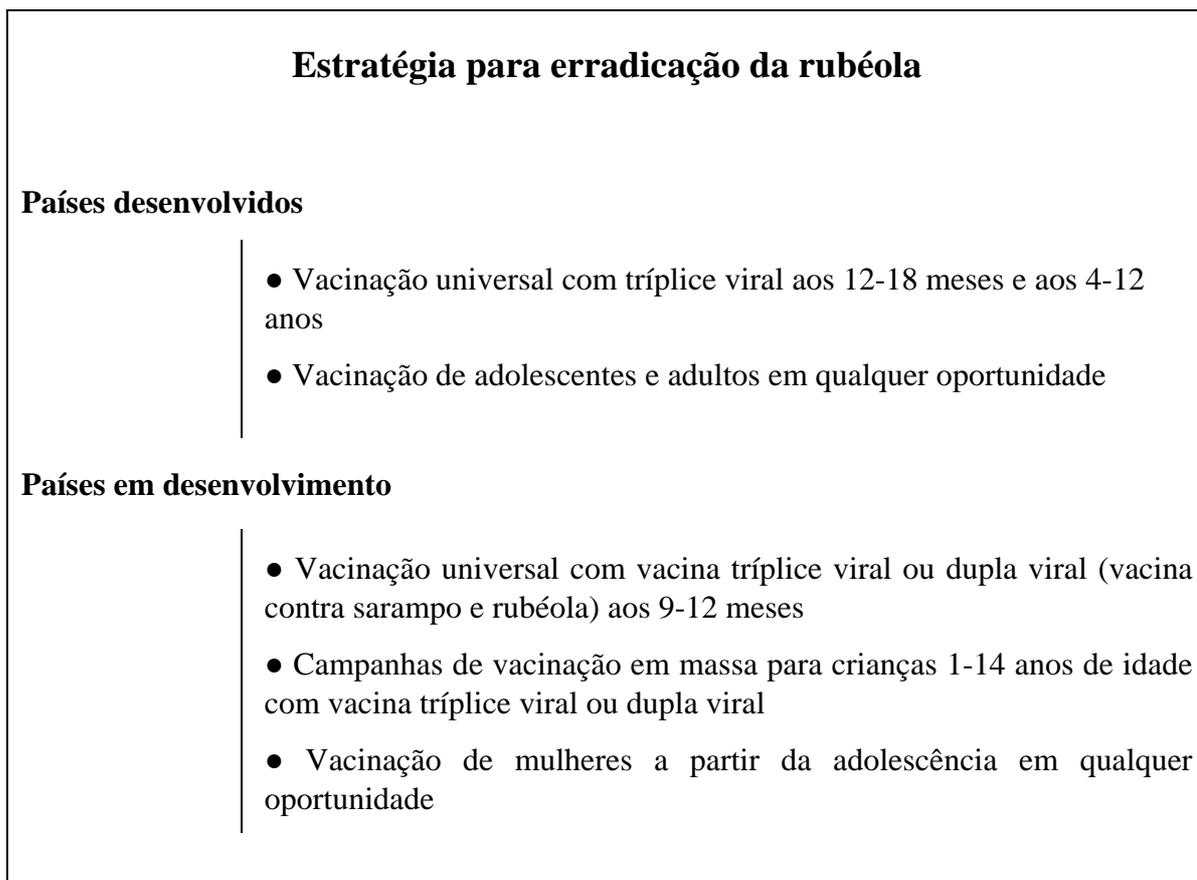


Figura 13 - Estratégia recomendada pela OPAS para erradicação da SRC

Fonte: Plotkin, 2001.

1.6 CAXUMBA: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

A caxumba é uma doença viral aguda, e o sintoma mais comum é edema doloroso das glândulas parótidas. Na infância, a doença geralmente é leve e, em cerca de 30% dos casos, as infecções são assintomáticas. As manifestações sistêmicas podem comprometer gônadas, pâncreas e o sistema nervoso central, podendo cerca de 10% dos pacientes desenvolver meningite asséptica. Em países sem programa de vacinação para a caxumba, a média de incidência é de 100 casos para 100.000 habitantes, com picos epidêmicos em intervalos de 2 a 3 anos, no máximo a cada 7 anos, de acordo com a população suscetível. Os programas de imunização contra a caxumba reduziram o número de casos relatados e influenciaram o desvio da faixa etária de apresentação da doença, de 5 a 9 anos para 10 a 19 anos. A

prevalência da caxumba é avaliada através de evidências sorológicas. Dados relacionados à pré e pós-vacinação auxiliam na definição das estratégias nos programas de vacinação. A caxumba ainda é endêmica, e um número crescente de casos e surtos têm ocorrido nos últimos anos em várias regiões do mundo (VISSER *et al.*, 1998).

1.7 POLÍTICA DE VACINAÇÃO CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA NO BRASIL

A política de imunização no Brasil, até 1996, seguiu a recomendação do EPI/WHO para países em desenvolvimento, que incluía uma dose da vacina monovalente contra o sarampo aos 9 meses de idade. Em adição, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) recomendava uma segunda dose desta vacina aos 15 meses de idade.

Em 1992, foi realizada no Brasil uma campanha de vacinação em massa para o sarampo; essa campanha nacional atingiu cobertura de 96% para crianças entre 9 meses e 14 anos de idade. Em 1997, foi realizada outra campanha de vacinação em massa, com a vacina tríplice viral, com a finalidade de diminuir o número de crianças suscetíveis. Foram administradas 6,8 milhões de doses da vacina tríplice viral em crianças com idade entre 1 e 10 anos. Após essa campanha, a vacina foi introduzida no calendário vacinal aos 15 meses como complemento à dose de vacina para o sarampo, administrada aos 9 meses. Em 2003, o Programa Nacional de Imunizações suspendeu a vacina do sarampo aos 9 meses, a qual foi substituída pela vacina tríplice viral aos 12 meses de idade. A partir de abril de 2004, introduziu-se a segunda dose de vacina tríplice viral aos 4-6 anos de idade (Tabela 3).

Tabela 3 - Campanhas de vacinação e evolução dos calendários vacinais para o sarampo, rubéola e caxumba no Brasil 1970-2005.

| <i>Período</i> | <i>Esquema</i> |
|------------------|--|
| <i>1973-1985</i> | 1ª dose vacina monovalente contra o sarampo aos 6 meses e 2ª dose aos 12 meses |
| <i>1986-1996</i> | Dose única de vacina monovalente contra sarampo aos 9 meses Em 1992, campanha de vacinação em massa contra o sarampo (9 meses-14 anos) |
| <i>1997-2000</i> | Dose de vacina monovalente contra sarampo aos 9 meses; após a campanha de vacinação com vacina tríplice viral realizada no 2º semestre de 1997, introduziu-se a vacina tríplice viral aos 15 meses |
| <i>2003</i> | Suspensa vacina monovalente contra sarampo aos 9 meses, substituída por vacina tríplice viral aos 12 meses |

===== 2 JUSTIFICATIVA =====

2 JUSTIFICATIVA

- Estudos da prevalência de anticorpos contra o sarampo, a caxumba e a rubéola numa população são de interesse não somente para medir objetivamente a proporção da população que é imune, mas também para fornecer dados que dêem suporte às estratégias específicas e orientem a designação de recursos no controle dessas três doenças, especialmente para a erradicação do sarampo.
- A presença de anticorpos detectáveis, como os medidos pelas técnicas sorológicas adequadas, tem sido considerada o indicador de que o indivíduo está protegido da infecção clínica do sarampo, da rubéola e da caxumba.
- Existem vacinas tríplices virais de constituição e procedências diferentes, que podem diferir quanto às taxas de eventos adversos e imunogenicidade. A disponibilidade de vacinas bem toleradas e eficazes é um pré-requisito fundamental em qualquer programa extensivo de imunização na infância.
- Na revisão da literatura, não foram encontrados estudos comparativos entre as três vacinas amplamente utilizadas e, em nível mundial, existem poucas publicações sobre a imunogenicidade relacionada a uma dessas vacinas.



3 OBJETIVOS



3 OBJETIVOS

O presente estudo tem os seguintes objetivos:

- Avaliar a soroprevalência para sarampo, caxumba e rubéola em escolares do grupo etário de 6 a 12 anos antes da administração de três diferentes vacinas tríplices virais;
- Avaliar e comparar, após a administração, a soroprevalência específica determinada pelas cepas que constituem as vacinas utilizadas.



4 MÉTODOS



4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado duplo cego.

Fator em estudo: três tipos de vacinas tríplices virais.

Desfecho clínico: soroprevalência de escolares antes da administração das vacinas. Soroconversão específica determinada pelas cepas que constituem as três vacinas tríplices virais.

4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A população foi constituída de escolares na faixa etária entre 6 e 12 anos de idade, de escolas públicas e privadas dos municípios de Porto Alegre e Santa Maria/RS.

Para estabelecer a participação de cada município na formação da amostra, somou-se a população total de ambos e calculou-se a proporção, encontrando-se uma representação de 85,2 % para Porto Alegre e de 14,8% para Santa Maria.

Os estudantes que participaram foram selecionados mediante sorteio a partir da listagem das escolas públicas e privadas dos municípios de interesse, fornecida pela Secretaria Estadual de Educação do Rio Grande do Sul, com informação do número de alunos matriculados no primeiro grau. O sorteio foi realizado até esgotar o número de escolares definidos para o estudo. Para Porto Alegre, foram sorteadas 47 escolas e, para Santa Maria, 23 (Anexo A). O MS apoiou o estudo, interessado particularmente em avaliar os eventos adversos e a imunogenicidade relacionados com as vacinas utilizadas. O projeto envolveu a

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), as Secretarias da Saúde e Educação do Estado do Rio Grande do Sul e as Secretarias Municipais de Saúde e Educação de Porto Alegre e Santa Maria. Do grupo sorteado, obteve-se o consentimento dos pais (Anexo B) e aplicou-se um questionário (Anexo C) para coletar informações individuais dos alunos (idade, sexo, antecedentes vacinais, doenças anteriores, renda familiar, etc). A partir da análise desse instrumento, determinou-se o grupo a ser vacinado.

O estudo incluiu 10.142 estudantes, entre vacinados e grupo controle, no período de 26 a 30 de agosto de 1996 em Porto Alegre e de 9 a 12 de setembro de 1996 no município de Santa Maria.

O grupo de vacinados esteve assim distribuído: 2.226 alunos (21,9%) receberam a vacina A, 2.216 alunos (21,8%) receberam a vacina B e 2.179 (21,5%) receberam a vacina C. O grupo controle incluiu 3.521 alunos não vacinados, correspondendo a 34,8% do total (Tabela 4). O grupo controle também foi selecionado observando-se as mesmas variáveis (sexo e idade), que se mostraram homogêneas nos dois grupos, garantindo a uniformidade da amostra.

Tabela 4 - Distribuição dos escolares por tipo de vacina e grupo controle

| | <i>Vacina</i> | | | | <i>Grupo controle</i> | <i>Total geral</i> |
|----------|---------------|----------|----------|--------------|-----------------------|--------------------|
| | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>Total</i> | | |
| <i>n</i> | 2.226 | 2.216 | 2.179 | 6.621 | 3.521 | 10.142 |
| <i>%</i> | 21,9 | 21,8 | 21,5 | 65,2 | 34,8 | 100,0 |

A faixa etária dos grupos variou de 6 a 12 anos, mantendo-se homogênea sua distribuição nos grupos de vacinados e no controle: 49,3% (5.005 escolares) pertenciam ao

sexo masculino, 50,4% (5.108 escolares) ao sexo feminino; em 0,3% (29 escolares), esta informação não se encontra disponível (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Distribuição dos escolares por sexo

| <i>Sexo</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
|------------------|----------|----------|
| <i>Masculino</i> | 5.005 | 49,3 |
| <i>Feminino</i> | 5.108 | 50,4 |
| <i>Ignorado</i> | 29 | 0,3 |
| <i>Total</i> | 10.142 | 100,0 |

Tabela 6 - Distribuição das amostras por idade, tipo de vacina e grupo controle

| <i>Idade (anos)</i> | <i>Vacina</i> | | | | | | <i>Grupo controle</i> | | <i>Total n</i> |
|-------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------------------|----------|--------------------|
| | <i>A</i> | | <i>B</i> | | <i>C</i> | | <i>n</i> | <i>%</i> | |
| | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | | | <i>n</i> |
| 6 | 98 | 4,4 | 107 | 4,8 | 90 | 4,1 | 196 | 5,6 | 491 |
| 7 | 442 | 19,9 | 430 | 19,4 | 441 | 20,2 | 566 | 16,1 | 1.879 |
| 8 | 437 | 19,6 | 473 | 21,8 | 455 | 20,9 | 666 | 19,9 | 2.031 |
| 9 | 471 | 21,2 | 436 | 19,7 | 424 | 19,5 | 596 | 16,9 | 1.927 |
| 10 | 442 | 19,9 | 449 | 20,3 | 430 | 19,7 | 627 | 17,8 | 1.948 |
| 11 | 309 | 13,9 | 296 | 12,9 | 313 | 14,4 | 614 | 17,4 | 1.522 |
| 12 | 27 | 1,7 | 35 | 1,6 | 26 | 1,2 | 256 | 7,3 | 344 |
| <i>Total</i> | 2.226 | 100,0 | 2.216 | 100,0 | 2.179 | 100,0 | 3.521 | 100,0 | 10.142 |

Entre todas as escolas sorteadas, foram escolhidas aleatoriamente oito escolas públicas e privadas, sendo cinco em Porto Alegre e três em Santa Maria, para participarem do estudo de soroprevalência. Foram obtidas 692 amostras de sangue antes da aplicação da vacina (S1) e realizadas 636 coletas após a vacinação (S2). A coleta da primeira amostra antecedeu a aplicação da vacina tríplice viral, e a segunda coleta foi feita entre o 21° e o 30° dias após a primeira coleta.

As potenciais reações adversas dessas três vacinas tríplices foram publicadas no *Pan American Journal of Public Health* (Santos *et al.*, 2002) (Anexo D).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas crianças de 6 a 12 anos de idade de ambos os sexos, estudantes das escolas sorteadas nos municípios de Porto Alegre e Santa Maria que não haviam recebido, anteriormente, vacina tríplice viral.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os escolares que apresentavam alguma contra-indicação para aplicação da vacina tríplice viral, quais sejam: presença de imunodeficiência congênita ou adquirida; presença de neoplasia maligna; tratamento com corticóides em dose alta (equivalente a prednisona na dose de 2 mg/kg/dia para crianças, durante uma semana ou mais) ou com outras terapias imunodepressoras, como quimioterapia antineoplásica, radioterapia, etc.; antecedente de reação anafilática por neomicina ou após ingestão de ovo de galinha, entendendo-se por reação anafilática o aparecimento de manifestações como urticária generalizada, dificuldade respiratória, edema de glote, hipotensão ou choque até uma hora após o estímulo com alérgeno; gravidez; uso de imunoglobulina humana normal, sangue total ou plasma nos 3 meses anteriores; doenças febris agudas moderadas e severas.

4.5 VACINAS UTILIZADAS

A vacina tríplice viral, liofilizada, é uma combinação de vírus vivos atenuados contra sarampo, caxumba e rubéola. As vacinas utilizadas neste estudo (Tabela 7) são provenientes de três laboratórios produtores e apresentam as seguintes constituições: vacina A - formada pelas cepas Edmonston-Zagreb (sarampo), Leningrad-Zagreb (caxumba) e Wistar RA 27/3 (rubéola); vacina B - formada pelas cepas Moraten (sarampo), Jeryl-Lynn (caxumba) e Wistar RA 27/3 (rubéola); vacina C - formada pelas cepas Schwarz (sarampo), Urabe AM-9 (caxumba) e Wistar RA 27/3 (rubéola).

Tabela 7 - Vacinas utilizadas no estudo de imunogenicidade de três vacinas tríplices virais, Rio Grande do Sul, Brasil, 1996

| <i>Código da vacina</i> | <i>Vacina/fabricante</i> | <i>Cepas</i> | <i>Doses</i> | <i>Outros constituintes</i> |
|-------------------------|---|--|--|---|
| A | Tresivac [®] / Serum Institute of India | Edmonston-Zagreb Leningrad-Zagreb Wistar RA 27/3 | 1.000 TCID ₅₀ 5.000 TCID ₅₀ 1.000 TCID ₅₀ | Não descrito pelo fabricante |
| B | M-M-R II [®] / Merck Sharp & Dohme | Moraten Jeryl Lynn Wistar RA 27/3 | 1.000 TCID ₅₀ 5.000 TCID ₅₀ 1.000 TCID ₅₀ | Sorbitol, gelatina hidrolizada e traços de neomicina |
| C | Trimovax [®] / Institute Pasteur Merieux | Schwarz Urabe AM-9 Wistar RA 27/3 | 1.000 TCID ₅₀ 5.000 TCID ₅₀ 1.000 TCID ₅₀ | Traços de neomicina, gelatina hidrolizada e traços de vermelho fenol |

TCID₅₀: dose infectante para 50% de cultura de tecidos.

As cepas contra o sarampo são a Edmonston-Zagreb, a Moraten e a Schwarz. A Edmonston foi desenvolvida inicialmente nos Estados Unidos e liberada para uso em 1963. A Moraten é derivada da cepa Edmonston com 40 passagens adicionais em células de embrião de galinha, enquanto a Schwarz é submetida a 85 passagens adicionais. A cepa Edmonston-Zagreb foi derivada de passagem do vírus em células diplóides humanas.

A cepa contra a rubéola, Wistar RA 27/3, é cultivada em células diplóides humanas.

As cepas vacinais contra caxumba utilizadas foram a Jeryl-Lynn, a Urabe AM-9 e a Leningrad-Zagreb. A Jeryl-Lynn é atenuada através de passagens em ovos embrionados de galinha e cultura celular de embrião de galinha. A Urabe AM-9 é atenuada através de passagens em cavidade amniótica de embrião de galinha, e a Leningrad-Zagreb foi desenvolvida através de cultura e passagens em células de embrião de galinha.

A vacina A contém, por dose, no mínimo 1.000 TCID₅₀ (dose infectante para 50% de cultura de tecidos) de vírus atenuados Edmonston-Zagreb, no mínimo 5.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Leningrad-Zagreb e no mínimo 1.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Wistar RA 27/3.

A vacina B contém, por dose, no mínimo 1.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Moraten, no mínimo 5.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Jeryl-Lynn, no mínimo 1.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Wistar RA 27/3, sorbitol, gelatina hidrolizada e traços de neomicina.

A vacina C contém, por dose, no mínimo 1.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Schwarz, no mínimo 5.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Urabe AM-9, no mínimo 1.000 TCID₅₀ de vírus atenuados Wistar RA 27/3 e traços de neomicina, gelatina hidrolizada e traços de vermelho fenol.

Cada dose das três vacinas corresponde a 0,5 ml e foi aplicada na região superior do músculo deltóide, por via subcutânea.

4.6 TESTES SOROLÓGICOS

Nos grupos vacinados foram coletadas amostras de soro (S1 e S2) que, após chegarem ao Laboratório Central do Rio Grande do Sul (LACEN/RS), setor de Virologia, foram aliquotadas, cada uma em dois frascos, e armazenadas a -20°C e -80°C. No LACEN/RS, foi realizada a pesquisa de IgG para sarampo, rubéola e caxumba, pela técnica de enzima-imunoensaio (ELISA), com utilização de kits comerciais: *Enzygnost*[®] *Behring*,

Marburg/Germany para sarampo e caxumba e *Rubenostika*[®] *Organon Teknica, Holland* para rubéola. A técnica de inibição da hemaglutinação (HI) para rubéola e o teste de neutralização em placa (PRTN) para sarampo e caxumba foram realizados no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/FIOCRUZ.

Segundo as especificações do Laboratório Behring, as amostras foram consideradas positivas para sarampo e caxumba, pela técnica de ELISA, quando o $\Delta E > 0,20$ (extinção do antígeno subtraído da extinção do antígeno controle); quando o $\Delta E < 0,10$, o resultado da prova foi considerado negativo e quando o ΔE se situa entre 0,10 e 0,20, a amostra foi analisada novamente e, persistindo o resultado, esse foi considerado limítrofe ou *borderline*. Nos casos em que houve discordância entre as duas análises, foi realizada uma terceira, e o resultado expedido foi aquele concordante em pelo menos duas análises. Foram consideradas positivas para rubéola as amostras que, testadas pelo kit da Organon, apresentaram leitura de absorbância $>$ valor do *cutoff*, e foram consideradas negativas as que apresentaram absorbância $<$ valor do *cutoff*; e foram consideradas limítrofes ou *borderline* as amostras com valores de absorbância (10% do valor da leitura) acima e abaixo do valor do *cutoff*. Também nos resultados discordantes foi realizada uma terceira ou mais análises, casos em que o resultado expedido foi aquele concordante em pelo menos duas análises.

As amostras da primeira e da segunda coleta com resultados negativos e limítrofes para sarampo e caxumba (guardadas a -80°C) foram posteriormente tituladas pela técnica PRTN, e as para rubéola, pela técnica HI. Os algoritmos do processo laboratorial podem ser observados nas Figuras 14 e 15.

Os parâmetros utilizados nas determinações dos resultados de sarampo e caxumba pela PRTN, que representa o número de anticorpos necessários para considerar-se um indivíduo imunizado, foram de 122 UI/mL e 231 UI/mL, respectivamente. A dosagem de anticorpos

totais pela técnica de HI considerou positivas, para rubéola, as amostras com título de 1:16 ou mais.

A soroconversão para sarampo, caxumba e rubéola foi considerada positiva quando, analisadas por ELISA, as amostras S1 e S2 apresentaram, respectivamente, resultado negativo e positivo.

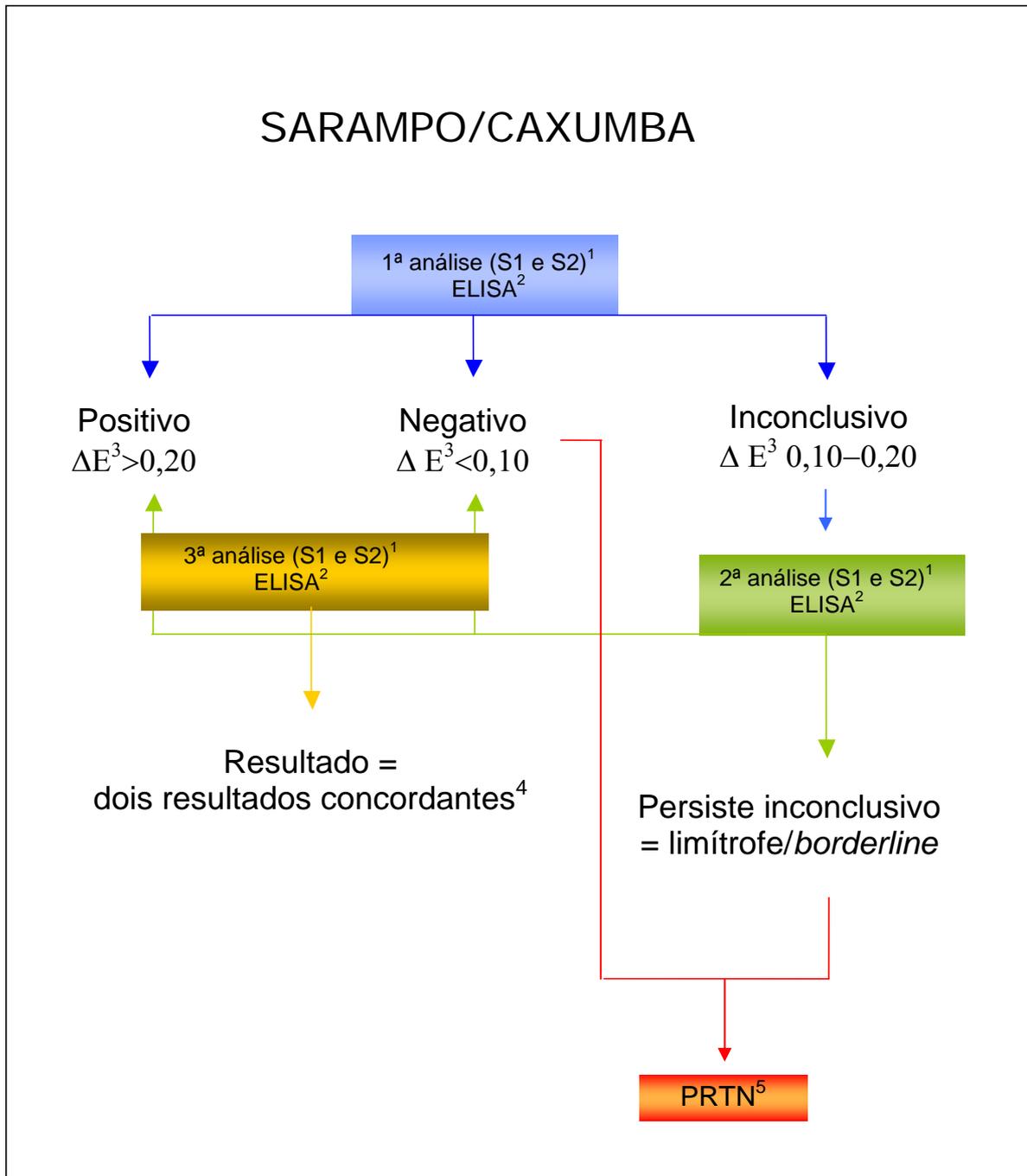


Figura 14 – Algoritmo do processo laboratorial – sarampo e caxumba

¹S1 e S2=amostras de soro coletadas antes e após a aplicação das vacinas, respectivamente; ²ELISA=técnica de enzimaímunensaio (LACEN/RS); ³Δ E=extinção do antígeno – extinção do antígeno controle; ⁴Em caso de discordância entre as duas análises, foi realizada uma terceira, e o resultado expedido foi aquele concordante em pelo menos duas análises; ⁵PRTN=Técnica de neutralização em placa para sarampo e caxumba nas amostras negativas ou limítrofes de S1 e S2 (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/RJ).

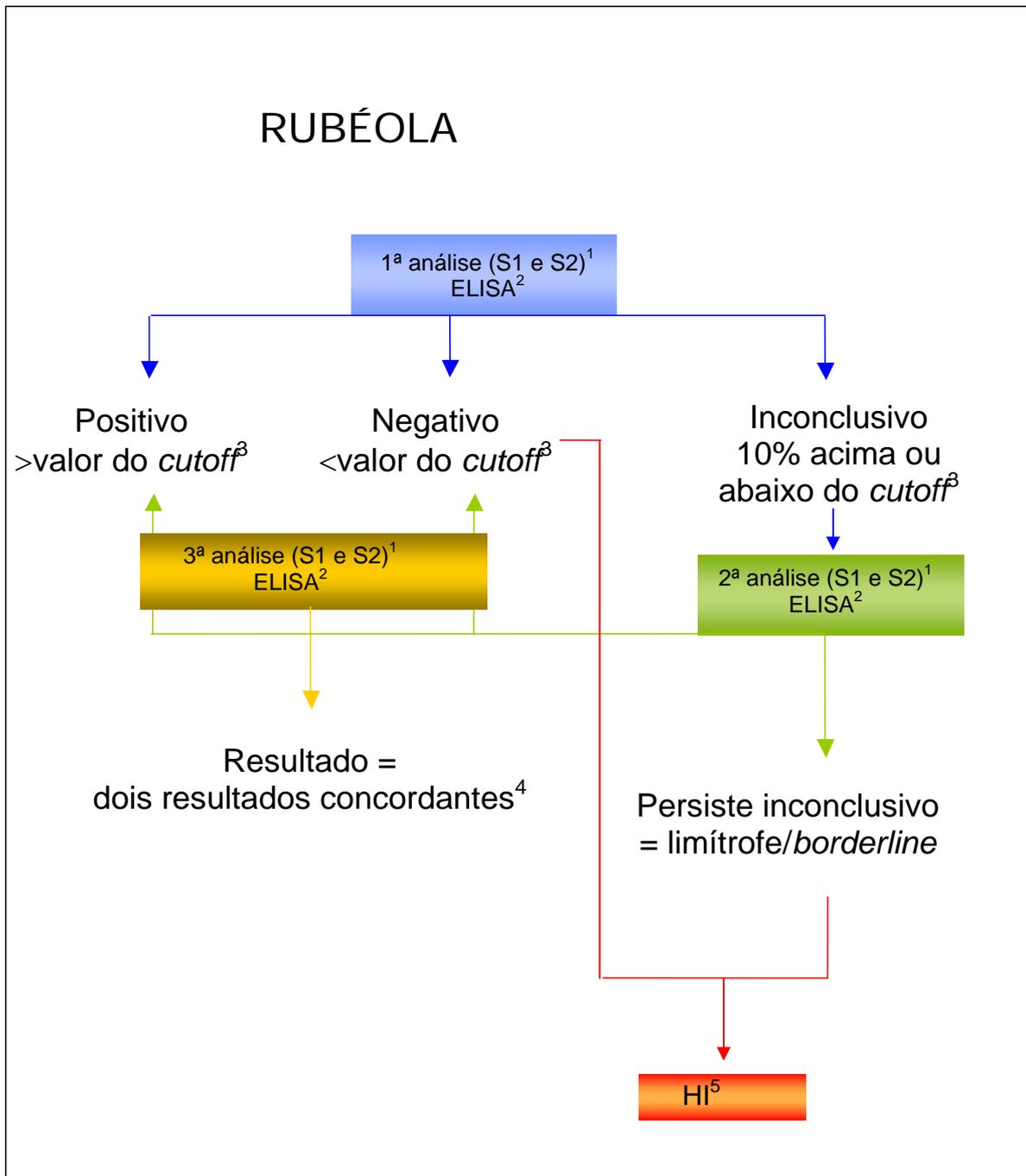


Figura 15 - Algoritmo do processo laboratorial – rubéola

¹S1 e S2=amostras de soro coletadas antes e após a aplicação das vacinas, respectivamente; ²ELISA=técnica de enzimaímunensaio (LACEN/RS); ³Resultado pela leitura de absorbância: > que valor de *cutoff*=positivo, < que valor de *cutoff*=negativo, 10% acima ou abaixo do valor de *cutoff* o resultado é inconclusivo=limítrofe ou *borderline*; ⁴Em caso de discordância entre as duas análises, foi realizada uma terceira, e o resultado expedido foi aquele concordante em pelo menos duas análises; ⁵HI=Técnica de inibição da hemaglutinação para rubéola nas amostras negativas ou limítrofes (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ/RJ).

4.7 LOGÍSTICA

Para o desenvolvimento do trabalho de campo foram realizadas reuniões com os pais, professores e profissionais das unidades de saúde de referência. Nesses encontros foram apresentados o desenho do estudo e as atividades a serem realizadas. Os pesquisadores aplicaram um treinamento de 40 horas para o pessoal selecionado; cada equipe executora foi constituída por coordenador (uma enfermeira), vacinadores e coletadores (auxiliares de enfermagem), suporte administrativo e motorista. Eles trabalharam em Porto Alegre, no período de 26 a 30 de agosto de 1996, e em Santa Maria, no período de 9 a 12 de setembro do mesmo ano. A monitorização dos sinais e sintomas foi realizada pelo grupo de enfermeiras que visitaram as escolas e registraram em formulário próprio os eventos clínicos observados nos grupos controle e vacinados. Visitas domiciliares e hospitalares foram realizadas para complementar os dados coletados nas escolas. Cada evento adverso estava definido no Manual de Campo, que foi a base do treinamento das enfermeiras. O grupo de enfermeiras reunia-se semanalmente com os pesquisadores para discutir e registrar as informações e resolver os problemas administrativos. De um sub-grupo de 636 crianças selecionadas de oito escolas públicas e privadas foram coletadas amostras pareadas de sangue antes e 21 a 30 dias após a administração da vacina (Anexo E).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e comparados por análise de variância (ANOVA) com localização de diferenças pelo teste de Tukey. Os dados categóricos foram descritos por frequências e percentuais e comparados pelo teste de qui-quadrado. A avaliação da progressão das proporções estratificadas por faixa etária e sexo teve

sua significância determinada pelo teste de qui-quadrado de tendência linear. Adicionalmente, foram calculados intervalos de confiança de 95% para as proporções baseados na distribuição binomial. O nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas SPSS versão 12 para Windows e PEPI 4.0.

4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo desta pesquisa foi submetido às Comissões Científicas e de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade Federal de Santa Maria e aprovado para execução (número 96/043) (Anexo F).

Os pais ou responsáveis pelos escolares receberam informações (Anexo G) e esclarecimentos sobre as vacinas utilizadas e eventuais riscos de reações adversas, tendo cada um assinado o Termo de Consentimento (Anexo C), permitindo a participação do seu filho no estudo.

===== 5 RESULTADOS =====

5 RESULTADOS

5.1 SOROPREVALÊNCIA ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS

Um total de 692 amostras de sangue foram obtidas dos escolares (6 a 12 anos) e testadas para a prevalência de anticorpos contra o sarampo, caxumba e rubéola, antes da administração das vacinas. As Tabelas 8, 10 e 12 mostram as prevalências de anticorpos totais estratificados por idade e as Tabelas 9, 11 e 13 mostram as prevalências de anticorpos estratificados por idade e sexo antes da vacinação.

5.1.1 Sarampo

Entre as amostras, 79,2% (IC95%: 76,0 a 82,2), 7,8% e 13,0% foram, respectivamente, positivas, limítrofes e negativas para anticorpos contra o sarampo (Tabela 8).

Tabela 8 - Prevalência de anticorpos contra sarampo estratificados por idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

| <i>Idade/anos</i> | <i>n</i> | <i>Negativo</i> | | <i>Limítrofe</i> | | <i>Positivo</i> | | | <i>Tendência linear</i> |
|-------------------|----------|-----------------|----------|------------------|----------|-----------------|----------|--------------|-------------------------|
| | | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>IC95%</i> | |
| 7 | 164 | 20 | 12,2 | 12 | 7,3 | 132 | 80,5 | 73,6 a 86,3 | |
| 8 | 142 | 8 | 5,6 | 10 | 7,0 | 124 | 87,3 | 80,7 a 92,3 | |
| 9 | 126 | 20 | 15,9 | 5 | 4,0 | 101 | 80,2 | 72,1 a 86,7 | |
| 10 | 150 | 29 | 19,3 | 21 | 14,0 | 100 | 66,7 | 58,5 a 74,1 | |
| 11 e 12 | 110 | 13 | 11,8 | 6 | 5,5 | 91 | 82,7 | 74,3 a 89,3 | |
| <i>Total</i> | 692 | 90 | 13,0 | 54 | 7,8 | 548 | 79,2 | 76,0 a 82,2 | 0,08 |

Os dados são apresentados como n e percentuais com intervalos de confiança de 95% (IC95%) baseados na distribuição binomial e valor P para a tendência linear.

Não foi encontrada associação significativa entre soropositividade e sexo ($P=0,60$); quando realizada a estratificação por idade, não se observou tendência linear nas proporções de positividade ($P= 0,08$), o que demonstra que não há evidência de crescimento positivo em relação às idades. Também não foi observada tendência linear nas proporções de soropositividade para o sarampo quando as idades foram estratificadas pelos sexos: masculino ($P=0,37$) e feminino ($P=0,08$) (Tabela 9, Figura 16).

Tabela 9 - Prevalência de anticorpos contra sarampo estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

| <i>Sexo/idade, anos</i> | <i>Negativo</i> | | | <i>Limítrofe</i> | | <i>Positivo</i> | | | <i>Tendência linear</i> |
|-------------------------|-----------------|----------|----------|------------------|----------|-----------------|----------|--------------|-------------------------|
| | <i>n</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>IC95%</i> | |
| <i>Meninos</i> | | | | | | | | | |
| 7 | 93 | 10 | 10,8 | 10 | 10,8 | 73 | 78,5 | 68,8 a 86,3 | |
| 8 | 68 | 5 | 7,4 | 7 | 10,3 | 56 | 82,4 | 71,2 a 90,5 | |
| 9 | 68 | 10 | 14,7 | 1 | 1,5 | 57 | 83,8 | 72,9 a 91,6 | |
| 10 | 63 | 15 | 23,8 | 7 | 11,1 | 41 | 65,1 | 52,0 a 76,7 | |
| 11 e 12 | 42 | 6 | 14,3 | 2 | 4,8 | 34 | 81,0 | 65,9 a 91,4 | |
| <i>Total</i> | 334 | 46 | 13,8 | 27 | 8,1 | 261 | 78,1 | 73,3 a 82,5 | 0,37 |
| <i>Meninas</i> | | | | | | | | | |
| 7 | 71 | 10 | 14,1 | 2 | 2,8 | 59 | 83,1 | 72,3 a 91,0 | |
| 8 | 73 | 3 | 4,1 | 3 | 4,1 | 67 | 91,8 | 83,0 a 96,9 | |
| 9 | 57 | 10 | 17,5 | 4 | 7,0 | 43 | 75,4 | 62,2 a 85,9 | |
| 10 | 86 | 14 | 16,3 | 14 | 16,3 | 58 | 67,4 | 56,5 a 77,2 | |
| 11 e 12 | 68 | 7 | 10,3 | 4 | 5,9 | 57 | 83,8 | 72,9 a 91,6 | |
| | 355 | 44 | 12,4 | 27 | 7,6 | 284 | 80,0 | 75,5 a 84,0 | 0,08 |

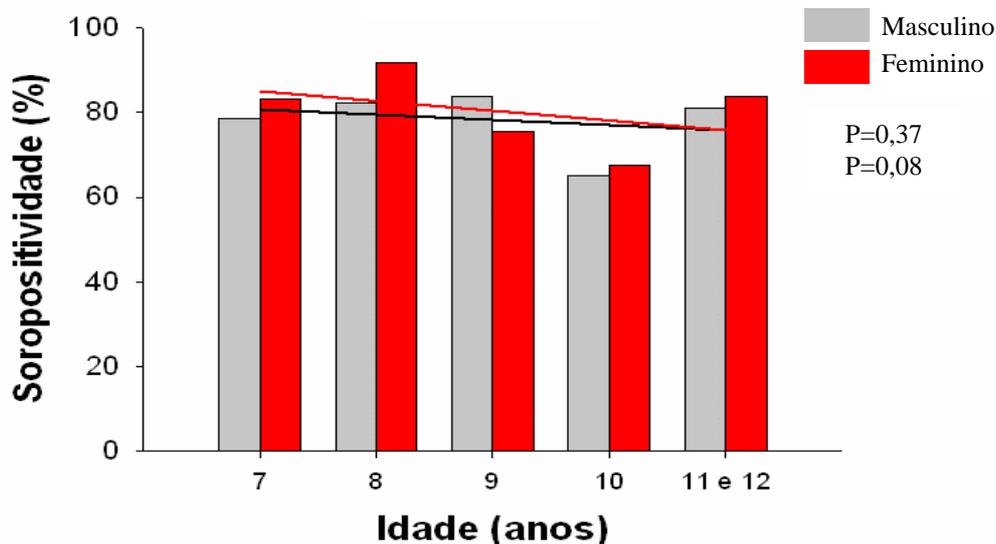


Figura 16 - Prevalência de anticorpos contra sarampo estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

5.1.2 Caxumba

Foram positivas, limítrofes e negativas, respectivamente, para anticorpos contra caxumba 69,4% (IC95%: 65,8 a 72,8), 3,5% e 27,2% das amostras (Tabela 10).

Tabela 10 - Prevalência de anticorpos contra caxumba estratificados por idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

| Idade, anos | n | Negativo | | Limítrofe | | Positivo | | | Tendência linear |
|--------------|------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|--------------------|------------------|
| | | f | % | f | % | f | % | IC95% | |
| 7 | 164 | 52 | 31,7 | 8 | 4,9 | 104 | 63,4 | 55,5 a 70,8 | |
| 8 | 142 | 43 | 30,3 | 3 | 2,1 | 96 | 67,6 | 59,2 a 75,2 | |
| 9 | 126 | 36 | 28,6 | 5 | 4,0 | 85 | 67,5 | 58,5 a 75,5 | |
| 10 | 150 | 31 | 20,7 | 6 | 4,0 | 113 | 75,3 | 67,6 a 82,0 | |
| 11 e 12 | 110 | 26 | 23,6 | 2 | 1,8 | 82 | 74,5 | 65,4 a 82,4 | |
| Total | 692 | 188 | 27,2 | 24 | 3,5 | 480 | 69,4 | 65,8 a 72,8 | 0,01 |

Os dados são apresentados como n e percentuais com intervalos de confiança de 95% (IC95%) baseados na distribuição binomial e valor P para a tendência linear.

Não se observou associação significativa entre soropositividade e sexo ($P=0,80$); quando foi feita estratificação por idade, verificou-se uma tendência linear positiva ($P=0,01$), demonstrando um crescimento de 3,1%/ano de idade. Entretanto, quando, além disso, realizou-se estratificação por sexo e idade, a análise evidenciou uma diferença significativa entre masculino ($P<0,01$) e feminino ($P=0,46$). Isso demonstra que os meninos apresentam um efeito de crescimento nas proporções de soropositividade de 5,1%/ano de idade, enquanto que nas meninas não há evidência de crescimento anual na proporção de soropositividade (Tabela 11, Figura 17).

Tabela 11 - Prevalência de anticorpos contra caxumba estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

| <i>Sexo/idade, anos</i> | <i>n</i> | <i>Negativo</i> | | <i>Limítrofe</i> | | <i>Positivo</i> | | | <i>Tendência linear</i> |
|-----------------------------|----------|-----------------|----------|------------------|----------|-----------------|----------|--------------|-----------------------------|
| | | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>IC95%</i> | |
| <i>Meninos</i> | | | | | | | | | |
| 7 | 93 | 32 | 34,4 | 5 | 5,4 | 56 | 60,2 | 49,5 a 70,2 | |
| 8 | 68 | 22 | 32,4 | 1 | 1,5 | 45 | 66,2 | 53,7 a 77,2 | |
| 9 | 68 | 18 | 26,5 | 2 | 2,9 | 48 | 70,6 | 58,3 a 81,0 | |
| 10 | 63 | 14 | 22,2 | 3 | 4,8 | 46 | 73,0 | 60,3 a 83,4 | |
| 11 e 12 | 42 | 7 | 16,7 | 0 | 0,0 | 35 | 83,3 | 68,6 a 93,0 | |
| <i>Total</i> | 334 | 93 | 27,8 | 11 | 3,3 | 230 | 68,9 | 63,6 a 73,8 | < 0,01 |
| <i>Meninas</i> | | | | | | | | | |
| 7 | 71 | 20 | 28,2 | 3 | 4,2 | 48 | 67,6 | 55,5 a 78,2 | |
| 8 | 73 | 20 | 27,4 | 2 | 2,7 | 51 | 69,9 | 58,0 a 80,1 | |
| 9 | 57 | 18 | 31,6 | 3 | 5,3 | 36 | 63,2 | 49,3 a 75,6 | |
| 10 | 86 | 16 | 18,6 | 3 | 3,5 | 67 | 77,9 | 67,7 a 86,1 | |
| 11 e 12 | 68 | 19 | 27,9 | 2 | 2,9 | 47 | 69,1 | 56,7 a 79,8 | |
| <i>Total</i> | 355 | 93 | 26,2 | 13 | 3,7 | 249 | 70,1 | 65,1 a 74,9 | 0,46 |

Os dados são apresentados como n e percentuais com intervalos de confiança de 95% (IC95%) baseados na distribuição binomial e valores P para a tendência linear.

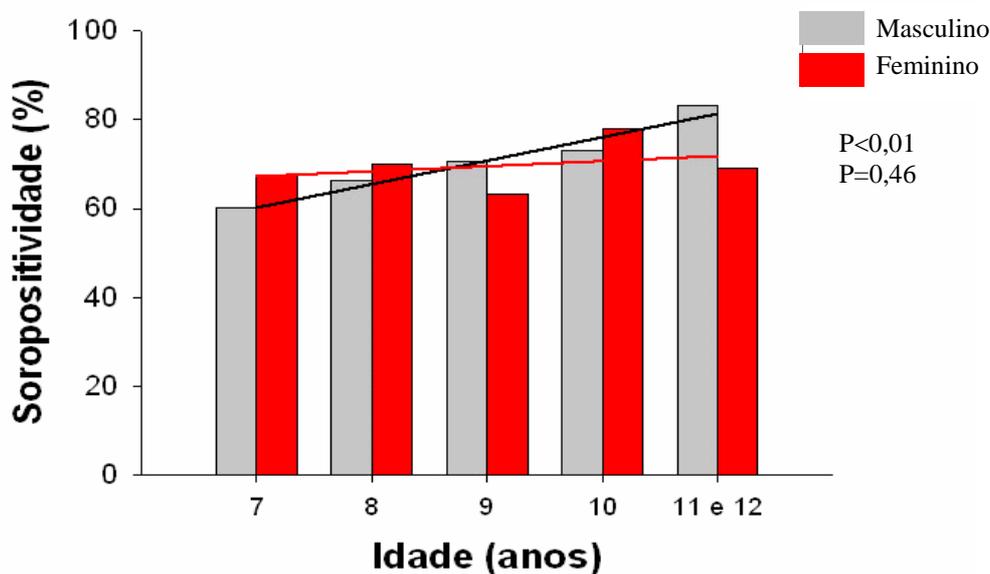


Figura 17 - Prevalência de anticorpos contra caxumba estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

5.1.3 Rubéola

Entre as amostras 55,4% (IC95%: 51,6 a 59,2), 0,6% e 44,0% foram positivas, limítrofes e negativas, respectivamente, para anticorpos contra a rubéola (Tabela 12).

Tabela 12 - Prevalência de anticorpos contra rubéola estratificados por idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

| Idade, anos | n | Negativo | | Limítrofe | | Positivo | | | Tendência linear |
|--------------|------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|--------------------|------------------|
| | | f | % | f | % | f | % | IC95% | |
| 7 | 164 | 83 | 50,6 | 0 | 0,0 | 81 | 49,4 | 41,5 a 57,3 | |
| 8 | 142 | 68 | 47,9 | 1 | 0,7 | 73 | 51,4 | 42,9 a 59,9 | |
| 9 | 126 | 55 | 43,7 | 1 | 0,8 | 70 | 55,6 | 46,4 a 64,4 | |
| 10 | 149 | 61 | 40,9 | 1 | 0,7 | 87 | 58,4 | 50,0 a 66,4 | |
| 11 e 12 | 110 | 37 | 33,6 | 1 | 0,9 | 72 | 65,5 | 55,8 a 74,3 | |
| Total | 691 | 304 | 44,0 | 4 | 0,6 | 383 | 55,4 | 51,6 a 59,2 | < 0,01 |

Os dados são apresentados como n e percentuais com intervalos de confiança de 95% (IC95%) baseados na distribuição binomial e valor P para a tendência linear.

Não houve associação significativa entre soropositividade e sexo ($P=0,96$); quando realizada estratificação por idade, observou-se uma tendência linear positiva ($P<0,01$), demonstrando um crescimento de 3,8%/ano de idade. Entretanto, quando, além disso, foi feita estratificação por sexo e idade, a análise evidenciou uma diferença significativa entre masculino ($P=0,17$) e feminino ($P<0,01$). Isso significa que as meninas têm um efeito de crescimento positivo de 4,9%/ano de idade, enquanto entre os meninos não há evidência de crescimento linear (Tabela 13, Figura 18).

Tabela 13 - Prevalência de anticorpos contra rubéola estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

| <i>Sexo/idade, anos</i> | <i>n</i> | <i>Negativo</i> | | <i>Limítrofe</i> | | <i>Positivo</i> | | | <i>Tendência linear</i> |
|-------------------------|----------|-----------------|----------|------------------|----------|-----------------|----------|--------------|-------------------------|
| | | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>f</i> | <i>%</i> | <i>IC95%</i> | |
| <i>Meninos</i> | | | | | | | | | |
| 7 | 93 | 48 | 51,6 | 0 | 0,0 | 45 | 48,4 | 36,9 a 59,0 | |
| 8 | 68 | 29 | 42,6 | 1 | 1,5 | 38 | 55,9 | 43,3 a 67,9 | |
| 9 | 68 | 26 | 38,2 | 1 | 1,5 | 41 | 60,3 | 47,7 a 72,0 | |
| 10 | 63 | 27 | 42,9 | 0 | 0,0 | 36 | 57,1 | 44,0 a 69,5 | |
| 11 e 12 | 42 | 17 | 40,5 | 0 | 0,0 | 25 | 59,5 | 43,3 a 74,4 | |
| <i>Total</i> | 334 | 147 | 44,0 | 2 | 0,6 | 185 | 55,4 | 49,9 a 60,8 | 0,17 |
| <i>Meninas</i> | | | | | | | | | |
| 7 | 71 | 35 | 49,3 | 0 | 0,0 | 36 | 50,7 | 38,6 a 62,8 | |
| 8 | 73 | 38 | 52,1 | 0 | 0,0 | 35 | 47,9 | 36,1 a 60,0 | |
| 9 | 57 | 28 | 49,1 | 0 | 0,0 | 29 | 50,9 | 37,3 a 64,4 | |
| 10 | 85 | 33 | 38,8 | 1 | 1,2 | 51 | 60,0 | 48,8 a 70,5 | |
| 11 e 12 | 68 | 20 | 29,4 | 1 | 1,5 | 47 | 69,1 | 56,7 a 79,8 | |
| <i>Total</i> | 354 | 154 | 40,7 | 2 | 0,6 | 198 | 55,9 | 50,6 a 61,2 | < 0,01 |

Os dados são apresentados como n e percentuais com intervalos de confiança de 95% (IC95%) baseados na distribuição binomial e valores P para a tendência linear.

Figura 18 - Prevalência de anticorpos contra rubéola estratificados por sexo e idade antes da vacinação em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

5.2 SOROPREVALÊNCIA APÓS ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS

Um total de 636 crianças participou do estudo. A Tabela 14 mostra a comparação entre as três vacinas quanto à idade e sexo e proporções de soroconversão em escolares.

A análise mostrou que não houve significância estatística para a idade e sexo ($P=0,66$ e $P=0,43$, respectivamente).

Tabela 14 - Comparação quanto à idade e sexo e proporções de soroconversão antes e após a administração de três vacinas tríplices virais em escolares de Porto Alegre e Santa Maria, RS, 1996

| | <i>Tresivac</i> [®] (SII) <i>n</i> = 216 | <i>MMR II</i> [®] (MSD) <i>n</i> = 219 | <i>Trimovax</i> [®] (PM) <i>n</i> = 201 | P |
|---------------------------------|---|---|--|-------------------|
| <i>Idade, anos</i> | 8,93±1,42 | 8,92±1,41 | 8,82±1,38 | 0,66 ¹ |
| <i>Sexo, M:F,(%)</i> | 52:48 | 46:54 | 46:54 | 0,43 ² |
| <i>Taxa de soropositividade</i> | | | | |
| <i>Sarampo</i> | | | | |
| <i>Antes (S1)</i> | 175 (81,0) | 171 (78,1) | 158 (78,6) | 0,73 ² |
| <i>Após (S2)</i> | 216 (100,0) | 218 (99,5) | 201 (100) | 0,39 ² |
| <i>Caxumba</i> | | | | |
| <i>Antes (S1)</i> | 149 (69,0) | 161 (73,5) | 133 (66,2) | 0,25 ² |
| <i>Após (S2)</i> | 215 (99,5) ^a | 207 (94,5) ^b | 185 (92,0) ^b | |

Já os resultados de soroprevalência de anticorpos para a rubéola, no referido período, mostraram taxas de soropositividade de 92,6%, 91,3% e 88,2% com as vacinas A, B, e C, respectivamente. Não houve diferença com significância estatística entre as três vacinas ($P=0,35$).

As Tabelas 15, 16 e 17 mostram os resultados soropositivos, soronegativos e sorolímítrofes de anticorpos para sarampo, caxumba e rubéola após a administração das vacinas.

Tabela 15 - Prevalência de anticorpos contra sarampo após a vacinação (S2)

| <i>Sarampo (S2)</i> | <i>Tresivac[®] (SII)</i> | | <i>MMR II[®] (MSD)</i> | | <i>Trimovax[®] (PM)</i> | | <i>Total</i> | |
|-----------------------|-----------------------------------|----------|---------------------------------|----------|----------------------------------|----------|--------------|----------|
| | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
| <i>Soropositivos</i> | 216 | 100,0 | 218 | 99,5 | 201 | 100,0 | 635 | 99,8 |
| <i>Sorolímítrofes</i> | | | 1 | 0,5 | | | 1 | 0,2 |
| <i>Total</i> | 216 | 100,0 | 219 | 100,0 | 201 | 100,0 | 636 | 100,0 |

SII: Serum Institute of India, MSD: Merck Sharp & Dohme, PM: Pasteur-Merieux.

Tabela 16 - Prevalência de anticorpos contra caxumba após a vacinação (S2)

| <i>Caxumba (S2)</i> | <i>Tresivac[®] (SII)</i> | | <i>MMR II[®] (MSD)</i> | | <i>Trimovax[®] (PM)</i> | | <i>Total</i> | |
|-----------------------|-----------------------------------|----------|---------------------------------|----------|----------------------------------|----------|--------------|----------|
| | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
| <i>Soropositivos</i> | 215 | 99,5 | 207 | 94,5 | 185 | 92,0 | 607 | 95,4 |
| <i>Soronegativos</i> | 1 | 0,5 | 5 | 2,3 | 1 | 0,5 | 7 | 1,1 |
| <i>Sorolímítrofes</i> | | | 7 | 3,2 | 15 | 7,5 | 22 | 3,5 |
| <i>Total</i> | 216 | 100,0 | 219 | 100,0 | 201 | 100,0 | 636 | 100,0 |

SII: Serum Institute of India, MSD: Merck Sharp & Dohme, PM: Pasteur-Merieux.

Tabela 17 - Prevalência de anticorpos contra rubéola após a vacinação (S2)

| <i>Rubéola (S2)</i> | <i>Tresivac[®] (SII)</i> | | <i>MMR II[®] (MSD)</i> | | <i>Trimovax[®] (PM)</i> | | <i>Total</i> | |
|-----------------------|-----------------------------------|----------|---------------------------------|----------|----------------------------------|----------|--------------|----------|
| | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
| <i>Soropositivos</i> | 201 | 92,6 | 200 | 91,3 | 179 | 88,6 | 580 | 90,9 |
| <i>Soronegativos</i> | 6 | 2,8 | 9 | 4,1 | 13 | 6,4 | 28 | 4,4 |
| <i>Sorolímítrofes</i> | 10 | 4,6 | 10 | 4,6 | 10 | 5,0 | 30 | 4,7 |
| <i>Total</i> | 217 | 100,0 | 219 | 100,0 | 202 | 100,0 | 638 | 100,0 |

SII: Serum Institute of India, MSD: Merck Sharp & Dohme, PM: Pasteur-Merieux.



6 DISCUSSÃO



6 DISCUSSÃO

6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este estudo apresenta os resultados de soroprevalência de anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola, antes e após a administração de três diferentes vacinas tríplices virais em uma amostra representativa de escolares, com 6 a 12 anos de idade, matriculados em escolas públicas e particulares dos municípios de Porto Alegre e Santa Maria. Antes da administração das vacinas (S1), foram obtidas 692 amostras de sangue e, após 21-30 dias (S2), 636 amostras. O estudo foi duplo-cego, e as vacinas, denominadas A, B e C, foram posteriormente identificadas: A – Tresivac[®] – Serum Institute of India (SII); B – MMR II[®] – Merck Sharp & Dohme (MSD); C – Trimovax[®] – Pasteur- Merieux (PM) (Tabela 7).

Para a análise de todos os soros, utilizou-se a técnica de ELISA; os resultados limítrofes e negativos, para maior precisão, foram retestados pelos testes de PRTN para sarampo e caxumba e HI para rubéola.

A presença de anticorpos humorais medidos por técnicas sorológicas adequadas tem sido considerada um indicador da imunidade da população (MARKOWITZ & KATZ, 1994). Embora títulos altos estejam relacionados com proteção, considera-se que fatores celulares também estão envolvidos na imunidade para o sarampo, mas esses fatores são difíceis de medir em estudos epidemiológicos. Ainda são poucos os conhecimentos sobre a imunidade celular aos patógenos virais e sobre a correlação de seus medidores (linfócitos T, hipersensibilidade tipo-retardada e respostas linfoproliferativas e citoquinas) com a estimulação da produção de anticorpos; estudos prospectivos subseqüentes poderão melhor

avaliar essa correlação (WARD *et al.*, 1995; LEE *et al.*, 2001; RAGER-ZISMAN *et al.*, 2003; GLASS & GRENFELL, 2004).

Bautista-Lopez *et al.* (2000) avaliaram o desenvolvimento e a durabilidade da resposta linfoproliferativa antígeno-específica para o sarampo após vacinação com a vacina tríplice viral. O estudo demonstrou que a resposta linfoproliferativa pode ser detectada durante os primeiros 6 meses, persistindo, pelo menos, até 12 anos após a vacinação, em cerca de 64% das crianças. Também observaram que, em muitas crianças, essa resposta não foi acompanhada por significativa produção de anticorpos humorais. Isso levanta importantes questões sobre o papel da imunidade celular na definição do sucesso e da falha vacinal e a correlação laboratorial da imunidade protetora. Estudos prospectivos subseqüentes serão necessários para responder tais questões.

Métodos laboratoriais válidos e amostra representativa são de muita importância em estudos epidemiológicos. Os testes de ELISA e PRTN medem anticorpos diferentes, mas são considerados adequados para comparar as medidas de anticorpos. A reunião do segundo *Internacional Standard* para medir anticorpos séricos contra o sarampo validou esses testes, entre o *pool* de diferentes ensaios. O ELISA é um teste com boa acurácia e com alta correlação com a proteção; é um teste ligeiramente menos sensível do que o PRTN, que é o teste considerado *gold standard* para a detecção de anticorpos do sarampo. O PRTN mede anticorpos funcionais. Entretanto, trata-se de um teste caro e laborioso, não sendo utilizado para estudos epidemiológicos. O teste de ELISA detecta qualitativamente os anticorpos, sendo utilizado em estudos soropidemiológicos (LEE *et al.*, 2001; CHRISTENSON & BÖTTIGER, 1994).

Van den Hof *et al.* (2003) realizaram, nos Países Baixos, um estudo para comparação dos títulos de anticorpos específicos para o vírus do sarampo pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) e neutralização do vírus (PRTN). Encontraram boa correlação na

soroprevalência entre PRTN e ELISA entre os vacinados (2-9 anos de idade) e não vacinados (22-49 anos de idade).

Recentemente, falhas vacinais primárias e secundárias identificadas em surtos de sarampo têm sido avaliadas pela medida da avidéz da imunoglobulina G (PAUNIO *et al.*, 2000; PANNUTI *et al.*, 2004). O teste para avaliação da avidéz de anticorpos IgG é uma ferramenta usada para diferenciar entre a resposta imune que ocorre em pacientes sem exposição prévia (resposta imune primária) e a resposta imune que ocorre em paciente com memória de células B pré-existentes (resposta imune secundária). O teste usa o fato de que, na infecção primária, a resposta com anticorpos específicos começa com anticorpos que se ligam fracamente com antígenos (*low-avidity*), os quais gradualmente evoluem até tornar-se anticorpos com forte ligação com os antígenos (*high-avidity*). Na infecção secundária, a rápida resposta de anticorpos é caracterizada pela produção de anticorpos de *high-avidity*.

Pannuti *et al.*, em 2004, identificaram em 18,9% dos 159 casos de sarampo analisados durante a epidemia de 1997, em São Paulo, uma resposta imune secundária, o que sugere que a FVS constituiu um importante papel na epidemia de sarampo naquela ocasião. Paunio *et al.* (2000), também usando o teste de avaliação de avidéz de anticorpos IgG durante um surto de sarampo na Finlândia, em 1998-1999, encontraram altas taxas de FVS. Esses estudos demonstraram que FVS com a vacina do sarampo são mais comuns do que se pensava previamente, particularmente entre indivíduos vacinados em idade precoce, por longo tempo, e mesmo entre revacinados.

6.2 SOROPREVALÊNCIA DOS ESCOLARES ANTES DA VACINAÇÃO

6.2.1 Anticorpos para o Sarampo

Os escolares (6 a 12 anos) que participaram do estudo tiveram, pelo menos, duas oportunidades de receber a vacina do sarampo; na rotina, aos 9 meses, e na campanha de vacinação em massa, em 1992. A cobertura vacinal no Rio Grande do Sul, nos anos de 1984 a 1990 (período de nascimento dos escolares), variou de 65,6% a 85,5%; na campanha de vacinação em massa (1992), atingiu 100% (Tabela 18).

Tabela 18 - Sarampo: coeficiente de incidência por 100.000 hab. e coberturas vacinais em < 1 ano, RS, 1984-1996

| <i>Ano</i> | <i>Coeficiente de incidência</i> | <i>Cobertura (%)</i> |
|------------|----------------------------------|----------------------|
| 1984 | 81,15 | 80,3 |
| 1985 | 60 | 76,9 |
| 1986 | 128,4 | 85,5 |
| 1987 | 84,6 | 77,5 |
| 1988 | 47,82 | 79,3 |
| 1989 | 16,8 | 65,6 |
| 1990 | 41,28 | 72,1 |
| 1991 | 69,73 | 83,4 |
| 1992 | 7,2 | 94,5 |
| 1993 | 6,67 | 87,8 |
| 1994 | 0 | 89,1 |
| 1995 | 0 | 97,5 |
| 1996 | 0 | 84,11 |

CAMPANHA DE VACINAÇÃO EM MASSA NO RS – 1992
 9 meses a 14 anos → 100% de cobertura

Fonte: Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica, 2005.

Os resultados do presente estudo mostraram taxas de 79,2% (IC95%: 76,0 a 82,2) de soropositivos, 13,0% de soronegativos e 7,8% de limítrofes, conforme Tabela 8.

Considera-se que esses resultados possam estar relacionados a três principais fatores: baixas coberturas vacinais na rotina, falhas vacinais primárias e secundárias e eficácia vacinal.

A OMS considera que, para interromper a transmissão do sarampo, o alvo é manter as seguintes proporções de suscetíveis: <15% (1 a 4 anos); 10% (5 a 9 anos); 5% (>10 anos) (WHO, 1997; LEE *et al.*, 2001). A proporção de escolares estudada evidenciou taxas de soronegativos bem acima da proporção-alvo admitida pela OMS para interromper a transmissão do sarampo (Tabela 19).

Tabela 19 - Comparação da proporção adequada de soronegativos para eliminação do sarampo (OMS) com os resultados do estudo presente

| <i>OMS (soronegativos - alvo)</i> | | <i>Estudo presente (soronegativos)</i> | | |
|-----------------------------------|----------------|--|------------|-------------|
| <i>Idade (anos)</i> | <i>%</i> | <i>Idade (anos)</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
| <i>1 a 4</i> | <i>< 15</i> | <i>7</i> | <i>164</i> | <i>12,2</i> |
| <i>5 a 9</i> | <i>10</i> | <i>9</i> | <i>126</i> | <i>15,9</i> |
| <i>>10</i> | <i>5</i> | <i>10</i> | <i>150</i> | <i>19,3</i> |
| | | <i>11 a 12</i> | <i>110</i> | <i>11,8</i> |

Christenson & Böttiger (1994), na Suécia, realizaram um estudo soroepidemiológico para avaliar os níveis de anticorpos para o sarampo comparando títulos de vacinação a longo prazo, vacinação precoce e imunidade adquirida naturalmente, em crianças com 12 anos de idade. Foram analisados 476 soros pareados. As crianças com imunidade pós-vacinal tardia tinham títulos menores de anticorpos do que as com imunidade pós-vacinal precoce. As crianças com imunidade adquirida naturalmente tinham títulos maiores de anticorpos do que as crianças vacinadas. Após revacinação das crianças com imunidade adquirida naturalmente, não foi observado efeito *booster* nos níveis de anticorpos; entretanto, nas crianças vacinadas,

foi observado um significativo efeito *booster*. Entre as crianças previamente vacinadas, 5,1% eram soronegativas e 13,9% eram sorolímitrofos. O estudo considera que os anticorpos induzidos pela vacina diminuem com o tempo e podem alcançar níveis não protetores e que, após revacinação, ocorre significativo aumento nos níveis de anticorpos. Um estudo seroepidemiológico realizado no Brasil (São Paulo) por Cox *et al.* (1998) com 549 crianças previamente vacinadas (com idade entre 9 meses a 15 anos) encontrou, em cerca de 14%, concentrações baixas de anticorpos não protetores. O estudo também considera que, na população estudada, uma proporção de indivíduos (com vacinação prévia) tinha níveis de anticorpos insuficientes para a proteção.

Resultados semelhantes foram observados por Cutts *et al.* (1995) em estudo de prevalência de anticorpos entre 1.654 crianças abaixo de 15 anos na Bolívia, com cobertura vacinal de 77%; os autores encontraram alta proporção de baixos níveis de anticorpos (30% a 40%). Vários outros estudos em nível mundial, resumidos na Tabela 20, apresentaram resultados que demonstram que, mesmo numa população vacinada, muitos indivíduos permanecem suscetíveis. Na maioria dos estudos, as crianças receberam apenas uma dose da vacina tríplice viral, conforme Boulianne *et al.* (1995) no Canadá, Ratnam *et al.* (1996) também no Canadá, Tischer & Gerike (2000) na Alemanha, St Sauver *et al.* (2001) nos EUA, Pebody *et al.* (2002) na Inglaterra e Rager-Zisman *et al.* (2003) em Israel.

Um estudo seroepidemiológico realizado por Castro-Silva *et al.* (2003) no Brasil (Rio de Janeiro) com 1.101 doadores de sangue (com mediana para a idade de 22 anos) encontrou 6,9% de soronegativos. A soronegatividade foi inversamente proporcional à idade: na faixa etária entre 18 e 25 anos, a taxa foi de 16,6%; entre 26 e 35 anos, ela foi de 6,3% e, em maiores de 36 anos, foi de 1,7%.

Kuroiwa *et al.* (2003) avaliaram no Laos a prevalência de anticorpos para o sarampo em 229 crianças com idade entre 9 meses e 4 anos. No grupo de crianças residentes em uma

área considerada com bom programa de vacinação, encontraram 72% de soroprevalência; em outra área com baixa cobertura vacinal, a prevalência foi de 62%. Um estudo realizado na Espanha por Diez Domingo *et al.* (1995), numa população com idade entre 10 e 14 anos com baixa taxa de cobertura vacinal e sem participação em campanha de vacinação, encontrou níveis de 80,2% de soropositividade.

Um estudo sobre a persistência de anticorpos induzidos pela vacina do sarampo após 25 anos da administração (DINE *et al.*, 2004) demonstrou a prevalência de 9% de títulos de anticorpos limítrofes, consistente com as taxas de falha vacinal secundária encontrada no Canadá por Mathias *et al.* (1989) e com a metanálise de nove estudos conduzida por Anders *et al.* (1996), que encontraram taxas de 0% a 6%; os autores consideraram as várias limitações do estudo resultantes de sua natureza retrospectiva (p. ex., em todos os estudos não foi relatado o período após a vacinação). Todos esses estudos incluíram coortes de pessoas saudáveis que receberam a vacina para o sarampo, tiveram teste demonstrando a imunidade sorológica, foram expostas ao sarampo e desenvolveram a doença pelo menos 21 dias após a imunização.

Os resultados de soroprevalência do presente estudo são consistentes com os obtidos na literatura e todos estão resumidos na Tabela 20.

Tabela 20 - Resultados dos estudos publicados sobre soroprevalência para o sarampo comparados com os do presente estudo

| <i>Autor/Ano</i> | <i>País</i> | <i>População</i> | | <i>Soroprevalência</i> | | |
|---|-------------|---|--|------------------------|---------------------|--------------------|
| | | <i>a (anos), m (meses)</i> | | <i>Negativos %</i> | <i>Limítrofes %</i> | <i>Positivos %</i> |
| <i>Christenson - Böttiger et al. (1994)</i> | Suécia | n: 476 (12a) | | 5,1 | 13,9 | |
| <i>Rager-Zisman et al. (2003)</i> | Israel | n: 38 (6a) imunização prévia 4 a 5 anos antes | | 24,0 | | |
| <i>St Sauver et al. (2001)</i> | EUA | n: 763 (5a-13a) | | 12,0 | 3,4 | |
| <i>Tischer; Gerike. (2000)</i> | Alemanha | n: 219 (escolares e adolescentes) | | 0,7-9,5 | 10,0 | |
| <i>Pebody et al. (2002)</i> | Inglaterra | n: 610 (3,5a-6a) | | 8,5 | 11,1 | |
| <i>Ratnam et al. (1996)</i> | Canadá | n: 1075 (5a-17a) | | 14,0-35,0 | 28,0 | |
| <i>Kuroiwa et al. (2003)</i> | Laos | n: 229 (9m-4a) | | | | 72,0 e 62,0* |
| <i>Diez Domingo et al. (1995)</i> | Espanha | n: 410 (10a-14a) baixa cobertura vacinal | | | | 80,2 |
| <i>Cox et al. (1998)</i> | Brasil | n: 549 (9m-15a) | | 10,0 | 14,0 | |
| <i>Castro-Silva et al. (2003)</i> | Brasil | n: 1101 (18a-25a) | | 16,6 | | |
| <i>Dine et al. (2004)</i> | EUA | n: 56 (25a após vacina) | | | 9,0 | |
| <i>Boulianne et al. (1995)</i> | Canadá | n: 468 (6a-7a) 5a-6a após vacina | | 12,0-3,6 | 10,4-12,3** | |
| <i>Presente estudo</i> | Brasil | n: 692 (6a-12a) | | 13,0 | 7,8 | 79,2 |

*Áreas com alta e baixa cobertura vacinal, de acordo com o EPI - *Expanded Program on Immunization*; **cepas vacinais diferentes.

6.2.2 Anticorpos para a Caxumba

Os escolares entre 6 e 12 anos que participaram do estudo não receberam vacina prévia para a caxumba. Eles estiveram expostos à circulação do vírus autóctone e, portanto, a proporção de crianças com anticorpos positivos é devida a infecção natural adquirida.

Os resultados do estudo evidenciaram taxas de 69,4% (IC95%: 65,8 a 72,8) de soropositivos, 27,2% de soronegativos e 3,5% de sorolímítrofes (Tabela 10). A proporção de 69,4% de escolares com anticorpos positivos para a caxumba evidencia a circulação do vírus no período estudado (1984 a 1990).

Não se encontrou associação significativa entre soropositividade e sexo ($P=0,96$), o que está de acordo com a literatura (CHERRY, 1998). Entretanto, quando se realizou a estratificação por sexo e idade, a análise evidenciou uma diferença significativa, demonstrando que os meninos apresentam um efeito de crescimento nas proporções de positividade de 5,1%/ano de idade, efeito não observado para as meninas (Tabela 11 e Figura 17).

Um estudo de soroprevalência da caxumba realizado por Kanbur *et al.* (2003) na Turquia, diferentemente do presente trabalho, encontrou taxas similares de soronegativos em um grupo de crianças estratificado por idade e sexo: nas faixas etárias de 9 a 10 anos, de 11 a 13 anos e de 14 a 16 anos, respectivamente, 13,6%, 9,9% e 10,4% das meninas e 18%, 10,2% e 6,2% dos meninos não apresentavam anticorpos para a caxumba. Morgan-Capner *et al.* (1988) realizaram um estudo de vigilância de anticorpos para o sarampo, caxumba e rubéola antes da introdução da vacina tríplice viral, na Inglaterra. Os autores também não observaram diferença significativa entre os sexos nas proporções de soronegativos, tanto para a caxumba como para o sarampo em qualquer idade. Para a caxumba também encontraram, na faixa etária de 5 a 9 anos, 24% de soronegativos e, entre 10 e 12 anos, 13% de soronegativos. A proporção de soronegativos encontrada no presente estudo foi de 27,2%.

Está descrito na literatura que os sinais clínicos associados com a infecção pelo vírus da caxumba são duas vezes mais freqüentes entre os homens do que entre as mulheres e que as complicações neurológicas são 3 a 5 vezes mais freqüentes nos homens (WHO, 2003; QUINTANA *et al.*, 2005).

Essa tendência crescente de soropositivos quando realizada estratificação por sexo e idade, evidenciada no presente estudo, não foi observada nos poucos artigos encontrados na literatura.

Na revisão da literatura, há vários estudos relacionados à soroprevalência para a caxumba. Janaszek-Seydlitz *et al.* (2005) avaliaram a prevalência de anticorpos contra a caxumba na Polônia de 1990 a 2003. Uma amostra com 1.390 soros de indivíduos não vacinados foi analisada, tendo a proporção de soropositivos sido de 24,1% (1-4 anos), 45,4% (5-9 anos), 72,5% (10-14 anos) e 85% (15-30 anos). Os autores consideram que os dados epidemiológicos e a alta proporção de indivíduos com títulos negativos justificam a necessidade da introdução da imunização em massa contra a caxumba na Polônia.

Nos Países Baixos e na Dinamarca, os resultados de soroprevalência mostraram que 10% da população de adolescentes e adultos jovens não vacinados eram soronegativos (WAGENVOORT *et al.*, 1980; GLIKMANN *et al.*, 1988).

Seis países (Dinamarca, Inglaterra, França, Alemanha, Itália e Países Baixos) conduziram uma grande vigilância sorológica para a caxumba na metade dos anos 90, como parte do *European Sero-Epidemiology Network* (ESEN). Foram observados baixa incidência da doença e poucos suscetíveis entre adolescentes e adultos jovens em países com alta cobertura vacinal (p. ex., os Países Baixos). Em países com baixa cobertura vacinal, como a Itália, foram observadas alta incidência da doença e grande proporção de amostras soronegativas. O aumento de suscetíveis em crianças maiores e adolescentes nos vários países indica a possibilidade de futuros surtos de caxumba nesse grupo etário. Os autores consideram que, para o controle da caxumba na Europa, os programas de imunização com a vacina tríplice viral necessitarão ser fortalecidos em vários países. A sorovigilância da caxumba é um importante componente para o controle da doença (NARDONE *et al.*, 2003).

Durante a última década, ocorreram vários surtos de caxumba em diversas regiões do mundo, mesmo em populações com uma dose da vacina (VISSER *et al.*, 1998; GONÇALVES *et al.*, 1998; HERSCH *et al.*, 2000; van den BOSCH *et al.*, 2000; NARDONE *et al.*, 2003; DOBSON, 2004; VANDERMEULEN *et al.*, 2004).

Uma recente publicação relata o surgimento de uma epidemia de caxumba no Reino Unido, com cerca de 5 mil notificações somente no primeiro mês de 2005. A maioria dos casos ocorreu na faixa etária entre 19 e 23 anos. O artigo considera que uma possível extensão da epidemia possa ocorrer em crianças menores, não imunizadas. Esta epidemia iniciou em 2004, com número significativo de casos notificados (8.104 casos confirmados) em comparação com os cinco anos anteriores (3.907 casos). Relata também a ocorrência de poucos casos entre os indivíduos que receberam duas doses da vacina tríplice viral. É possível a extensão deste surto para outros países devido à importação de casos (GUPTA *et al.*, 2005; SAVAGE *et al.*, 2005).

As coberturas vacinais insuficientes (menos de 95%), os esquemas de vacinação inadequados (2ª dose aos 11 anos e não aos 4 anos), a baixa eficácia (relacionada à cepa que constitui a vacina) e a combinação de falhas vacinais primárias e ou secundárias são considerados as possíveis razões para a ocorrência dessas epidemias. O papel da FVS, isto é, da perda dos níveis de anticorpos protetores com o tempo, tem sido muito considerado (HERSH *et al.*, 1991; GONÇALVES *et al.*, 1998; van den BOSCH *et al.*, 2000; DOBSON, 2004).

A OMS considera a eliminação do sarampo e o controle da SRC alvos de maior prioridade do que o controle da caxumba. Desse modo, ela recomenda que a introdução da imunização da caxumba poderia ser considerada somente nos países com programas de eliminação do sarampo e controle da SRC.

6.2.3 Anticorpos para a Rubéola

Os escolares que participaram do estudo não receberam vacina prévia para a rubéola, estiveram expostos à circulação do vírus autóctone e, portanto, a proporção de crianças com anticorpos positivos é devida a infecção natural adquirida. Os resultados do estudo mostraram taxas de 55,4% (IC95%: 51,6 a 59,2) de soropositivos, 44% de soronegativos e 0,6% de sorolímítrofes (Tabela 12).

Um dos trabalhos revisados sobre a soroprevalência para a rubéola foi o de Souza *et al.* (1994), um estudo soroepidemiológico realizado em São Paulo, numa população não imunizada, com 1.400 soros de crianças entre 2 e 14 anos e 329 soros obtidos do cordão umbilical, que teve os seguintes resultados: aos 6 anos, havia 55,9% de soropositivos; aos 8 anos, 57,6%; aos 10 anos, 76,2%; e aos 14 anos, 80,2%. No sangue de cordão de mães com idade entre 20 e 29 anos, encontrou-se 95% de soropositividade e, em mães entre 30 e 34 anos, soropositividade de 95,6%. Os autores concluíram que um grande número de mulheres é infectado durante a idade fértil, o que constitui importante problema em saúde pública. Em estudo de soroprevalência no estado de São Paulo, em sujeitos na faixa etária entre 20 e 25 anos, sem cobertura vacinal (proteção adquirida por infecção prévia), Zanetta *et al.* (2003) encontraram soroprevalência de anticorpos de 70%.

O Projeto Pesquisa de Anticorpos para a Rubéola (BRASIL, s.d.) avaliou a prevalência da rubéola na população feminina em cinco estados do Brasil. Foram coletados 7.111 soros, tendo os resultados de soropositividade sido de 59,9% entre 10 e 12 anos, de 70,5% entre 13 e 15 anos, de 76,7% entre 16 e 18 anos e 80,75 entre 19 e 21 anos. O total de soropositividade foi de 68,5%. Considerando apenas a cidade de Porto Alegre, uma das cinco que participaram do estudo, os resultados foram, nas mesmas faixas etárias, de 68,7%, 77,3%, 78,8%, 84 %, com soropositividade total de 76,3%.

Quando se comparam os resultados obtidos no presente estudo com os do Projeto Pesquisa de Anticorpos para a Rubéola, realizado em 1988-1990 (BRASIL, s.d.), evidencia-se a ocorrência de uma seqüência positiva na soropositividade, apesar de esses estudos terem sido realizados em períodos diferentes (Tabela 21).

Tabela 21 - Prevalência de anticorpos para a rubéola no presente estudo (1996) e no Projeto Pesquisa de Anticorpos para a Rubéola (1990)

| <i>Estudo</i> | <i>Idade</i> | <i>Soropositividade</i> |
|--|---------------|-------------------------|
| | <i>(anos)</i> | <i>(%)</i> |
| <i>Presente estudo (1996)</i> | | |
| | 7 | 49,4 |
| | 8 | 51,4 |
| | 9 | 55,6 |
| | 10 | 58,4 |
| | 11 e 12 | 65,5 |
| | Total | 55,4 |
| <i>Projeto Pesquisa de Anticorpos para Rubéola (1990)*</i> | | |
| | 10 a 12 | 68,7 |
| | 13 a 15 | 77,3 |
| | 16 a 18 | 78,8 |
| | 19 a 21 | 84,0 |
| | Total | 76,3 |

Fonte*: Brasil, s.d.

No presente estudo não se encontrou associação significativa entre soropositividade e sexo ($P=0,96$). Entretanto, a análise evidenciou uma diferença significativa entre os sexos masculino e feminino ($P=0,17$ e $P < 0,01$, respectivamente), quando a amostra foi estratificada por sexo e idade. Isso significa que as meninas têm um efeito de crescimento positivo de 4,9%/ano de idade ($P < 0,01$), enquanto que entre os meninos não há evidência de crescimento linear (Tabela 13, Figura 18).

A incidência da rubéola clínica é similar em meninos e meninas. Em adultos, a maioria dos casos é relatada em mulheres; esse achado, possivelmente, é antes o resultado dos

problemas relacionados à rubéola congênita do que uma verdadeira diferença relacionada ao sexo (CHERRY, 1998). Entretanto, Mitchell *et al.* (1992) estudaram a resposta com anticorpos IgG, IgM e IgA em homens e mulheres à proteína estrutural do vírus da rubéola (envelope E1, E2 e capsídeo). Homens e mulheres tiveram diferenças em todas as classes de anticorpos. Os homens não desenvolveram anticorpos IgAE2 e tinham menos anticorpos IgGE2 do que as mulheres; tinham também um início precoce de IgG e IgM específica E1 e IgM e uma maior proporção de anticorpos totais direcionados ao E1 (IgG) ou E1 peptídeo (IgM) e uma maior proporção de anticorpos totais contra E1 do que as mulheres. Já Banatvala & Brown (2004) relataram que as respostas humoral e celular ao vírus da rubéola são produzidas contra as três proteínas estruturais do vírus (E1, E2 e C), embora a proteína E1, possivelmente, seja o epítipo mais imunodominante.

Mitchell (1999) também avaliou a diferença entre os sexos na resposta imune com anticorpos e resposta imune celular à reimunização com a vacina da rubéola. Não houve diferença significativa entre os sexos antes da vacina e 10 semanas após sua aplicação, mas os níveis de IgG específico foram significativamente maiores nos homens na 2^a e 4^a semanas, o que sugere vigoroso *recall* de anticorpos. Na resposta celular imune, o número de antígenos reconhecidos foi significativamente maior nos homens do que nas mulheres na 2^a e 4^a semanas após a imunização.

Quando se realizou a estratificação por sexo e idade, o presente estudo evidenciou que as mulheres tinham um efeito de crescimento positivo significativamente maior ($p < 0,01$) do que os homens. Na revisão da literatura, esse achado também foi relatado por Morgan-Capner *et al.* (1988), que, estudando a prevalência de anticorpos para sarampo, caxumba e rubéola na Inglaterra, observaram que a proporção de sujeitos que não tinham anticorpos para rubéola foi significativamente menor em mulheres do que em homens, na faixa etária entre 10 e 30 anos ($P < 0,01$). Segundo os autores, esse achado pode resultar de um efeito seletivo da vacinação

para a rubéola em mulheres, visto que nos sujeitos com idade superior a 30 anos não foi evidenciada diferença entre os sexos.

Os estudos realizados no Canadá por Mitchell *et al.* (1992) e Mitchell (1999) sugerem a existência de influências hormonais e genéticas na imunidade específica ao vírus da rubéola, o que pode resultar em respostas diferentes à infecção e, desta maneira, explicar por que as mulheres são mais predispostas aos resultados adversos da infecção e à imunização. Relatos mostram, consistentemente, que a artropatia associada à vacina da rubéola é incomum em homens e crianças pré-púberes de ambos os sexos, mas pode ocorrer em 10% a 40% das mulheres soronegativas (TINGLE *et al.*, 1997).

É de interesse relatar que no estudo prévio, de avaliação da reatogenicidade das vacinas estudadas, as manifestações articulares possivelmente relacionadas ao componente da rubéola ocorreram predominantemente no sexo feminino (65,0% dos casos) (SANTOS *et al.*, 2002).

Estudos posteriores serão necessários para melhor avaliação da interação entre gênero e infecção pelo vírus da rubéola.

6.3 SOROPREVALÊNCIA APÓS ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS

O presente estudo também analisou a prevalência de anticorpos para cada um dos componentes das três vacinas em uma amostra representativa de escolares entre 6 a 12 anos nos municípios de Porto Alegre e Santa Maria.

A avaliação da capacidade protetora das diferentes vacinas tríplices virais utilizadas é de maior significância, principalmente na seleção das cepas vacinais que compõem as vacinas. Embora essas vacinas contenham diferentes cepas vacinais para o sarampo, todas são originadas da cepa Edmonston isolada por Enders em 1954 (Figura 19). A análise da biologia

molecular na seqüência de genomas das diferentes cepas documentou uma similaridade na seqüência remarcável entre todos os vírus vacinais do sarampo. Pela passagem em diferentes culturas celulares, as cepas diferem biologicamente em seu grau de atenuação e clinicamente em sua reatogenicidade (TISCHER & GERIKE, 2000).

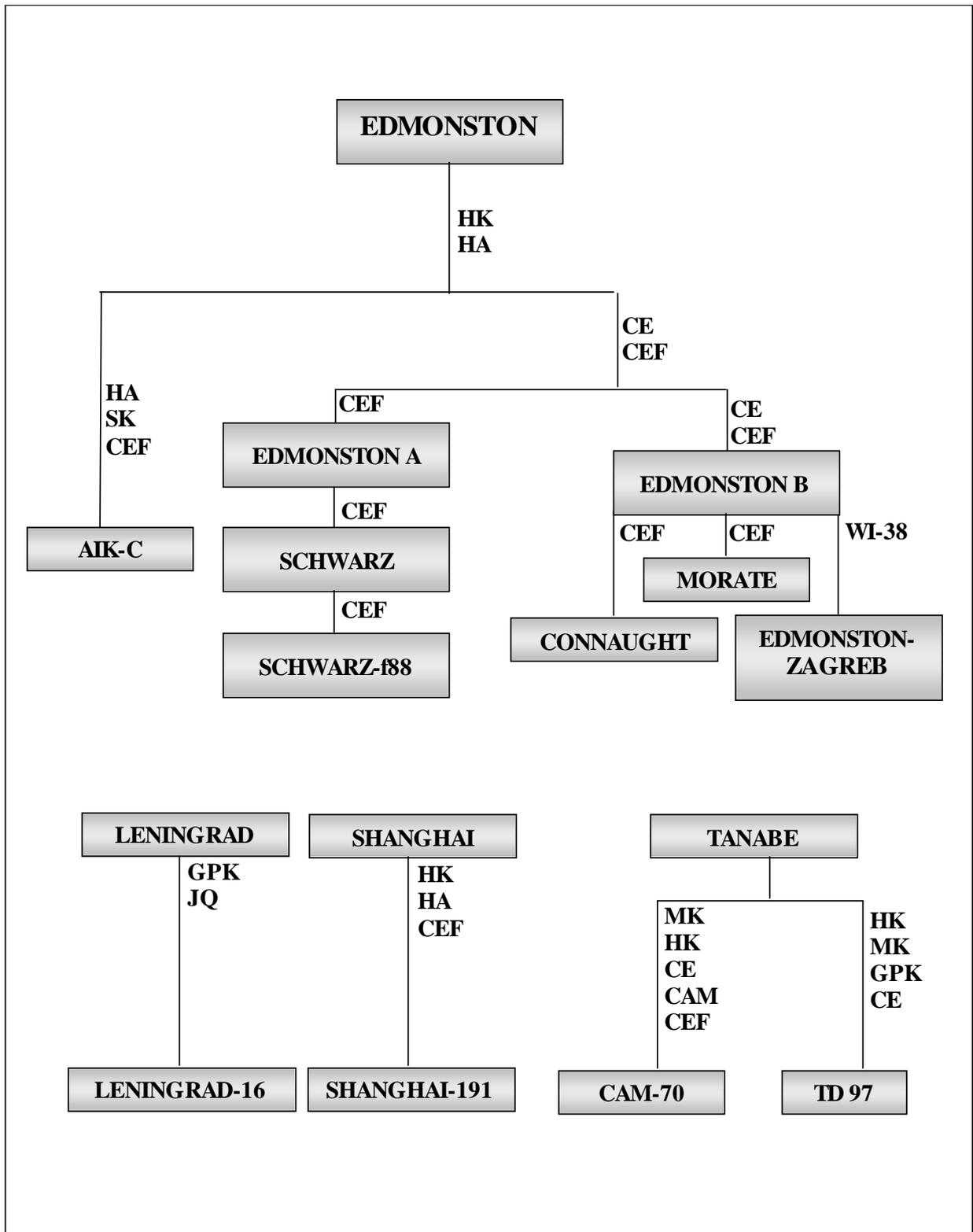


Figura 19 – História da atenuação de cepas selecionadas para a vacina do sarampo

Fonte: Markowitz & Katz, 1994.

HK=rim humano; HÁ=amnião humano; CE=cavidade intra-amniótica de embrião de galinha; CEF=fibroblasto de embrião de galinha; WI-38=células diplóides humanas; GPK=rim de porco (guinea pig); MK=rim de macaco; CAM=membrana corioalatóide de galinha; SK=rim de ovelha; JQ=codorna japonesa

O componente da rubéola, cepa RA 27/3, é o mesmo em todas as vacinas usadas. Trata-se de uma cepa altamente efetiva que induz uma resposta de anticorpos em 95% ou mais dos vacinados (WHARTON *et al.*, 1990; PEBODY *et al.*, 2002).

Entretanto, diferentes origens virais constituem as vacinas para o componente da caxumba (Tabelas 22). As cepas utilizadas no estudo foram: Leningrad-Zagreb (A), Jeryl-Lynn (B) e Urabe (C). Vários estudos foram publicados evidenciando a reatogenicidade e a imunogenicidade das cepas Jeryl-Lynn e Urabe. Estes estudos têm demonstrado que vacinas contendo a cepa Urabe apresentam taxas significativamente maiores de meningite asséptica, como reação adversa, do que aquelas com a cepa Jeryl-Lynn (WHO, 2003). A cepa Leningrad-Zagreb foi obtida a partir da cepa Leningrado-3 desenvolvida na Rússia. Após adaptação pela passagem em culturas celulares de fibroblastos de embrião de galinha, foi desenvolvida na Croácia e produzida na Croácia e na Índia. Preparações de vacina tríplice viral com esta cepa têm sido utilizadas em milhões de crianças em todo o mundo (WHO, 2001).

Tabela 22 - Cepas vacinais contra a caxumba

| <i>Cepa</i> | <i>Laboratório</i> | <i>Substrato</i> | <i>Distribuição</i> |
|-------------------------|--|------------------|-----------------------------------|
| <i>Jeryl Lynn</i> | Merck Sharp & Dohme, EUA | FEG | Mundial |
| <i>Urabe</i> | SmithKline Beecham, Bélgica | | Mundial |
| | Pasteur Mérieux, França | FEG | Mundial |
| | Biken, Japão | | Japão |
| <i>Hoshino</i> | Kitasato Institute, Japão | FEG | Japão |
| <i>Rubini</i> | Swiss Serum and Vaccine Institute, Suíça | CDH | Suíça, Itália, Espanha e Portugal |
| <i>Leningrado-3</i> | Bacterial Medicine Institute, Rússia | FEC | Rússia |
| <i>Leningrad-Zagreb</i> | Institute of Immunological of Zagreb, Iugoslávia | FEG | Iugoslávia |
| | Serum Institute of India, Índia | | Índia |
| <i>Miyara</i> | Chem-Sero Institute, Japão | FEG | Japão |
| <i>Torii</i> | Takeda Chemicals, Japão | FEG | Japão |
| <i>NK M-46</i> | Chiba, Japão | FEG | Japão |
| <i>S-12</i> | Razi State Serum and Vaccine Institute, Irã | CDH | Irã |
| <i>RIT-4385</i> | SmithKline Beecham, Bélgica | FEG | Europa |

Fonte: Sato HK, 2000.

FEG=fibroblasto de embrião de galinha; FEC=fibroblasto de embrião de codorna; CDH=células diplóides humanas

Entretanto, na busca bibliográfica, poucos estudos foram encontrados em relação à reatogenicidade e imunogenicidade dessa cepa. Encontraram-se estudos publicados na Iugoslávia (Croácia), entre os anos de 1976 e 1980, cujos resultados estão relatados no artigo escrito por Beck *et al.* (1989) (ver Figura 20). No primeiro estudo, realizado em 1971 com 6.800 pré-escolares, foram analisadas 640 amostras de soros pareados colhidos antes da

vacinação e 5 a 6 semanas após. Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo dos vacinados quanto ao número de reações adversas, tendo a taxa de soroconversão sido de 88% a 94%. Em 1974, a vacina tríplice viral foi introduzida na Croácia; os estudos clínicos conduzidos no ano seguinte mostraram reações adversas leves e taxa de soroconversão de 94% a 98% para o componente da caxumba. Estudos posteriores, em 344 crianças pré-escolares, mostraram taxas de soroconversão de 95% a 98% e, durante uma epidemia de caxumba, uma eficácia de 97% a 100%. Os estudos comparativos realizados com a vacina monovalente e a tríplice viral não evidenciaram diferença significativa na soroconversão entre essas vacinas. No estudo de reatogenicidade que avaliou as potenciais reações adversas entre as três vacinas aqui estudadas (SANTOS *et al.*, 2002), a vacina A (com a cepa Leningrad-Zagreb para a caxumba) mostrou maior reatogenicidade, principalmente com relação ao aumento de volume das parótidas, com RR 5,72 em relação à vacina B (cepa Jeryl-Lynn) e RR 2,33 em relação à vacina C (cepa Urabe).

Após a administração das vacinas, os resultados de soroconversão mostraram que, para o componente da caxumba, a vacina A (Tresivac[®] – SII) obteve taxa de 99,5% de soroconversão, com diferença estatisticamente significativa ($P < 0,01$) em relação às outras duas vacinas.

Estudos clínicos com a vacina para caxumba – cepa L-Zagreb Iugoslávia (Croácia)

1971 Vacina para caxumba com a cepa L-Zagreb

- ◆ 640 soros pareados (de 6.800 pré-escolares vacinados):
soroconversão 88%-94%

Prislin-Muskic M. Primjena mikronmetode za odredjivanje titra virusa u vakcini protiv parotitisa. Magistarski rad Medicinski fakulter Svaucillsta u Zagreb. 1980.

1975 Estudos com a cepa L-Zagreb em vacina tríplice viral

- ◆ introdução vacina tríplice viral na Croácia
estudos clínicos: soroconversão 94%-98%

Jancikic B, Svel I, Smerdel S, Fabeta T, Pilar D, Duplancic-Simunjak R *et al.* Arhiv za zastitu majke i djeteta. 1976:151-159.

- ◆ Estudo com 344 pré-escolares vacinados
eficácia vacinal: 97%-100% (em epidemia caxumba)
soroconversão: 95%-98%

Jancikic B. Active immunization with live trivalent measles-mumps-rubella vaccine. Symp Epidem Gradacac 1978:39-47.

1976 Em surto de caxumba

- ◆ taxa de ataque entre não vacinados: 6,7%
nenhum caso entre os vacinados

Jancikic B, Hreljac-Hibser Lj, Smerdel S, Hibser M, Jelavic V, Cimbur T *et al.* Immune status for measles, mumps and rubella among first-graders before and after vaccination with MMR vaccine. 1978; Zbornik radova XX naucnog sastanka mikrobiologa, epidemiologa i infektologa Jugoslavije, Pula 1978:513-519.

- ◆ Em creches: taxa de ataque entre não vacinados: 37%-56%
nenhum caso entre os vacinados

Jancikic B. Field trials with combined trivalent measles-mumps-rubella vaccine. 4th International Congress of Virology, The Hague, The Netherlands. 1978:81 (Abstr).

Figura 20 – Estudos realizados na Iugoslávia com a cepa L-Zagreb para caxumba analisados por Beck *et al.*, 1989

Crovvari *et al.* (2000) realizaram, na Itália, um estudo duplo-cego, multicêntrico, para avaliar a reatogenicidade e a imunogenicidade de uma nova vacina tríplice viral. No estudo de

imunogenicidade, do qual participaram 686 crianças, compararam-se dois grupos com idade entre 12 e 27 meses que receberam duas diferentes vacinas. As taxas de soroconversão para sarampo e rubéola foram equivalentes entre os grupos (99,6% e 98,1%) para as cepas Schwarz e Edmonston-Zagreb para o sarampo e de 100,0% para a cepa RA 27/3 para a rubéola. Entretanto, para a caxumba, as taxas de soroconversão foram 97,0% e 35,0% (cepas RIT 4385 e Rubini), respectivamente. Uma das conclusões do estudo é que se torna importante selecionar cepas com melhor capacidade imunogênica em relação ao componente da caxumba, de modo a melhorar a eficácia das vacinas tríplices virais.

Nos últimos anos, foram publicados vários relatos, principalmente em Portugal, Itália e Suíça, mostrando pouca proteção contra a caxumba quando é utilizada na vacina tríplice viral a cepa Rubini (THE BENEVENTO ..., 1998; GALAZKA *et al.*, 1999).

Pannuti *et al.* (1991) realizaram estudo de prevalência de anticorpos para o sarampo após imunização em massa, em São Paulo. Participaram crianças entre 1 mês e 14 anos, independentemente da participação na campanha. Em 8.661 amostras coletadas, 94,1% foram positivas para anticorpos para sarampo. Entre crianças com um ou mais anos, foi observada diferença significativa na prevalência de anticorpos quando se compararam as vacinadas na campanha (prevalência de 97,0%) com as que não participaram da campanha (prevalência de 83,3%). Em adição, após a campanha foi observada uma acentuada e imediata diminuição nas taxas de incidência da doença (222/100.000 hab. em 1987 a 2,7/100.000 hab. em 1988). Os dados do estudo sugerem que a imunização em massa pode servir como uma estratégia adicional para o rápido controle da doença em países em desenvolvimento. Kim *et al.* (2004) realizaram estudo soropidemiológico na Coreia e demonstraram um aumento de 5% a 10% na imunidade para o sarampo após campanha de vacinação em massa (*catch-up*) em crianças com idade entre 9 e 17 anos. Também relataram um rápido controle na epidemia do sarampo no período.

Um estudo realizado na Bolívia por Bartoloni *et al.* (1997), sobre a resposta à revacinação do sarampo entre escolares bolivianos, demonstrou que todas as 20 crianças com anticorpos não detectáveis pré-vacinação e todas as 6 crianças com níveis <100miU soroconverteram após a vacinação, assim como 6 crianças com níveis entre 100miU e 199miU. Entre as 29 crianças que soroconverteram, 52% mostraram um significativo declínio nos níveis de anticorpos após um ano. O estudo confirmou a observação de que a revacinação teve sucesso na produção de uma resposta de anticorpos em crianças com títulos pré-vacinação baixos ou indetectáveis, mas também confirmou que a imunidade induzida pela vacina cai rapidamente.

Kuroiwa *et al.* (2003) avaliaram a prevalência de anticorpos para o sarampo antes e após campanha de vacinação em massa em duas áreas com diferentes programas de vacinação, no Laos, em crianças de 9 meses a 4 anos. Antes da vacinação, a área com baixa cobertura vacinal mostrou 62% de soropositividade e a com alta cobertura, 72%. Após a campanha de vacinação em massa, as áreas mostraram níveis de 91% e 90%, respectivamente, de soropositividade (aumento de 28% e 19%). Esse estudo confirmou que a campanha de vacinação em massa (*catch-up*) pode ser uma apropriada metodologia para, temporariamente, aumentar a imunidade protetora em áreas com menor acesso aos serviços de saúde. Ele considera também importante a manutenção dos serviços de imunização de rotina. Resultados semelhantes foram encontrados por Riddell *et al.* (2001), que avaliaram a soroprevalência para o sarampo na Austrália um ano após a campanha de vacinação em massa (*catch-up*) realizada em 1998. Participaram 1.155 escolares de 6 a 16 anos dos cursos primário e secundário. A soroconversão foi >90% (94,8% e 93,1%, respectivamente nos dois cursos). Os autores concluíram que, após um ano da campanha de vacinação em massa, os níveis de proteção para o sarampo são suficientes para prevenir a contínua circulação do vírus na região.

Massad *et al.* (1995) realizaram um estudo de eficácia da estratégia da vacina combinada contra a rubéola em São Paulo (Brasil). Após campanha de vacinação em massa (*catch-up*) com a vacina tríplice viral em crianças entre 1 e 15 anos de idade, eles avaliaram a soroprevalência imediata para rubéola e um ano após a campanha, em 4.953 crianças. Eles observaram que a média de soroprevalência para a rubéola aumentou de 0,40 para 0,97. Os autores concluíram que os altos níveis de soropositividade obtidos após a campanha indicam o sucesso da estratégia adotada. O estudo também demonstrou uma significativa redução, em relação ao número absoluto, de casos de SRC em menos de três anos após a campanha.

Estudo de soroprevalência realizado em São Paulo por Azevedo Neto *et al.* (1994) para avaliar a soroprevalência imediata e um ano após a introdução da vacina tríplice viral encontraram soropositividade para a rubéola superior a 95%. Resultados semelhantes foram obtidos por Zanetta *et al.* (2003).

Após campanha de vacinação em massa, em 1992, a vacina tríplice viral foi incluída no programa de imunização de rotina, no estado de São Paulo. Após essa data, os dados de prevalência para a rubéola na região demonstram uma mudança na faixa etária dos casos relatados de rubéola, que passou de 15-19 anos para 20-29 anos. Essa modificação demográfica aumenta as chances de rubéola nas mulheres grávidas, bem como o risco para SRC (SÃO PAULO, 2000). Rymkiewicz *et al.* (2002) realizaram estudos de anticorpos para a rubéola em mães com idade maior que 18 anos que acompanhavam seus filhos na emergência pediátrica do Hospital da Universidade de São Paulo. Encontraram falta de anticorpos protetores em 8,7% dessas mulheres. Esse resultado não foi muito diferente dos 9,2% de mulheres suscetíveis entre 20-34 anos antes do programa de vacinação. Os resultados revelaram um expressivo número de mulheres suscetíveis, o que ressalta a necessidade de se manterem todas as oportunidades para evitar casos de SRC e erradicar a doença.



CONCLUSÕES



CONCLUSÕES

Os resultados de soroprevalência evidenciados antes da administração das vacinas permitem considerar que:

- a) na amostra de escolares vacinados para o sarampo, uma proporção de 20,8% dos sujeitos apresentaram níveis de anticorpos insuficientes (13,0% negativos e 7,8% limítrofes) para proteção de doença clínica. Não houve evidência de crescimento nas proporções de positividade para meninos e meninas, em relação às idades estudadas;
- b) na amostra de escolares sem vacinação prévia para caxumba e rubéola, constatou-se 30,7% e 44,6% de sujeitos suscetíveis, respectivamente, o que justifica a importância da introdução da vacina tríplice viral no calendário vacinal do Rio Grande do Sul. Além disso, observaram-se evidências de crescimento nas proporções de positividade nas diferentes idades estudadas: para a caxumba somente entre os meninos e para a rubéola somente entre as meninas.

Os resultados de soroprevalência após a administração das três vacinas tríplices virais permitem considerar que:

- a) as vacinas estudadas mostraram ser imunogênicas para sarampo, caxumba e rubéola, com níveis ótimos de soroconversão para o sarampo, a caxumba e a rubéola;

-
- b) a vacina A (Tresivac[®]-SII) evidenciou taxa de 99,5% de soroconversão para o componente da caxumba, com diferença estatisticamente significativa em relação às outras duas vacinas.



GLOSSÁRIO



GLOSSÁRIO

- Bio-Manguinhos/FIOCRUZ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/
Fundação Oswaldo Cruz
- *borderline* limítrofe
- *booster* reforço
- *catch-up* campanha de vacinação em massa
- *Cutoff* ponto de corte
- *follow-up* campanhas de seguimento
- *gold standard* padrão ouro
- *keep-up* vacinação de rotina
- *low-avidity* ligação fraca (com antígeno)
- *pool* grupo reunido
- *recall* chamar de volta



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS

- Acharya A, Diaz-Ortega JL, Tambini G, Quadros C, Arita I. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine* 2002;20(27-28):3332-41.
- Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(1):62-6.
- Andrus JK, Periago MR. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas: another opportunity to address inequities in health. *Rev Panam Salud Publica* 2004;15(3):145-6.
- Azevedo Neto RS, Silveira AS, Nokes DJ, Yang HM, Passos SD, Cardoso MR, et al. Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of Sao Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect* 1994;113(1):161-73.
- Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004;363(9415):1127-37.
- Bartoloni A, Cutts FT, Guglielmetti P, Brown D, Bianchi Bandinelli ML, Hurtado H, et al. Response to measles revaccination among Bolivian school-aged children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(6):716-8.
- Bautista-Lopez N, Ward BJ, Mills E, McCormick D, Martel N, Ratnam S. Development and durability of measles antigen-specific lymphoproliferative response after MMR vaccination. *Vaccine* 2000;18(14):1393-401.
- Beck M, Welsz-Malecek R, Mesko-Prejac M, Radman V, Juzbasic M, Rajninger-Miholic M, et al. Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts. I. Production and field trials. *J Biol Stand* 1989;17(1):85-90.
- Bellini WJ, Rota PA. CDC.. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs. *Emerg Infect Dis* 1998;4(1):29-35.
- Boulianne N, De Serres G, Ratnam S, Ward BJ, Joly JR, Duval B. Measles, mumps and rubella antibodies in children 5-6 years after immunization: effect of vaccine type and age at vaccination. *Vaccine* 1995;13(16):1611-6.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Instituto Evandro Chagas. Projeto Pesquisa de Anticorpos na Rubéola: Relatório Final. Brasília; s.d.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Manual de vigilância para a erradicação do sarampo e controle da rubéola. Brasília; 2001a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Plano Nacional de Erradicação do Sarampo. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/sarampo/pdfs/plano_sarampo.pdf (2001b). Acesso em: 22 Jul 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota de julho de 2005 sobre as medidas para a contenção do surto de sarampo. Nota técnica sarampo preliminar GT – Exantemáticas/COVER/CEIDT/DEVEP/SVS/MS. Brasília; 2005.

Castillo-Solorzano C, Carrasco P, Tambini G, Ref. S, Brana M, Quadros CA. New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2003;187 Supl 1:S146-52.

Castro-Silva R, Camacho LA, Amorim L, Medeiros AD, Ferreira DA, Oliveira SA, Siqueira MM. Serological surveillance of measles in blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14(5):334-40.

CDC. Centers for Diseases Control and Prevention. Update: global measles control and mortality reduction - worldwide, 1991-2001. *MMWR* 2003;52(20):471-5.

CDC. Centers for Diseases Control and Prevention. Notice to readers: recommendations from Meeting on Strategies for Improving Global Measles Control, May 11-12, 2000. *MMWR* 2000;49(49):1116-8.

CDC. Centers for Diseases Control and Prevention. Advances in global measles control and elimination: summary of the 1997 International Meeting. *MMWR* 1998;47(11):1-23.

Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990;162(5):1036-42.

Cherry JD. Rubella. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p.1922-49.

Christenson B, Böttiger M. Measles antibody: comparison of long-term vaccination titres, early vaccination titres and naturally acquired immunity to and booster effects on the measles virus. *Vaccine* 1994;12(2):129-33.

Cox MJ, Azevedo RS, Massad E, Fooks AR, Nokes DJ. Measles antibody levels in a vaccinated population in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92(2):227-30.

Crovati P, Gabutti G, Giammanco G, Dentico P, Moiraghi AR, Ponzio F, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined measles-mumps-rubella vaccine: results of a multicentre trial. The Cooperative Group for the Study of MMR vaccines. *Vaccine* 2000;18(25):2796-803.

Crowcroft N, Pebody R. Prevention of congenital rubella infection: a challenge for every country in Europe. *Eurosurveillance* 2004;9(4):2.

Cutts FT, Bartoloni A, Guglielmetti P, Gil F, Brown D, Bianchi Bandinelli ML, et al. Prevalence of measles antibody among children under 15 years of age in Santa Cruz, Bolivia: implications for vaccination strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89(1):119-22.

Cutts FT, Vynnycky E. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *Int J Epidemiol* 1999;28:1176-84.

Cutts FT, Henao-Restrepo A, Olive JM. Measles elimination: progress and challenges. *Vaccine* 1999;17 Supl 3:S47-S52.

-
- Dai B, Chen ZH, Liu QC, Wu T, Guo CY, Wang XZ, et al. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China. *Bull World Health Organ* 1991;69(4):415-23.
- Diez Domingo J, Calvo Rigual F, Gonzalez Granda D. Seroprevalencia del sarampión en escolares valencianos. Grupo para el estudio del sarampión. *Med Clin (Barc)* 1995;105(13):487-90.
- Dine MS, Hutchins SS, Thomas A, Williams I, Bellini WJ, Redd SC. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26-33 years after vaccination. *J Infect Dis* 2004;189 Suppl 1:S123-30.
- Dobson R. Mumps cases rise among teenagers and young adults. *BMJ* 2004;329(7458):132.
- Ehreth J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine* 2003;21(27-30):4105-17.
- Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ* 1999;77(1):3-14.
- Glass K, Grenfell BT. Waning immunity and subclinical measles infection in England. *Vaccine* 2004;22(29-30):4110-6.
- Glikmann G, Petersen I, Mordhorst CH. Prevalence of IgG-antibodies to mumps and measles virus in non-vaccinated children. *Dan Med Bull* 1988;35(2):185-7.
- Gonçalves G, Araújo A, Cardoso MLM. Outbreak of mumps associated with poor vaccine efficacy: Oporto Portugal 1996. *Eurosurveillance* 1998;3(12):119-21.
- Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005;330(7500):1132-5.
- Henderson DA. Lessons from the eradication campaigns. *Vaccine* 1999;17 Suppl 3:S53-5.
- Hersh BS, Fine PE, Kent WK, Cochi SL, Kahn LH, Zell ER, et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr* 1991;119(2):187-93.
- Hersh BS, Tambini G, Nogueira AC, Carrasco P, Quadros CA. Review of regional measles surveillance data in the Americas, 1996-99. *Lancet* 2000;355(9219):1943-8.
- Janaszek W, Slusarczyk J. Immunity against measles in populations of women and infants in Poland. *Vaccine* 2003;21(21-22):2948-53.
- Janaszek-Seydlitz W, Bucholc B, Gorska P, Slusarczyk J. Mumps in Poland since 1990 to 2003: epidemiology and antibody prevalence. *Vaccine* 2005;23(21):2711-6.
- Kanbur NO, Derman O, Kutluk T. Age-specific mumps seroprevalence of an unvaccinated population of adolescents in Ankara, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2003;56(5-6):213-5.
- Kim SS, Han HW, Go U, Chung HW. Sero-epidemiology of measles and mumps in Korea: impact of the catch-up campaign on measles immunity. *Vaccine* 2004;23(3):290-7.

- Kuroiwa C, Xayyavong P, Vongphrachanh P, Khampapongpane B, Yamanaka M, Nakamura S. Difficulties in measles elimination: prevalence of measles antibodies before and after mass vaccination campaign in Laos. *Vaccine* 2003;21(5-6):479-84.
- Lee MS, Chien LJ, Yueh YY, Lu CF. Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1995-1997. *Vaccine* 2001;19(32):4644-51.
- Lee MS, Nokes DJ. Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies. *Bull World Health Organ* 2001;79(7):615-24.
- Markowitz LE, Katz S. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA, editors. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p.229-76.
- Massad E, Azevedo Neto RS, Burattini MN, Zanetta DM, Coutinho FA, Yang HM, et al. Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol* 1995;24(4):842-50.
- Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schechter MT. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. *Am J Public Health* 1989;79(4):475-8.
- Mitchell LA, Zhang T, Tingle AJ. Differential antibody responses to rubella virus infection in males and females. *J Infect Dis* 1992;166(6):1258-65.
- Mitchell LA. Sex differences in antibody- and cell-mediated immune response to rubella re-immunisation. *J Med Microbiol* 1999;48(12):1075-80.
- Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E. Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age. *BMJ* 1988;297(6651):770-2.
- Mulders MN, Truong AT, Muller CP. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology. *Vaccine* 2001;19:2245-9.
- Muller CP. Measles elimination: old and new challenges? *Vaccine* 2001;19(17-19):2258-61.
- Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 Project: aims, methods and data sources. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001; Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper no. 36. Disponível em <http://www3.who.int/whois/burden/papers/discussion%20paper%2036%20revised.doc>. Acesso 15 ago. 2005.
- Nardone A, Pebody RG, van den Hof S, Levy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC, et al. Seroepidemiology of mumps in western Europe. *Epidemiol Infect* 2003;131(1):691-701.
- Oster NV, Harpaz R, Redd SB, Papania MJ. International importation of measles virus--United States, 1993-2001. *J Infect Dis* 2004;189 Suppl 1:S48-53.
- Pannuti CS, Moraes JC, Souza VA, Camargo MC, Hidalgo NT. Measles antibody prevalence after mass immunization in Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 1991;69(5):557-60.
- Pannuti CS, Morello RJ, Moraes JC, Curti SP, Afonso AM, Camargo MC, et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G

avidity in measles cases during the 1997 Sao Paulo epidemic. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(1):119-22.

Paunio M, Hedman K, Davidkin I, Valle M, Heinonen OP, Leinikki P, et al. Secondary measles vaccine failure identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiol Infect* 2000;124(2):263-71.

Pebody RG, Gay NJ, Hesketh LM, Vyse A, Morgan-Capner P, Brown DW, et al. Immunogenicity of second dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine and implications for serosurveillance. *Vaccine* 2002;20(7-8):1134-40.

Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine* 2001;19(25-26):3311-9.

Quadros CA. Can measles be eradicated globally? *Bull World Health Organ* 2004;82(2):134-8.

Quadros CA, Izurieta H, Venczel L, Carrasco P. Measles eradication in the Americas: progress to date. *J Infect Dis* 2004;189 Supl 1:S227-35.

Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, et al. Measles elimination in the Americas: evolving strategies. *JAMA* 1996;275(3):224-9.

Quintana E, Shahidi H. Mumps. Updated 2005 Mar 14. Acesso 20 June 2005. Disponível em: <http://www.emedicine.com/emerg/topic391.htm>

Rager-Zisman B, Bazarsky E, Skibin A, Chamney S, Belmaker I, Shai I, et al. The effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune response of previously immunized primary school children. *Vaccine* 2003;21(19-20):2580-8.

Ratnam S, West R, Gadag V, Williams B, Oates E. Immunity against measles in school-aged children: implications for measles revaccination strategies. *Can J Public Health* 1996;87(6):407-10.

Riddell MA, Leydon JA, Ugoni A, Kelly HA. A serosurvey evaluation of the school-based measles 'catch-up' immunisation campaign in Victorian school-aged children. *Aust N Z J Public Health* 2001;25(6):529-33.

Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14(5):306-15.

Rymkiewicz E, Zuzarte FCC, Campos SO, Pinto MIM. Rubella immunization strategies in the state of São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 2002;80(3):258.

Santos BA, Ranieri TS, Bercini M, Schermann MT, Famer S, Mohrdieck R, et al. An evaluation of the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2002;12(4):240-6.

São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica. Rubéola: casos confirmados por (Lab./Vinc.) e porcentagens por faixa etária e por região - estado de São Paulo, 2000. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/rub_labfe.htm. Acesso 15 ago. 2005.

- Sato HK. Caxumba. In: Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RCM. *Imunizações: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu; 2000. p.403-11.
- Savage E, Ramsay M, White J, Beard S, Lawson H, Hunjan R, et al. Mumps outbreaks across England and Wales in 2004: observational study. *BMJ* 2005;330(7500):1119-20.
- Souza VA, Moraes JC, Sumita LM, Camargo MC, Fink MC, Hidalgo NT, et al. Prevalence of rubella antibodies in a non-immunized urban population, Sao Paulo, Brazil. The Division of Immunization, CVE. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1994;36(4):373-6.
- Spika J, Hanon FX, Wassilak S, Pebody R, Emiroglu N. Preventing congenital rubella infection in the european region of WHO: 2010 target. *Eurosurveillance* 2004;9(4):3-4.
- St Sauver JL, Jacobson RM, Vierkant RA, Jacobsen SJ, Green EM, Schaid DJ, et al. Correlations between measles, mumps and rubella serum antibody levels in Olmsted County school children. *Vaccine* 2001;19(11-12):1363-8.
- The Benevento and Compobasso Pediatricians Network for the Control of Vaccine-Preventable Diseases. Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against pertussis, measles, rubella and mumps. *Vaccine* 1998;16(8):818-22.
- Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M, Middleton P, Mathias R, MacWilliam L, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet* 1997;349(9061):1277-81.
- Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000;18(14):1382-92.
- van den Bosch CA, Cohen B, Walters T, Jin L. Mumps outbreak confined to a religious community. *Eurosurveillance* 2000;5(5):58-60.
- van den Hof S, van Gageldonk-Lafeber AB, van Binnendijk RS, van Gageldonk PG, Berbers GA. Comparison of measles virus-specific antibody titres as measured by enzyme-linked immunosorbent assay and virus neutralisation assay. [published erratum in *Vaccine* 2004;22(3-4):544]. *Vaccine* 2003;21(27-30):4210-4.
- van den Hof S, Berbers GA, de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA. Sero-epidemiology of measles antibodies in the Netherlands, a cross-sectional study in a national sample and in communities with low vaccine coverage. *Vaccine* 2000;18(9-10):931-40.
- Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Roseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? *Vaccine* 2004;22(21-22):2713-6.
- Visser LE, Gonzalez Perez KC, Ramos Tejera J, Berjon Barrientos AC, Vergara Guerrero Y, Martinez Navarro JF. An outbreak of mumps in the Province of Leon, Spain 1995-1996. *Eurosurveillance* 1998;3(2):14-8.
- Zanetta DM, Cabrera EM, Azevedo RS, Burattini MN, Massad E. Seroprevalence of rubella antibodies in the State of Sao Paulo, Brazil, 8 years after the introduction of vaccine. *Vaccine* 2003;21(25-26):3795-800.

-
- Ward BJ, Boulianne N, Ratnam S, Guiot MC, Couillard M, De Serres G. Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigen-specific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination. *J Infect Dis* 1995;172(6):1591-5.
- Wagenvoort JH, Harmsen M, Boutahar-Trouw BJ, Kraaijeveld CA, Winkler KC. Epidemiology of mumps in the Netherlands. *J Hyg (Lond)* 1980;85(3):313-26.
- Wharton M, Cochi SL, Williams WW. Measles, mumps, and rubella vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(1):47-73.
- Wild TF. Measles vaccines, new developments and immunization strategies. *Vaccine*. 1999;17:1726-9.
- WHO. Department of Vaccines and Biologicals. Report of a meeting on preventing congenital rubella syndrome: immunization strategies surveillance needs. Geneva, 12-14 January 2000. Geneva: WHO; 2000. (Document WHO/V&B/00.10).
- WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: internal paper. Review of mumps vaccine strain – associated adverse events, and recommendation for mumps vaccination programs. In press 2003.
- WHO. Mumps virus vaccines. *WER* [on line journal] 2001 Nov. Acesso 26 June 2005; 45:346-55 Disponível em: <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7645.pdf>
- WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. The history of vaccination. Acesso 20 June 2005. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-diseases/history/history.shtml>
- WHO. Strategic plan for the elimination of measles in the European Region. CMDS 01 01 06/10. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1997.



ANEXO A



Lista das escolas participantes

LISTA DAS ESCOLAS PARTICIPANTES

PORTO ALEGRE

ESCOLAS ESTADUAIS:

1. E.E.1º Grau Roque Callage
2. E.E.1º Grau e 2º Grau Mal. Floriano Peixoto
3. E.E.1º Grau Inc. Paul Harris
4. E.E.1º Grau Alceu Wamosy
5. E.E.1º Grau Maurício Sirotski Sobrinho
6. E.E.1º Grau Itamarati
7. E.E.1º Grau e 2º Grau Florinda Tubino Sampaio
8. E.E.1º Grau Inc. Argentina
9. E.E.1º Grau Inc. Oscar Schmitt
10. E.E.1º Grau Lions Clube Porto Alegre Farrapos
11. E.E.1º Grau Araújo Porto Alegre
12. E.E.1º Grau Inc. Henrique Farjat
13. E.E.1º Grau e 2º Grau Padre Rambo
14. E.E.1º Grau Inc. Pedro Américo
15. E.E.1º Grau Professor Leopoldo Tietbohl
16. E.E.1º Grau Humaitá
17. E.E.1º Grau e 2º Grau Paula Soares
18. E.E.1º Grau Souza Lobo
19. E.E.1º Grau Inc. Prof. Thereza N. Carvalho
20. E.E.1º Grau Marieta da Cunha Silva
21. E.E.1º Grau Inc. Machado de Assis
22. E.E.1º Grau Inc. Dr. Herophilo C. de Azambuja
23. E.E.1º Grau Dr. Carlos Barbosa Gonçalves
24. E.E.1º Grau e 2º Grau Pres. Arthur da Costa e Silva
25. E.E.1º Grau Dr. Augusto Armbrust
26. E.E.1º Grau Inc. Eva Carminatti
27. E.E.1º Grau e 2º Grau Paraná
28. E.E.1º Grau São Francisco de Assis

29. E.E.1º Grau Dom Pedro I
30. E.E.1º Grau e 2º Grau Santa Rosa
31. E.E.1º Grau Mané Garrincha - CIEP

ESCOLAS MUNICIPAIS:

32. E.M.1ºGrau João Antônio Satte
33. E.M.1ºGrau Ana Íris do Amaral
34. E.M.1ºGrau Vereador Antônio Giudice
35. E.M.1ºGrau Saint Hilaire
36. E.M.1ºGrau América
37. E.M.1ºGrau N. Sra. de Fátima
38. E.M.1ºGrau Wenceslau Fontoura
39. E.M.1ºGrau Dep. Lidovino Fanton

ESCOLAS PARTICULARES:

40. Colégio Santa Tereza de Jesus
41. Colégio São Manoel
42. Escola de 1º Grau Espírito Santo
43. Colégio Cruzeiro do Sul
44. Centro Educacional Adventista Partenon
45. Escola de 1º Grau Inc. Maria Imaculada
46. Escola de 1º e 2º Grau José Cesar de Mesquita
47. Escola de 1º Grau Inc. Projeto.

SANTA MARIA

ESCOLAS ESTADUAIS:

1. E.E. 1ºGRAU Rufino Gonçalves da Trindade
2. E.E. 1ºGRAU Princesa Isabel
3. E.E. 1ºGRAU Rocha Vieira
4. Unidade Estadual de Ensino Henrique de Osso
5. Instituto de Educação Olavo Bilac

ESCOLAS MUNICIPAIS:

6. E.M. 1ºGRAU INC. Santos Dumont
7. E.M. 1ºGRAU INC. São Paulo
8. E.M. 1ºGRAU INC. Herna Krauspenhar
9. E.M. 1ºGRAU INC. Barragem
10. E.M. 1ºGRAU INC. Leduvina da Rosa Rossi
11. E.M. 1ºGRAU INC. Santa Helena
12. E.M. 1ºGRAU INC. Olavo Iesen
13. E.M. 1ºGRAU INC. Oscar Grau
14. E.M. 1ºGRAU INC. Renato N. Zimmermann
15. E.M. Castro Alves
16. E.M. 1ºGRAU REV. Alfredo Winderlich
17. E.M. 1ºGRAU INC. Padre Gabriel Bolzan
18. E.M. 1ºGRAU INC. Lidovino Fanton
19. E.M. 1ºGRAU INC. Lívia Menna Barreto

ESCOLAS PARTICULARES:

20. Escola de 1ºGrau Adventista
21. Escola Santa Catarina
22. Educandário São Vicente de Paula
23. Escola de 1ºGrau Antônio Alves Ramos



ANEXO B



Termo de Consentimento Pós-Infonnação



**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE E DO MEIO AMBIENTE**

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Certifico que fui informado(a) sobre as indicações e possíveis reações da vacina Tríplice Viral (contra a rubéola, caxumba e sarampo) e, estando ciente dos benefícios que a mesma proporciona, consinto a sua aplicação em meu (minha) filho(a)

Escola: _____ Turma: _____ Série: _____

Porto Alegre, / /

Assinatura do pai, mãe ou responsável _____ RG: _____



ANEXO C



Identificação e informações clínicas

AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE E REATOGENICIDADE DE TRÊS VACINAS TRÍPLICE VIRAL

EQUIPE: |_|_|

| | |
|--|-------------------------|
| NOME DA ESCOLA: _____ CÓDIGO DA ESCOLA: _____ TURNO: _____ SÉRIE: _____ TURMA: _____ NÚMERO ALUNO: _____ | _____ _____ _____ |
| IDENTIFICAÇÃO E INFORMAÇÕES CLÍNICAS | |
| As informações deste quadro devem ser fornecidas pelos pais ou responsáveis. | |
| NOME DA CRIANÇA: _____ NOME DA MÃE: _____ | |
| DATA. NASC: ____/____/____ IDADE: _ Anos SEXO: Feminino _ Masculino _ | _____ _____ _____ |
| ENDEREÇO: _____ BAIRRO: _____ CIDADE: _____ TELEFONE: _____ REFERÊNCIA: _____ | |
| A criança já foi vacinada com qualquer tipo de vacina tríplice viral (MMR) ? Sim _ Não _ | |
| Em caso de resposta "Sim" à pergunta anterior, informar a data da vacinação: ____/____/____ | |
| A criança já teve sarampo ? Sim _ Não _ A criança já teve caxumba ? Sim _ Não _ A criança já teve rubéola ? Sim _ Não _ | |
| A criança está tomando algum medicamento ? Sim _ Não _ Qual medicamento ? _____ | |
| Data do preenchimento deste quadro: ____/____/____ | |
| Assinatura do Responsável: _____ | |

INFORMAÇÕES TÉCNICAS



ANEXO D



**An evaluation of the adverse reaction potential of three
measles-mumps-rubella combination vaccines.**

Santos BA *et al.* Rev Panam Salud Publica 2002; 12(4): 240-6.

Rev Panam Salud Publica vol.12 no.4 Washington Oct. 2002

An evaluation of the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines

Boaventura Antônio dos Santos,¹ Tani Schilling Ranieri,² Marilina Bercini,² Maria Tereza Schermann,² Sirlei Famer,² Renate Mohrdieck,² Teresinha Maraskin,³ and Mário Bernardes Wagner¹

ABSTRACT

Objective. To compare the incidence of adverse events following the administration of three commercially available measles-mumps-rubella (MMR) combination vaccines.

Methods. A randomized double-blind clinical trial was performed in 1996 that involved a total of 10 142 students 6-12 years of age in the state of Rio Grande do Sul, in Brazil. An MMR vaccine containing the Edmonston-Zagreb, Leningrad-Zagreb, and RA 27/3 strains ("vaccine A") was administered to 2 226 students (21.9% of the total); an MMR vaccine with the Moraten, Jeryl Lynn, and Wistar 27/3 strains ("vaccine B") was administered to 2 216 children (21.8%); and an MMR vaccine containing the Schwartz, Urabe AM-9, and Wistar 27/3 strains ("vaccine C") was given to 2 179 students (21.5%). A control group of 3 521 students (34.7%) was not vaccinated. Both the vaccinated subjects and the control subjects were followed daily for 30 days to detect any clinical manifestations.

Results. Adverse events were more frequent in the vaccinated children than in the control group ($P < 0.01$). In terms of causing parotitis, vaccine A had a relative risk (RR) of 5.72 (95% confidence interval (CI) = 3.11-10.54) when compared with vaccine B, and an RR of 2.33 (95% CI = 1.52-3.58) when compared with vaccine C. Vaccine A was also associated with an increased risk of lymphadenopathy when compared with vaccine B (RR = 3.11; 95% CI = 1.78-5.45) and with vaccine C (RR = 2.22; 95% CI = 1.35-3.66). Vaccine C was associated with an increased risk of parotitis when compared with vaccine B (RR = 2.46; 95% CI = 1.26-4.80). Three cases of aseptic meningitis were detected among the children in the study group, but only one case of vaccine-related aseptic meningitis was identified, among the children receiving vaccine A.

Conclusions. The three MMR vaccines that we studied are associated with different risks of adverse events. We found vaccine A to cause more reactions than the two other vaccines, especially vaccine B. In addition, vaccine A presented both a temporal and a cause-and-effect association with one case of aseptic meningitis. We hope that this study will contribute information that can be used in choosing MMR vaccines with safe and effective strains, especially for mass vaccination strategies.

Key words. Vaccination, measles, mumps, rubella, Brazil.

RESUMEN

Objetivos. Comparar la incidencia de acontecimientos adversos tras la administración de tres vacunas combinadas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola que ya están en el mercado.

Métodos. En 1996 se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doblemente enmascarado, en el que participaron 10 142 estudiantes de 6 a 12 años del estado de Rio Grande do Sul, Brasil. Las vacunas utilizadas contenían: A) las cepas Edmonston-Zagreb, Leningrado-Zagreb y RA 27/3A; B) las cepas Moraten, Jeryl Lynn y Wistar 27/3, y C) las cepas Schwartz, Urabe AM-9 y Wistar 27/3. La vacuna A se administró a 2 226 niños (21,9%), la B a 2 216 (21,8%), y la C a 2 179 (21,5%). El grupo de control lo formaron 3 521 niños (34,7%) no vacunados. Todos los participantes fueron observados diariamente durante 30 días para detectar posibles manifestaciones clínicas.

Resultados. Los acontecimientos adversos fueron más frecuentes en los niños vacunados que en el grupo de control ($P < 0,01$). El riesgo relativo (RR) de tumefacción parotídea con la vacuna A fue de 5,72 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 3,11 a 10,54) en comparación con la vacuna B, y de 2,33 (IC95: 1,52 a 3,58) en comparación con la vacuna C. La vacuna A también se asoció a un mayor riesgo de linfadenopatía que las vacunas B (RR = 3,11; IC95: 1,78 a 5,45) y C (RR = 2,22; IC95: 1,35 a 3,66). La vacuna C se asoció a un mayor riesgo de tumefacción parotídea que la vacuna B (RR = 2,46; IC95: 1,26 a 4,80). En los niños vacunados se detectaron tres casos de meningitis aséptica, pero solo uno, que recibió la vacuna A, se relacionó con la vacuna.

Conclusiones. Las tres vacunas estudiadas se asociaron a diferentes riesgos de acontecimientos adversos. La vacuna A causó más reacciones que las otras dos, en particular más que la vacuna B. Además, la vacuna A presentó una asociación temporal y causal con un caso de meningitis aséptica. Este estudio aporta información

que puede ser utilizada para elegir vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a base de cepas eficaces y seguras, especialmente para la vacunación en masa.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Send correspondence and reprint requests to: Boaventura Antônio dos Santos, Núcleo de Pesquisa em Vacinas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, no. 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; telephone: 55-5133168749; fax: 55-5133168748; e-mail: nuclivac@hcpa.ufrgs.br

² Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Since the 1960s several vaccines of differing composition and origin have been available individually against measles, mumps, and rubella. Subsequently, such vaccines have been combined for use as a single measles-mumps-rubella (MMR) combination vaccine (1, 2). Depending on the type of strain used and the individual response to the vaccine, administration of such combinations can cause adverse events, which can range from mild and relatively frequent to severe but rare reactions (1, 3, 4). The most common adverse events associated with the measles strains are fever, occurring in 5% to 15% of the vaccinees, and skin rash, with a 5% incidence (1, 2). As to mumps strains, post-vaccination events are rare, with fever and parotitis being the most frequent ones. Aseptic meningitis has been a major problem, and several studies have demonstrated a clear association with the more reactogenic strains (1, 3, 5-7). Regarding the rubella strain, fever, skin rash, and/or lymphadenopathy occur in 5% to 15% of the vaccinees, while arthritis is the most common side effect in postpubertal women, occurring in 13% to 15% of them (2, 4).

In Brazil one of the objectives of the National Immunization Program is to better control rubella and mumps and to eradicate measles. To eradicate measles, the main strategy used is mass vaccination campaigns, with the measles vaccination often combined with strains of rubella and mumps. A monovalent vaccine against measles has been included in the primary immunization schedule in the country since 1973, and the MMR combination vaccine has been gradually introduced since the early 1990s, state by state.

In an attempt to collect data on adverse events associated with three different MMR combination vaccines, a clinical trial was carried out in 1996 that included more than 10 000 students from Porto Alegre and Santa Maria, two cities that are in Rio Grande do Sul, the southernmost state of Brazil. The three vaccines used in the study (labeled as "A," "B," and "C") had the compositions (strains) shown in Table 1.

During our bibliographic review before the clinical trial, we found no studies that compared these three combination vaccines and only a few articles about vaccine A (8-11). Before our study, three Brazilian states were using vaccine C, a choice that had been made by local public health administrators.

The Ministry of Health of Brazil supported this research, with a particular interest in estimating the incidence of adverse events related with these vaccines, especially vaccine A. At the time of our study, vaccine A was being used in a few countries (8-11), but it had not

yet been used in Brazil. For the National Immunization Program of Brazil, the goal was to develop information to apply in choosing more effective, safer vaccines to use primarily in mass and follow-up vaccination campaigns, in line with the recommendations of the Pan American Health Organization (12).

MATERIALS AND METHODS

Study design

We conducted a double-blind randomized clinical trial in order to evaluate the adverse reaction potential of three MMR combination vaccines in schoolchildren 6 to 12 years old from Porto Alegre and Santa Maria. A stratified sampling design was used, wherein the study population was selected in proportion to the relative population of the two cities: 85.2% for Porto Alegre and 14.8% for Santa Maria. Children assigned to each sample were randomly selected from 70 public and private schools, 47 from Porto Alegre and 23 from Santa Maria. Four groups were formed: one group for each of the three MMR vaccines, and a control group which did not receive an MMR vaccination.

Children were excluded from the trial if they presented any of the following contraindications to the MMR vaccine: congenital or acquired immunodeficiency; malignant neoplasia; high-dose treatment with corticoids or other immunosuppressive drugs; previous history of anaphylactic reaction secondary to the use of neomycin or to egg intake; pregnancy; use of human immunoglobulin, whole blood, or plasma within the previous three months; and moderate to severe acute febrile conditions at the time of enrollment.

A questionnaire designed to collect individual information about the children (age, sex, vaccination background, previous diseases, family income, etc.) was used. In each school, children were recruited according to the age groups of the study. After obtaining informed consent from the parents or other legal representatives, children were randomized to one of three vaccine groups (A, B, or C). The vaccine bottles were labeled so as to prevent their identification by the vaccinees, the vaccinators, the researchers, and the nurses who managed the follow-up. The control group (children who were not vaccinated) was homogenous in relation to the vaccinated children. Including a control group was considered important since the study was carried out during a period of seasonal outbreaks of the three diseases. The main goal with the control group was to determine the occurrence of systemic manifestations since those students had not received an injectable placebo.

Statistical analysis

The projected sample size, approximately 2 200 children per vaccinated group and 3 500 nonvaccinated controls, was designed to allow detection of two-fold increases in events as rare as 1.5%, with levels of at least $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.10$. That is, the sample size was estimated to have a power of 90% to detect a two-fold or larger increase in frequencies as low as 1.5%, and 80% power in frequencies as low as 1.2%.

Differences among the groups in values of continuous variables (e.g., age) were compared using means and standard deviations, via analysis of variance, while those for categorical variables (e.g., adverse events, expressed as percentages) were compared using the chi-square test. Additionally, we calculated the relative risk (RR) of adverse events and the 95% confidence interval (CI) for that. Data were processed and analyzed with the help of two

software packages, SPSS version 6.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States of America) and Epi Info version 6.04B (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States).

Because of the limitations of our sample size, we did not try to determine what the incidence rate of vaccine-associated adverse events would be in larger population groups for rare events such as aseptic meningitis and thrombocytopenic purpura.

Vaccines used

As mentioned earlier, the three vaccines used in this study were labeled as "A", "B," and "C," and they had the composition (strains) as shown in Table 1. Each dose of the three vaccines corresponded to 0.5 mL and was injected in the arm subcutaneously, at the level of the deltoid muscle. Antipyretics were not routinely used after the vaccinations.

Field work and data collection

Several meetings with parents, teachers, and professionals from government health reference units (hospitals and outpatient units) were held. At these meetings, the study design and the activities to be carried out were presented.

The field work consisted of vaccine delivery in the schools and monitoring of the signs and symptoms among the participating children. The field work was performed by selected health professionals who had received a total of 40 hours of training from the researchers. The professionals were selected from the health services and were paid for their work.

The teams that delivered the vaccines included a coordinator (a nurse), the vaccine delivery staff (nursing assistants), an administrative support staff, and a driver. They worked from 26 to 30 August 1996 in Porto Alegre and from 9 to 12 September in Santa Maria.

The monitoring of signs and symptoms was carried out by a team of nurses. The monitoring was begun with each vaccine's administration, in order to observe immediate reactions, and it was continued daily over the following 30 days. The nurses visited the schools and recorded, on a standard form, the clinical events observed in both the vaccinated and control children, regardless of the events' causal relationship with the vaccine. Home and hospital visits were scheduled in order to complement that school-based data collection, such as when a student was absent from school or was hospitalized. Reactions that had taken place on a Saturday or Sunday were recorded by the nurses on Monday. Each adverse effect was defined in an instruction manual that was the basis for the nurses' training. Nurse teams met on a weekly basis with the researchers in order to discuss the recorded information and to solve any administrative problems.

From a subgroup of 640 children, selected from 6 of the 70 schools, paired blood samples were collected before the immunization and 30 days after it. This step made it possible to compare the children's previous immunological status and the post-immunization response.

Ethical issues

The protocol of this study was reviewed and approved by the scientific research and health ethics councils at both the Clinics Hospital of Porto Alegre and the Federal University of

Santa Maria. The parents or other legal representatives received all the information about the vaccines used in this trial and the potential risks for adverse events and signed an informed consent form allowing their children to participate in the study.

RESULTS

A total of 10 142 schoolchildren participated in the study. Out of this total, 6 621 were vaccinated in three groups: 2 226 of them (21.9% of the total sample) received vaccine A, 2 216 (21.8%) received vaccine B, and 2 179 (21.5%) received vaccine C. The control group was made up of 3 521 children (34.7% of the total sample). Age and sex variables were homogeneously distributed among the four groups (the three vaccinated groups and the one control group). There was an age range of 6 to 12 years among the participants, and the entire group contained 54% females and 46% males. During the observational period, 1 186 of the vaccinated children (17.9% of them) presented some kind of adverse event, compared with only 168 controls (4.8% of the control group).

Of the children from the four groups presenting with an adverse event, 45% of them presented with only one sign or symptom. For the students who had been vaccinated, the most commonly reported local adverse events are shown in Table 2. Pain at the injection site, in most cases persisting for just one day, was the most frequently reported symptom, followed by induration.

TABLE 2. Most frequent local adverse events reported over 30-day follow-up period after vaccination, in study evaluating the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines, Rio Grande do Sul, Brazil, 1996

| Local adverse event | Vaccine | | | | | |
|------------------------|-------------|------------------|-------------|-----|-------------|-----|
| | A | | B | | C | |
| | (n = 2 226) | | (n = 2 216) | | (n = 2 179) | |
| No. | % | No. | % | No. | % | |
| Pain at injection site | 54 | 2.4 | 45 | 2.0 | 41 | 1.9 |
| Induration | 22 | 1.0 ^a | 11 | 0.5 | 10 | 0.5 |

^a χ^2 test; $P < 0.001$ between vaccines A and B and between vaccines A and C.

As shown in Table 3, headache was the most common systemic adverse event reported by the three vaccinated groups; it had a mean duration of one day. Fever was the second most commonly reported systemic adverse event, persisting in most cases for one day, with all cases resolving within five days.

We compared the three vaccines in terms of the time interval between vaccination and emergence of headache, fever, and increased parotid volume. We found that both fever and headache occurred within five days after vaccination.

The incidence of increased parotid volume with vaccine A was 2.3 times as high as with vaccine C and 5.7 times as high as with vaccine B. The peak incidence of increased parotid volume occurred between 15 and 19 days after immunization with vaccines A and C. As to vaccine B, that peak incidence occurred mostly between 5 and 9 days and 20 and 24 days

after vaccination. A low incidence of skin rash was observed in the vaccinated groups. Eleven cases occurred in children receiving vaccine A, 9 with vaccine B, and 16 with vaccine C, with the rash lasting up to 6 days. The peak incidence of skin rash occurred 5 to 9 days after vaccination.

The incidence of lymphadenopathy reported after the use of vaccine A was 2.2 times as high as with vaccine C and 3.1 times as high as with vaccine B. The peak incidence of lymphadenopathy was observed 10 to 14 days after vaccination.

Table 4 presents the relative risks and corresponding 95% confidence intervals for lymphadenopathy and for increased parotid volume for the three vaccines.

TABLE 4. Relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) for lymphadenopathy and increased parotid volume, in study evaluating the adverse reaction potential of three measles-mumps-rubella combination vaccines, Rio Grande do Sul, Brazil, 1996

| Adverse event | Vaccines | | | | | |
|--------------------------|----------|---------------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|
| | A/B | | A/C | | C/B | |
| | RR | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI |
| Lymphadenopathy | 3.11 | (1.78–5.45) ^a | 2.22 | (1.35–3.66) ^b | 1.40 | (0.74–2.66) |
| Increased parotid volume | 5.72 | (3.11–10.54) ^a | 2.33 | (1.52–3.58) ^a | 2.46 | (1.26–4.80) ^c |

^a $P < 0.001$.

^b $P < 0.002$.

^c $P < 0.01$.

During the 30-day follow-up period, joint reactions primarily included transient arthralgia, with no episodes of arthritis. The episodes of joint manifestations followed an irregular pattern, being most commonly reported with vaccine A. Just under two-thirds (65%) of the cases occurred in girls. The other systemic reactions observed in children during the follow-up period of this study are shown in Table 3.

Six children required hospitalization, all of them from Porto Alegre. The primary cause for three hospitalizations (mesenteric adenitis, appendicitis, and bronchopneumonia) was not related to the vaccine. From the three cases of aseptic meningitis related with mumps virus, case 1 (vaccine A) was associated with the vaccine virus, case 2 (control) with the wild virus, and in case 3 (vaccine A), the investigators concluded that the clinical and epidemiological data did not make it possible to define a single association, either with the vaccine virus or with the wild virus. Due to operational problems, the isolation and analysis of nucleotide sequencing for virus identification could not be performed. No severe reactions, such as anaphylactic shock or thrombocytopenic purpura, occurred.

DISCUSSION

The rate of clinical events, including local and systemic reactions observed after the administration of three different MMR vaccines, was determined on the basis of strict monitoring of the children for 30 days following vaccination and was compared with the frequency of adverse events in the control group. When comparing the vaccinated groups and

the control group, we found that the frequency of clinical reactions was significantly higher among the vaccinees.

Vaccine A was found to induce more reactions than the other two vaccines. Vaccine A presented a statistically significant difference when compared with vaccine B concerning induration, nausea, cough, lymphadenopathy, and increased parotid volume. Vaccine A also presented a statistically significant difference when compared with vaccine C for induration, fever, lymphadenopathy, and increased parotid volume.

Vaccine C was found to induce more reactions than vaccine B concerning nausea, conjunctivitis, and increased parotid volume.

Although we found statistically significant differences for fever, nausea, and cough when comparing the three different vaccines, the differences were small. In contrast, with lymphadenopathy and increased parotid volume, we found moderate differences.

Headache was the most commonly reported manifestation among the three vaccinated groups, with no significant difference among them. However, with fever, there was a significant difference in incidence between vaccine A (5.5%) and vaccine C (4.2%). The temporal pattern that we found with fever differed from what other researchers have found. In our study, the fever began and showed a higher incidence in the first 5 days following vaccination. In contrast, other researchers have found the fever occurring 5 to 15 days after vaccination (13-17).

Concerning joint manifestations, the only symptom that we observed among the vaccinated children was arthralgia (65% among females), with no case of arthritis. The incidence rates for arthralgia that we found (0.4% with vaccine A, 0.4% with vaccine B, and 0.3% with vaccine C) are consistent with data from other reports, which indicate a 0.5% incidence in children (18), and with a higher incidence among girls (2, 19, 20).

We observed a low incidence of skin rash in the three vaccinated groups: 0.5% with vaccine A, 0.4% with vaccine B, and 0.7% with vaccine C, with no significant difference among them. In comparison to the rates that we found, other studies have found higher rates, ranging from 5% to 15% (4, 13-15).

We believe that the pre-existence of immunity, particularly to measles, had a direct impact on the rates of post-immunization adverse events, such as with fever and rash, that we observed in the students (21). In our pre-immunization serologic evaluation we found that the immunity for measles, mumps, and rubella was 87%, 73%, and 56%, respectively. Several factors help explain the previous immunity: routine immunization against measles since 1973, a campaign for general immunization against measles for children ranged 9 months to 14 years in 1992 (with coverage of 100% in Rio Grande do Sul), and an epidemic-endemic pattern of the three diseases in all of Brazil.

The episodes of lymphadenopathy and of increased parotid volume presented larger variations in frequency among the three vaccines than was true for the other systemic adverse events.

The constituent mumps strains of the vaccines studied—Leningrad-Zagreb, Jeryl Lynn, and Urabe AM-9—had incidence rates, respectively, of 3.1%, 0.5%, and 1.3% for increased parotid volume. Other researchers have described similar results (5, 8).

We found that vaccine A presented a significantly greater risk for developing both lymphadenopathy and increased parotid volume, with the lowest risk being associated with vaccine B (Table 4).

Three cases of aseptic meningitis were detected among the children in the study, but only one case of vaccine-related aseptic meningitis was identified, among the children receiving vaccine A. This corresponds to one case among the 2 226 doses of this vaccine delivered. Nevertheless, due to the limitation of our sample size, we could not determine what the incidence of vaccine-associated aseptic meningitis would be in larger population groups. This event is commonly associated with the mumps strain (1-3, 5-7, 9). However, in the literature that we reviewed (8, 10), we found no papers describing the occurrence of meningitis following the use of the Leningrad-Zagreb mumps strain, the constituent of vaccine A.

We found vaccine A to cause more reactions than did the two other vaccines, especially in comparison to vaccine B. In addition, vaccine A presented both a temporal and cause-and-effect association with one case of aseptic meningitis.

These results had not yet been disclosed when, in 1997, an epidemic of measles occurred in Brazil. Some states had to conduct mass vaccination campaigns, and the states used two of the MMR vaccines that we had studied, vaccine A

3. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1127-1133. [[Medline](#)]
4. Omoto TM. Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola. *Pediatrics Moderna* 1995;31(3):294- 308.
5. Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993;341:979-982.
6. Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:209-213. [[Medline](#)]
7. Fujinaga T, Motegi Y, Tamura H, Kuroume T. A prefecture-wide survey of mumps and rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 204-209. [[Medline](#)]
8. Beck M, Welsz-Malecek R, Mesko-Prejac M, Radman V, Juzbasic M, Rajninger-Miholic M, et al. Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts. I. Production and field trials. *J Biol Stand* 1989;17:85-90. [[Medline](#)]
9. Cizman M, Mozetic M, Radescek-Rakar R, Pleterski-Rigler D, Susec-Michieli M. Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:302-308.
10. Bhargava I, Chhapparwal BC, Phadke MA, Irani SF, Chhapparwal D, Dhorje S. Immunogenicity and reactogenicity of indigenously produced MMR vaccine. *Indian Pediatrics* 1995;32:983-988. [[Medline](#)]
11. Tesovic G, Begovac J, Bace A. Aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine [letter]. *Lancet* 1993;341:1541.
12. de Quadros CA, Hersh BS, Nogueira AC, Carrasco PA, da Silveira CM. Measles eradication: experience in the Americas. *Bull World Health Organ* 1999;76:47-52.
13. Vesikari T, Heikkinen A, Terho A, D'Hondt E, Andre FE. Clinical trial of a new trivalent measles-mumps-rubella vaccine in young children. *Am J Dis Child* 1984;138:843-847. [[Medline](#)]
14. Robertson CM, Bennett VJ, Jefferson N, Mayon-White RT. Serological evaluation of measles, mumps and rubella vaccine. *Arch Dis Child* 1988;63:612-616.
15. Miller C, Miller E, Rowe K, Bowie, C, Judd M, Walker D. Surveillance of symptoms following MMR vaccine in children. *The Practitioner* 1989;233(8):69-73.
16. Dunlop JM, RaiChoudhury K, Roberts JSC, Bryett KA. An evaluation of measles, mumps and rubella vaccine in a population of Yorkshire infants. *Publ Health* 1989;103:331- 335.
17. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *Lancet* 1986;26:939-942.

-
18. Freeman TR, Stewart MA, Turner L. Illness after measles-mumps-rubella vaccination. *Can Med Assoc J* 1993;149(11):1669-1674.
 19. Peter G, ed. 1997 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics; 1997.
 20. Benjamin CM, Chew GC, Silman AJ. Joint and limb symptoms in children after immunisation with measles, mumps, and rubella vaccine. *BMJ* 1992;304:1075-1078. [Medline]
 21. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000;18:1382-1392. [Medline]
 22. da Silveira CM, Kmetzsch CI, Mohrdieck R, Sperb AF, Prevots R. The risk of aseptic meningitis associated with the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain following mass vaccination with measles-mumps-rubella vaccine, Rio Grande do Sul, Brazil, 1997. *Intern J of Epidemiol* 2002;31(forth-coming).
 23. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington P, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a Urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5): 524-530. [Medline]



ANEXO E



Manual de Campo

**“AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE E REATOGENICIDADE DE
TRÊS VACINAS TRÍPLICES VIRAIS”**

MANUAL DE CAMPO

1 - JUSTIFICATIVA

O Ministério da Saúde (MS), Fundação Nacional de Saúde (FNS), Programa Nacional de Imunizações (PNI) e Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) tem como propósito o aprimoramento dos programas de controle da doença, incorporando novas tecnologia que aumentam a eficácia e segurança das ações preventivas. Nesse sentido, esta propondo controlar a síndrome de rubéola congênita introduzindo a vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola, também conhecida como tríplice viral no Programa Nacional de Imunizações, o que gera a necessidade de aquisição deste imunobiológico.

Existem disponíveis para uso vacinas tríplices virais de constituição e procedência diferentes, as quais apresentam eventos adversos que variam desde reações menores e relativamente freqüentes até reações sistêmicas graves, porém rara.

No Brasil até o presente momento, não foram encontrados estudos relativos à freqüência de eventos adversos da vacina tríplice viral. A Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul (SSMA), Secretaria Municipal de Porto Alegre (SMS/POA) e Santa Maria (SMS/SM) com apoio do CENEPI/FHS/MS/PNI desenvolverão um estudo operacional para comparar três tipos de vacinas tríplices virais quanto à sua imunogenicidade e reatogenicidade.

2 - OBJETIVOS

- avaliar a imunogenicidade e reatogenicidade de três tipos de vacinas tríplices virais de constituição e procedências diferentes;
- avaliar a freqüência de eventos adversos após a aplicação das vacinas;
- avaliar a soroconversão específica determinada pelas cepas que constituem as vacinas utilizadas no estudo;
- avaliar a situação imunológica prévia para sarampo.

3 - AMOSTRAGEM

A amostra determinada para receber a vacina foi de 18 mil escolares de faixa etária de 7 a 11 anos e calculada a proporção para os dois municípios. Foram sorteadas 47 escolas para formar a amostra de 15.343 alunos correspondentes ao município de Porto Alegre e 23 escolas para formar a amostra de 2.657 alunos de Santa Maria.

A avaliação da soroconversão e da situação imunológica prévia será efetuada em 1023 escolares de Porto Alegre e 177 de Santa Maria.

4 - ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho vem sendo desenvolvido de forma integrada com os pesquisadores e profissionais da área de ensino.

Foram realizadas reuniões para apresentação, discussão dos objetivos do estudo e esclarecimento sobre as atividades a serem desenvolvidos com os professores e com os pais, para solicitar consentimento da participação do seu(s) filho(s) na pesquisa. O consentimento foi obtido através de autorização formal.

Às crianças que apresentarem reações adversas será assegurado o encaminhamento para atendimento e acompanhamento médico.

5 - TRABALHO DE CAMPO

O trabalho de campo será realizado por equipes formada por:

- enfermeira;
- vacinador (es);
- coletor (es) de sangue;
- apoio administrativo;
- motorista.

Deverá ter início no dia 26 de agosto de 1996 e consistirá das seguintes etapas:

primeira coleta de sangue antecedendo a aplicação da vacina em 1.200 escolares (1023 em Porto Alegre e 177 em Santa Maria), para avaliação da situação imunológica prévia;

1. aplicação das vacinas tríplices virais durante o período de 26 a 30 de agosto de 1996 no município de Porto Alegre e de 9 a 12 de setembro de 1996 em Santa Maria;

2. acompanhamento dos escolares, diariamente, num período de 30 dias;

3. segunda coleta de sangue a ser realizada entre o 21^o e o 28^o dia após a 1^a coleta.

O término destas etapas está previsto para 30 de setembro de 1996 em Porto Alegre e 12 de outubro em Santa Maria.

5.1 - Desenvolvimento do trabalho de campo

5.1.1 - Procedimentos Básicos:

- Antes de dar início às atividades diárias, a enfermeira deve:
- verificar se a sala está devidamente limpa e em ordem;
- organizar todo o material a ser utilizado durante a jornada de trabalho;
- manter as vacinas na caixa térmica (isopor) com gelo reciclável.

5.1.2 - Procedimentos para administração da vacina

5.1.2.1 - Reconstituição de soluções apresentadas sob a forma liofilizada

- lavar as mãos;
- pegar a seringa de 3 ml e a agulha apropriada;
- retirar a tampa metálica do frasco ampola contendo o liofilo (pó);
- limpar a tampa de borracha com algodão embebido em álcool;
- serrar o gargalo da ampola que contém o diluente, envolvê-la com algodão ou gaze seco e quebrá-la, colocando-a entre os dedos indicador e médio;
- aspirar o diluente da ampola e injetá-lo no frasco-ampola contendo o líofilo;
- fazer um movimento rotativo com o frasco, sem produzir espuma, para tornar o conteúdo homogêneo;
- aspirar o líquido correspondente a 0,5 ml, que é a dose a ser administrada;
- adaptar na seringa a agulha indicada (13 x 4,5) para administração da solução;
- colocar a seringa em posição vertical, no nível dos olhos e expulsar o ar;
- administrar a vacina;
- desprezar o material em caixa coletora de material descartável com paredes rígidas.

OBS: Na vacina que tem apresentação de dez doses por frasco, deve-se proceder ao preparo de forma semelhante, aspirando o diluente e injetando-o no frasco contendo o líofilo (pó) correspondente. Não retirar a agulha após preparo e aspirar cada dose de 0,5 ml acoplando a seringa individual. Após, conectar a agulha (13 x 4,5) para aplicação local.

5.1.2.2 - Técnica e via de administração da vacina

- a via de administração é subcutânea e o local de aplicação é no músculo deltóide;
- lavar as mãos;

-
- preparar a criança colocando-a em posição segura e confortável;
 - fazer a limpeza da pele (antisepsia) com algodão embebido em soro fisiológico, quando necessário;
 - esticar a pele com os dedos indicador e polegar mantendo o músculo firme;
 - introduzir agulha em ângulo reto (de 90°);
 - aspirar, observando se não atingiu algum vaso sanguíneo. Caso isso aconteça, retirar a agulha e introduzi-la em outro local.

5.1.3 - Ordem de aplicação das vacinas

As vacinas utilizadas no estudo são provenientes de três laboratórios produtores - Institute Pasteur Mèrieux; Merk Sharp Dohme e Serum Institute of Índia.

Foram sorteadas três letras do alfabeto para dar nova identificação às vacinas. Os fracos originais com o líófilo (pó) e o do respectivo diluente foram cobertos com etiqueta gomada contendo uma das três letras (novo rótulo com letra).

Portanto, na prática serão aplicadas as vacinas A, B e C; nessa ordem e assim sistematicamente.

5.1.4 - Registro da vacina aplicada

O vacinador registrará a dose aplicada anotando a letra que está no rótulo do frasco da vacina, no espaço destinado na ficha de identificação, ou seja, à direita do sub-ítem “Informações Técnicas” (campo com 1 dígito).

Deverá também anotar a data da aplicação da vacina logo a seguir (campo com 6 dígitos).

A criança vacinada receberá um comprovante de vacinação, devidamente preenchido com carimbo, data e assinatura do administrativo da equipe.

5.1.5 - Conservação da vacina

A vacina tríplice viral deve ser conservada entre +2°C e +8°C e protegida da luz solar direta.

6 - Coleta de sangue venoso

6.1 - Procedimento de punção venosa

- fazer um exame minucioso dos vasos existentes nos dois braços do paciente para determinar qual a veia mais adequada para garantir um bom fluxo de sangue;
- garrotear o braço escolhido sem que isso cause desconforto ao paciente;
- proceder a limpeza do local e sua assepsia com álcool;
- pressionar a veia escolhida cuidando para que a agulha esteja com o bisel para cima e proceder a coleta soltando o garrote;
- após o material colhido, colocar um curativo compressivo de algodão seco. Solicitar ao paciente comprimi-lo sem entretanto dobrar o braço para evitar a formação de hematomas;
- se o paciente não tiver condições de comprimir o local, a coletadora fará o procedimento.

6.2 - Material a ser coletado

- Sangue venoso, 10 ml, coletado sem anticoagulante, em tubo de silicone e, após, centrifugado para a separação do soro.

6.3. - Registro de amostra de sangue coletado

O coletador registrará a amostra anotando a data da coleta no espaço destinado na ficha de identificação ou seja, à direita do sub-ítem “Informações técnicas” (campo com seis dígitos). Deverá colocar etiqueta numerada no tubo com sangue e na ficha de identificação.

6.4 - Separação, Conservação e Transporte:

- serão atribuições dos técnicos do LACEN/FEEPS.
- deixar o sangue em repouso, em uma estante apropriada, em temperatura ambiente, por até duas horas para retração do coágulo;
- após a retração do coágulo, centrifugar no próprio tubo a 1.500 rpm, durante 10 minutos;
- após a centrifugação, transferir cuidadosamente o sobrenadante, com o auxílio de uma micropipeta para dois frascos estéreis, que deverão ser fechados hermeticamente com a tampa de rosca, identificados com etiqueta com o mesmo número do tubo com sangue;
- o soro obtido após a separação será conservado em freezer até ser processado pela Seção de Virologia do LACEN/FEPPS.

6.5 - Número de amostras

Serão coletadas duas amostras, a primeira antecedendo a aplicação da vacina tríplice viral e a segunda deverá ser realizada entre o 21º ao 28º dia após a primeira coleta.

7 - Treinamento Pessoal

7.1 - Formação de Referências de Serviços de Saúde

A direção e professores das escolas onde será realizado o estudo deverão indicar um ou mais serviços de saúde de referência para a escola. Serão realizadas reuniões com as chefias responsáveis por estes serviços para apresentação e discussão do estudo.

Antecedendo a etapa de vacinação propriamente dita será entregue, nesses serviços, cartazes informativos e os boletins de atendimento de eventos adversos, a serem preenchidos pelos profissionais de saúde que atenderem os escolares.

7.2 - Formação de Pessoal de Campo

Todas as equipes formadas por supervisores, aplicadores de vacina, coletadores de sangue, pessoal administrativo de apoio e motoristas, receberão treinamento específico para o desenvolvimento das atividades.

Cada participante do trabalho de campo deverá receber uma cópia do Manual de Campo com orientações padronizadas.

O treinamento deverá abordar:

- 1- objetivos do estudo;
- 2- metodologia de trabalho, incluindo os aspectos de integração com as instituições envolvidas;
- 3- apresentação dos formulários a serem utilizados;
- 4- conteúdos específicos a serem trabalhados com enfermeiras, vacinadores, coletadores de sangue, pessoal administrativo e motoristas.

8 - Procedimento frente a reação de anafilaxia

- 1- aplicar torniquete proximal e manter por, no máximo, 20 minutos;
- 2- aplicar gelo no local;
- 3- aplicar adrenalina aquosa 1:1.000, por via SC ou IM, nas seguintes doses:
 - a) crianças até 10 kg - aplicar 0,1 ml,
 - b) crianças com 10 a 30 kg - aplicar 0,2 ml,
 - c) crianças com mais de 30 kg - aplicar 0,3 ml

OBS: injetar no ponto de inoculação da vacina, a cada 20 a 30 minutos, se necessário;

4- oxigenioterapia;

5- aplicar prometazina (Fenergan[®]), por via IM, na dose de 0,5 mg/kg/dose (ou seja: 0,1 ml a cada 5 kg de peso)

OBS: Cada ampola de Fenergan[®] contém 50 mg de prometazina em 2 ml de solução.

Portanto:

- criança com 15 kg - 0,3 ml
- criança com 20 kg - 0,4 ml
- criança com 25 kg - 0,5 ml, etc.

ROTEIRO PARA O PESSOAL ADMINISTRATIVO

- Numerar fichas de identificação das crianças a serem vacinadas a partir do número 001 anotando no espaço destinado, ao lado do sub-ítem número de aluno (campo com 6 dígitos) já contendo os três primeiros números correspondente a escola;

- organizar a fila para vacinação;
- dar as crianças que estão aguardando a vacina a ficha de identificação já numerada para ser entregue ao vacinador;
- entregar a criança o comprovante de vacina recebido devidamente preenchido (nome completo de criança, carimbar e datar);
- orientar a criança para retornar a sala de aula;

As escolas que farão coleta de sangue a criança deverá, primeiro, ser encaminhada com a ficha de identificação para o coletador. Após a coleta de sangue a criança receberá a dose da vacina. A ficha de identificação fica com o vacinador.

- Ao final de cada turno recolher todas as fichas de identificação com os vacinadores e recolocar na pasta.



ANEXO F



Aprovação CEP/HCPA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, em reunião conjunta, realizada em 11.04.96, analisaram o projeto:

Número: 96/043

Título: "Avaliação de imunogenicidade e retogenicidade, de três vacinas triplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)".

Autores: Boaventura Antônio dos Santos, Sirlei Famer, Tani Maria Schilling Ranieri, Edmundo Machado Cardoso, Maria Regina Varnieri Brito, Maria Tereza M. T. Schermann, Marilina A. Bercini, Teresinha Albina Maraskin, Denise Goldani Von Mülen, Selir Maria Stralioetto, Renate Mohrdieck.

Este projeto foi aprovado, estando adequado metodológica e eticamente, de acordo com as Normas de Pesquisa em Saúde (resolução 01/88 do Conselho Nacional de Saúde).

Porto Alegre, 12 de abril de 1996.

Prof. Jorge Pinto Ribeiro
Coordenador do GPPG



ANEXO G



Informação aos pais



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA SAÚDE E DO MEIO AMBIENTE

INFORMAÇÃO AOS PAIS

Senhores Pais:

Todos nós conhecemos algum familiar ou amigo, especialmente criança, que tenha apresentado rubéola, sarampo ou caxumba. Estas doenças infecto-contagiosas são causadas por vírus transmitidos diretamente de pessoa à pessoa, através das secreções nasais e/ou saliva ao tossir, espirrar ou falar. Embora sejam doenças consideradas benignas, podem complicar e até levar à morte.

Segundo os dados existentes no Rio Grande do Sul, a partir da década de setenta, é elevado o número de casos destas doenças, observando-se situações de epidemias periódicas. No ano de 1995, por exemplo, vivenciou-se uma epidemia de rubéola com 12.220 casos.

É importante salientar que tanto o sarampo como a rubéola e a caxumba não têm tratamento específico. Para proteger seu filho contra estas doenças existe uma vacina chamada **Tríplice Viral** que vem sendo amplamente utilizada por mais de vinte anos, em vários países e alguns estados brasileiros, apresentando excelentes resultados por ser eficaz e segura. O seu filho, ao receber a vacina tríplice viral, ficará protegido também contra as complicações associadas ao sarampo e caxumba, como as broncopneumonias, encefalites, otites, meningite viral, orquite e surdez. Estará também prevenindo a ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita que ocasiona abortos, morte fetal e mal-formações congênitas.

Algumas reações têm sido observadas após a sua administração, podendo ser citadas febre, exantema, gânglios aumentados e aumento das glândulas parótidas. Porém outras manifestações podem ocorrer com menor frequência.

O Ministério da Saúde, através da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul e Secretarias Municipais de Saúde de Porto Alegre e Santa Maria, vacinará 18 mil escolares pertencentes à faixa etária de 7 a 11 anos de idade dos municípios de Porto Alegre e Santa Maria com vacinas tríplices virais. O objetivo é avaliar a frequência de reações adversas após a aplicação da vacina.

A vacinação será realizada no período de 26 a 30 de agosto de 1996, na qual a participação do aluno não é obrigatória. Todo o material utilizado na vacinação (seringas e agulhas) é descartável. Durante 30 dias após a aplicação da vacina tríplice viral, os alunos serão observados e receberão atendimento médico quando necessário.

Para que o aluno seja vacinado, será solicitada autorização dos pais ou responsável, mediante assinatura do termo de consentimento pós-informação.

Não poderão participar da vacinação os alunos que apresentarem alguma das seguintes situações:

- presença de imunodeficiência;
- presença de neoplasia maligna;
- imunossupressão (pelo uso de corticóide em dose alta, ou de drogas antineoplásicas ou por ação de radioterapia);
- gravidez;
- antecedentes de reação anafilática por ingestão de ovo de galinha (urticária generalizada, dificuldade respiratória, edema de glote, hipotensão ou choque);
- administração de imunoglobulina humana normal (gamaglobulina), sangue total ou plasma nos últimos três meses.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)