

CESÁRIO LOURENÇO MARTINS

**NÍVEIS DE ANTICORPOS CONTRA O SARAMPO ENTRE AS
MULHERES EM IDADE FÉRTIL NA POPULAÇÃO DA GUINÉ
BISSAU EXPOSTAS A SARAMPO NATURAL E A
IMUNIZAÇÃO CONTRA SARAMPO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia Geral, do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADORA: MARIA DO CARMO LEAL

CO-ORIENTADOR: LUIZ ANTONIO BASTOS CAMACHO

RIO DE JANEIRO

2002

Aos meus pais, **Domingas e Lourenço**, pelo exemplo de vida, e por terem me ensinado o valor do trabalho e do estudo.

À minha esposa **Numa** e à minha filha **Anita**, por vocês qualquer esforço vale a pena. Pelos momentos que não ficamos juntos, momentos que não voltarão, mas, com certeza, teremos muitos outros...

Agradecimentos

“Tudo posso naquele que me fortalece”... Obrigado meu Deus!

A Peter Aaby, à Amabelia Rodrigues, à equipe do sarampo e a todos os funcionários do Projeto de Saúde de Bandim que tornaram possível este sonho.

À Maria do Carmo Leal e Luiz Antonio Bastos Camacho, por toda a atenção, carinho e dedicação. Sem as suas orientações teria sido muito difícil avançar neste momento de iniciação científica. Os seus ânimos e os seus “*insights*” foram contagiantes e me levaram junto no amadurecimento desta pesquisa. Muito obrigado!

Aos meus colegas do curso de mestrado, em especial a Abrantes Araújo Silva Filho, amigo de toda a vida, pelo estímulo, pelos conselhos, cuja boa vontade sem limite foi decisiva para tornar possível o meu sonho.

Agradeço, finalmente, aos demais, que de forma direta ou indireta contribuíram para que eu tivesse tempo, disposição e paciência para concluir este trabalho

A todos vocês, o meu mais profundo e sincero agradecimento.

“Ainda que eu fale as línguas dos homens e dos anjos, se não tenho **amor**, sou como o metal que soa ou como o sino que tine.

E ainda que tenha o dom de profecia, e conheça todos os **mistérios da ciência**, e ainda que tenha toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, se não tenho amor, nada sou...”

1 Coríntios 13:1,2

SUMÁRIO

RESUMO	IX
ABSTRACT	X
APRESENTAÇÃO DA PROPOSTA DE MONOGRAFIA	11
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	12
1. ASPECTOS BIOLÓGICOS, CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DO SARAMPO	
1.1. Aspectos biológicos.....	14
1.2. Aspectos fisiopatológicos.....	17
1.3. Aspectos clínicos.....	18
1.4. Aspectos epidemiológicos.....	29
1.4.1- Duração da imunidade vacinal.....	20
1.4.2- Mudança na epidemiologia do sarampo.....	22
1.4.3- Possibilidade de eliminação do sarampo: Algumas experiências de controle e eliminação.....	23
 CAPÍTULO II - GUINÉ-BISSAU	
2.1. Situação geográfica e climática.....	26
2.2. Situação sócio-cultural e demográfica.....	27
2.3. Situação administrativa.....	27
2.4. Situação sanitária.....	28
2.5. Situação do sarampo na Guiné-Bissau.....	28
2.6. O Projeto Saúde Bandim.....	30
 CAPÍTULO III - OBJETIVOS	
3.1. Objetivo geral.....	34
3.2. Objetivos específicos.....	34
 CAPÍTULO IV- SUJEITOS E MÉTODOS	
4.1. Área do estudo.....	35
4.2. População do estudo.....	35
4.3. Coleta de dados.....	36
4.4. Desenho do estudo.....	37
4.5. Determinação de títulos de anticorpos contra o sarampo.....	37

4.6. As variáveis estudadas.....	38
4.7. Processamento e análise de dados.....	39
4.7.1 Análise univariada.....	40
4.7.2 Análise bivariada e estratificada.....	40
4.7.3 Análise multivariada.....	40
4.8 Considerações éticas.....	41
CAPÍTULO V - RESULTADOS.....	42
CAPÍTULO VI - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	51
CAPÍTULO VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
CAPÍTULO VIII - ANEXOS.....	65

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELAS

Tabela 4.1: Conversão em miu/ml (teste de Inibição da Hemaglutinação).....	38
Tabela 5.1: Comparação das características das mulheres com e sem sorologia, Guiné-Bissau, 1998	43
Tabela 5.2: Distribuição das freqüências das variáveis estudadas, Bandim I - Guiné-Bissau, 1998	44
Tabela 5.3: Cobertura vacinal das mulheres segundo faixa etária, Bandim I - Guiné-Bissau, 1998	46
Tabela 5.4: Proporção de soroproteção para o sarampo, segundo variáveis de interesse de estudo, Bandim I - Guiné-Bissau, 1998.....	47
Tabela 5.5: Resultados das regressões logísticas simples e múltiplas, tendo em conta como variável resposta a ocorrência de soroproteção, nas mulheres de 14 a 25 anos de Bandim I - Guiné-Bissau, 1998	48
Tabela 5.6: Prevalência da soroproteção para o sarampo em estratos de exposição ao Vírus, segundo as variáveis de interesse do estudo, Bandim I - Guiné-Bissau, 1998.....	50
Tabela 5.7: <i>Odds Ratios</i> da exposição estimada para associação entre a soroproteção, e estratos da exposição ao vírus do sarampo, Bandim I - Guiné-Bissau, 1998.....	50

FIGURAS

Figura 1- Mapa da Guiné-Bissau	26
Figura 2.1- Cobertura vacinal (percentual) contra o sarampo em crianças de 1 a 4 anos em todo o país	29
Figura 2.2- Incidência do sarampo em todo o país	30

Figura 2.3- Cobertura vacinal (percentual) contra o sarampo em crianças de 1 a 4 anos, na área adstrita ao Projeto Saúde Bandim	33
Figura 2.4- Incidência de sarampo na área de estudo do Projeto Saúde Bandim	33
Figura 5.1- Distribuição das mulheres segundo idade, Bandim I - Guiné-Bissau, 1998	45
Figura 5.2- Distribuição das mulheres segundo o tempo ocorrido entre a vacinação e a coleta de sangue, Bandim I - Guiné-Bissau	45

RESUMO

Resumo: O objetivo do trabalho é determinar o estado imunitário e os níveis de anticorpos contra sarampo em mulheres de 14 a 25 anos de idade residentes em Bissau, entre os anos de 1997 e 1998, correlacionado com antecedentes vacinais e a infecção natural do sarampo. **Metodologia:** Estudo transversal de soroprevalência de sarampo realizado em uma coorte de mulheres nascidas no bairro Bandim-I no período de 1976 a 1982. Foram coletadas informações sobre exposição ao sarampo e amostras de sangue para determinação do título de anticorpos contra a doença pelo teste de Inibição da Hemaglutinação (HAI). **Resultados:** Das 2240 mulheres nascidas no período de interesse, foram encontradas 783, das quais 420 tiveram o nível de anticorpo determinado. Das mulheres testadas, 417 foram analisadas. Em 43 mulheres, 10,3% dos soros testados, encontrou-se ausência de anticorpos. A soropositividade verificada foi 89,7%. A vacina contra o sarampo foi recebida por 66,9% das mulheres e referiram ter tido sarampo na infância 31,2% delas. Afirmaram que tiveram pessoas com sarampo em casa 32,1% das entrevistadas. Quanto à história reprodutiva, 33,3% das mulheres já tiveram parto e 66,7% ainda não. A maioria das mulheres estudadas estavam com 15 a 16 anos de idade. Foi duas vezes maior a chance de estar protegida contra a doença naquelas mulheres que adoeceram de sarampo em relação às que não adoeceram, controlando o efeito das outras variáveis ($p=0,051$). Identificou-se um ligeiro aumento da prevalência de soroproteção contra o sarampo em mulheres que receberam duas doses de vacina e uma diminuição na prevalência da soroproteção nas mulheres que haviam tido filhos, embora sem comprovação estatística.

Palavras chave: Sarampo, Anticorpos contra o sarampo, Sarampo na África, Guiné-Bissau

ABSTRACT

Summary: The objective of this work is to determine the immune condition and levels of antibodies against measles in women from 14 to 25 years of age resident in Bissau, in the period between 1997 and 1998, correlated with vaccinal antecedents and the measles natural infection. **Methodology:** A transverse study of serum prevalence of measles accomplished in a cohort study of women born in the Bandim-I district between the years of 1976 to 1982. Information about exposure to measles and samples of blood were collected to determine the titer of antibodies against the disease by the test of Inhibition of Hemagglutination (HAI). **Results:** Of the 2240 women born in the period of interest, 783 were found, in which 420 had the antibody level determined. Among the tested women, 417 were analyzed. In 43 women, 10,3% of the tested serums, no antibodies were found. The verified seropositive results were 89,7%. The vaccine against measles was received by 66,9% of the women and 31,2% referred to have had measles in their childhood. And 32,1% affirmed that had people with measles in the house of the person being interviewed. Regarding the reproductive history, 33,3% of the women already had childbirth and 66,7% still not. Most of the studied women were among 15 to 16 years old. It was twice larger the chance of being protected against the disease on those women that got sick of measles in relation to those who did not get sick, controlling the effect of the other variables ($p=0,051$). A slight increase of the prevalence of serum protection against measles was identified in women that received two vaccine doses and a decrease in the prevalence of serum protection in women who had had children, however without statistical confirmation.

Key words: Measles, Antibodies against measles, Measles in Africa, Guinea-Bissau

APRESENTAÇÃO DA PROPOSTA DE MONOGRAFIA

Proponho-me neste estudo a desenvolver uma monografia sobre o sarampo e seus níveis de anticorpos entre as mulheres em idade fértil numa população exposta simultaneamente à infecção pelo sarampo natural e à vacinação contra o sarampo. Posso afirmar, entretanto, que o tema me escolheu, mais do que eu o elegi, pela insistência que me sinto inclinado a estudar o assunto, ao longo da minha vida profissional. Trabalhei no Projeto Saúde Bandim, na pesquisa do sarampo, como médico pediatra fazendo exames clínicos dos casos de sarampo, onde tenho constatado diferentes formas clínicas e complicações, e acompanhei várias epidemias do sarampo. A minha participação em alguns trabalhos com Peter Aaby, que tem inúmeros trabalhos publicados na área da pesquisa social do sarampo, também contribuiu para a minha decisão. Um outro aspecto é que o sarampo constitui uma patologia que contém, em si, todos os aspectos possíveis de análise no plano individual e coletivo. Sua fisiopatologia e imunologia são ricas, bem como a sua epidemiologia. Todos esses fatores, juntos, criaram em mim a coragem de trabalhar esse assunto.

Trazer o enfoque da epidemiologia social à discussão da doença seria, sem dúvida, muito interessante e promissor. O sarampo tem sua gravidade nitidamente relacionada às más condições de vida. Sua alta letalidade vem sendo relacionada, insistentemente, à desnutrição infantil e às condições “promíscuas” de aglomeração familiar. Como é uma doença de elevada transmissibilidade e distribuição universal, tem como perspectiva continuar sendo a responsável por milhões de mortes na infância, a não ser que se adotem políticas eficientes de imunização em massa, o que tem sido feito em muitos países. Mesmo assim restam problemas técnicos importantes a serem resolvidos em relação às estratégias de vacinação.

O sarampo tem um potente instrumento de controle que é a vacina de vírus vivos atenuados, potencialmente muito eficaz, que vem despertando, nos mais diferentes fóruns, o interesse em discutir a possibilidade da sua erradicação. Viável ou não, o assunto é polêmico o bastante para justificar esse interesse.

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

O sarampo é conhecido como o grande matador das crianças na história (Clements 1995). Era uma doença infantil e antes da era da vacina epidemias de sarampo assolavam todo o mundo e quase todas as crianças contraíam a doença. Com o desenvolvimento da vacina, estima-se que 80 milhões de casos e 4,5 milhões de mortes são prevenidas anualmente, mas a doença ainda atinge aproximadamente 30 milhões de pessoas e mata 888.000 em cada ano (OMS. 2000).

O sarampo continua a ser problema de saúde pública em países em desenvolvimento. A estratégia mais importante para o seu controle é a vacinação em geral, recomendada pelo Programa Ampliado de Imunização (PAI), da Organização Mundial de Saúde (OMS), mas mesmo havendo disponibilidade de vacina efetiva, alguns países em desenvolvimento têm dificuldade para alcançar níveis de cobertura vacinais adequados à interrupção da sua circulação (OMS 1999).

Trabalhos sobre a eficácia da vacinação, desenvolvidos em várias regiões, tornaram norma a aplicação da vacina contra o sarampo aos nove meses de idade (Oliva 1986; OMS 1977). A recomendação foi encampada pelo PAI, em 1982. Essa idade foi escolhida como uma ponderação entre o risco de contrair sarampo antes da idade da imunização e o risco de neutralização da vacina pelo anticorpo materno (OMS 1982). Essa recomendação baseou-se no estudo de soroconversão feito no Quênia (OMS 1979) e pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) em quatro países de América Latina: Brasil, Chile, Equador e Costa Rica.(OPAS 1985).

O desenvolvimento de uma vacina de vírus vivo atenuado do sarampo, efetiva e eficaz, tornou possível a erradicação da doença. Entretanto, um dos problemas que ainda permanece é o desconhecimento da duração da imunidade entre os vacinados (Aaby 1986; Leopow 1969). Uma vez que o sarampo natural produz imunidade duradoura para doença subsequente, é importante que a vacina também confirme este tipo de imunidade. Se isto não ocorrer, indivíduos que foram imunizados precocemente podem tornar-se suscetíveis à doença quando adultos ou, no caso das mulheres, transferir baixos níveis de anticorpos maternos aos seus filhos (Leopow 1969).

Os diferentes níveis de cobertura vacinal entre os países, aliado à experiência de mais de três décadas da imunização contra o sarampo, permite que hoje seja possível comparar os títulos de anticorpos alcançados na população adulta vacinada em relação aos que experimentaram a infecção natural.

Estudos realizados em países desenvolvidos indicam que os níveis de anticorpos contra sarampo em mulheres em idade fértil são mais baixos entre aquelas que foram imunizadas na infância quando comparadas com aquelas que desenvolveram a infecção natural. Tendo em vista o papel dos anticorpos maternos na proteção do recém-nascido contra a ocorrência da doença em idade precoce, esta evidência traz preocupações para o controle do sarampo. Até o momento, nenhum estudo com esta abordagem foi realizado em países em desenvolvimento a fim de tornar possível essa comparação (Lennon 1986).

Nos países em desenvolvimento que não atingiram o controle da doença, ao contrário da maior parte dos países desenvolvidos, a incidência de sarampo ainda é alta, podendo levar a uma situação na qual as mulheres vacinadas ainda estão continuamente expostas a casos de sarampo, fazendo com que seus anticorpos contra sarampo sejam mantidos em altos níveis (Garenne 1990; Lennon 1986). Esse aspecto da epidemiologia do sarampo não tem sido avaliado através de estudos populacionais exatamente porque nos países que convivem com essa situação são escassos os recursos disponíveis para a investigação científica.

Uma das possíveis conseqüências indiretas do programa de imunização, em alguns países em desenvolvimento, como é caso da Guiné-Bissau, onde existem baixas coberturas vacinais, com diminuição da circulação do vírus selvagem, mas sem a sua interrupção, é que se pode estar acumulando na população um contingente de mulheres em idade fértil com níveis de anticorpos insuficientes para proteção dos conceptos. Ou seja, se configura uma conjuntura epidemiológica intermediária em que a proporção de imunizados não permite alcançar imunidade de grupo. Isso quer dizer que além da proteção conferida aos indivíduos vacinados, a vacinação produz um outro efeito, qual seja, a diminuição do nível da transmissibilidade do vírus de sarampo na comunidade, possibilitando um certo nível de proteção mesmo para aquelas pessoas não vacinadas, na vizinhança, na escola, no mercado, etc. Este efeito, o chamado efeito da proteção indireta da vacinação, fará com que em média,

uma pessoa não vacinada demore mais tempo até encontrar o vírus de sarampo, o que levará com que ocorra um aumento na idade média em contrair o sarampo, quanto maior for o nível da cobertura vacinal contra o sarampo na comunidade (Black 1982a; Fine 1982; May 1982).

Os baixos níveis de anticorpos maternos podem, assim, tornar as crianças suscetíveis à infecção pelo sarampo em idades precoces, e torná-las também candidatas à imunização antes da idade recomendada pelo PAI.

1 - ASPECTOS BIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS, CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO SARAMPO

1.1 - Aspectos biológicos

Em 1911, Goldberger e Anderson confirmaram a etiologia viral da doença, demonstrando experimentalmente a transmissibilidade do agente do sarampo em macaco.

Em 1954, Enders e Peebles isolaram o vírus do sarampo e demonstraram reações imunitárias através de testes de neutralização e fixação de complemento. O vírus isolado foi atenuado para criação de uma vacina (Black 1982a).

O sarampo é causado por vírus da família de paramixovírus com núcleo interno de RNA, do gênero morbilivírus, do qual existe só um sorotipo. É esférico, dotado de envoltura lipoproteica, mede de 120 a 200 nanômetros de diâmetro (Amato 1991). A maioria das suas proteínas desperta respostas imunes tanto da célula T quanto das células B. A resposta T geralmente declina dentro de poucos meses após a infecção, chegando a níveis inferiores ao limiar detectável: por isso não dá resultados indicativos do estado imune. A resposta das células B inclui anticorpos da classe IgA, IgM, e IgG, mas o IgM também é transitório (Black 1989).

O vírus do sarampo embora possa infectar o macaco, tem o homem como único hospedeiro natural, e é extremamente uniforme em qualquer lugar do mundo. Essa afirmação torna-se evidente à inexistência de imunidades regionalmente distintas, que não parecia ser devido à estabilidade genética especial, mas sim à adaptação a um nicho ecológico

profundo, onde é pouco vantajosa qualquer variação de cepas, como acontece, por exemplo, com outros vírus como o da influenza. Esse nicho parece ser definido pelo uso de um receptor único, espécie específica, de células hospedeiras, que criam um mecanismo capaz de tornar o vírus extraordinariamente infeccioso. O vírus é altamente sensível a agentes físicos e químicos, sendo rapidamente inativado pelo calor, luz ultravioleta, éter, formol, pH ácido (menos que cinco) ou alcalino (acima de dez). É estável a menos 70°C e pode permanecer viável no meio ambiente por mais de 24 horas, em condições favoráveis, mas é inativado a 56°C, ao final de 30 minutos (Amato 1991). Metade da infectividade se perde a cada 2 horas a 30°C, mesmo no meio favorável. O vírus não sobrevive ao ressecamento sobre uma superfície, exceto quando liofilizado (Black 1982a).

O vírus do sarampo tem um tempo curto de sobrevivência em fômites contaminados. Pela sua sensibilidade aos ácidos não contamina através do estômago ou no trato digestivo baixo e não se dissemina nas fezes. Entretanto, o vírus sobrevive bem ao ressecamento em microgotículas no ar, sendo capaz de espalhar-se através de aerossol (Black 1982a).

Com a diminuição de incidência do sarampo nos últimos anos e a necessidade de apurar o diagnóstico para fins de erradicação, os métodos laboratoriais vêm sendo utilizados para diagnóstico de certeza. Assim, os casos suspeitos de sarampo devem ser confirmados por laboratório, onde é recomendada a colheita de soro para detecção de IgM, e de urina, material de rinofaringe e sangue total para isolamento de vírus.

A coleta deve ser de 4 a 10ml de sangue, venosa, em tubo com anticoagulante; em crianças muito pequenas, quando não for possível colher o volume indicado, colher no mínimo 3 ml. Logo após a coleta, colocar o tubo com sangue em caixa de isopor e enviar ao laboratório dentro de, no máximo, 24 horas. A primeira amostra de soro deve ser colhida até o quinto dia de início de exantema e, se for positiva para sarampo dispensa a segunda amostra. Se for negativa, deve-se colher uma segunda amostra até 28 dias após o início de exantema.

A urina, por ser mais fácil de coletar, é o material de escolha para os pacientes de ambulatório. A quantidade e os cuidados com o material devem ser os seguintes: coletar de 15 a 50 ml de urina, em frasco; coletar, de preferência, a primeira urina da manhã, após higiene íntima, desprezar o primeiro jato e coletar o jato médio. Não sendo possível obter a

primeira urina do dia, colher em outra hora; logo após a coleta, colocar a urina em caixa de isopor com gelo, reciclável, e enviar ao laboratório, dentro de 24 a 48 horas, no máximo.

A secreção nasofaríngea é o melhor material para o isolamento de vírus do sarampo. A quantidade e os cuidados com o material devem ser os seguintes: coletar o máximo possível de secreção nasofaríngea, por meio de técnica de aspiração. Realizar a coleta de seguinte forma: com sonda nasal manual instilar no nariz do paciente de 3 a 5 ml de solução salina; com seringa, conectada a uma sonda nasal, aspirar a maior quantidade possível de secreção; colocar a secreção em um tubo contendo o meio de transporte de vírus e enviar para o laboratório. O material deve ser colhido em até 3 a 4 dias após o início do exantema. Não congelar e enviar ao laboratório, no máximo, em 24 horas.

O sangue total deve ser colhido até sete dias após o início do exantema, com anticoagulante.

A sorologia é realizada por ELISA, imunofluorescência (IgM e IgG) e inibição de hemaglutinação (IgG). O EIA (enzyme immunoassay) de captura para IgM tem sensibilidade de 80% nas primeiras 72 horas após o início do exantema e chega a 100% entre três e 14 dias após o início do mesmo. Este é, atualmente, o teste padrão do diagnóstico (Redd 1999).

Em relação à análise dos resultados numa resposta normal, verifica-se que inicialmente a IgM e a IgG aparecem simultaneamente e em títulos comparáveis, porém os títulos de IgM decrescem a um nível não detectável dentro de 60 dias. A persistência de IgM após esse período é pouco frequente; já a IgG pode ser detectada muitos anos após a infecção (Black 1982a; Brasil 1992).

O isolamento do vírus no sangue, secreções e tecidos são sempre difíceis porque a viremia é precoce, diminuindo rapidamente após o aparecimento do exantema, sendo raramente utilizado no diagnóstico do sarampo comum (Black 1982b; Brasil 1992).

1.2 - Aspectos fisiopatológicos

O vírus penetra no organismo e o infecta através da disseminação das gotículas de Phlugge. Durante o período de incubação o vírus se dissemina aos linfonodos mais próximos, se replica e pode ser logo detectado na corrente sanguínea, no baço, no fígado, medula óssea e outros órgãos (Oxford 1985).

Com o aparecimento do exantema, “*rash*”, tanto o IgG quanto o IgM tornam-se detectáveis por testes laboratoriais. Os vírus livres desaparecem do sangue rapidamente quando surgem os anticorpos, poucos dias após o “*rash*”, e não reaparecem mais (Oxford 1985).

Quando o exantema está visível, diminui a quantidade de vírus nos órgãos internos e em um a dois dias apenas pequena quantidade de vírus é excretada. O período mais infeccioso da doença ocorre muitos dias antes do surgimento do exantema.

A prolongada imunidade do sarampo é o melhor exemplo que se conhece de imunidade duradoura ao longo da vida, embora outras doenças virais também tenham anticorpos persistentes, tais como a febre amarela, dengue, hepatite A, poliomielite e rubéola (Black 1989).

Estudos sorológicos realizados em populações insulares mostraram que os anticorpos para o sarampo persistem com modificações mínimas, por períodos prolongados de tempo numa grande população de pessoas previamente infectadas (Black 1974).

O grande epidemiologista Panum, que descreveu a clássica epidemia das Ilhas Farøe, em 1846 esclareceu muitos aspectos clínicos, epidemiológicos e imunológicos. Por exemplo, verificou-se que os idosos que tinham contraído sarampo em epidemia anterior, em 1781, estavam protegidos. Com isso, demonstrou-se que a imunidade ao sarampo é de longa duração e que não há necessidade de reinfecções repetidas para que a imunidade seja mantida. Ele também observou muitos dados fundamentais: período de incubação, alta infectividade, disseminação por via respiratória, mortalidade mais alta em crianças e aparente imunidade por toda a vida (Panum 1939).

A imunidade ao sarampo deriva de duas fontes: a imunização ativa resultante de infecção com vírus selvagem ou pela vacina, e a imunização passiva por anticorpos adquiridos por via transplacentária. Se por um lado a imunidade ativa é mais importante para o enfoque da imunidade de grupo, por outro lado a duração da proteção passiva é variável e importante para prover proteção no período mais vulnerável da população humana, na idade de menos de um ano de vida (Black 1982a).

1.3 - Aspectos clínicos

O sarampo é uma doença exantemática aguda, extremamente contagiosa, com manifestações clínicas quase sempre características. As formas não aparentes, subclínicas ou atenuadas do sarampo podem ocorrer pela interferência tanto de anticorpos maternos, no primeiro ano de vida, quanto pelo uso recente de imunoglobulina, sangue ou plasma, ou pelo uso anterior de vacina, sem que se tenha atingido uma imunogênese adequada (Bennett 1999; Mossong 1999; Whitte 1999).

Vários trabalhos demonstraram a existência de casos leves de sarampo em crianças que receberam anteriormente vacina de vírus vivo contra esta doença (Aaby 1986b; Redd 1999).

Após o período de incubação que dura de oito a 14 dias, instalam-se as manifestações do período prodrômico: febre, em geral acima de 38,5 °C, mal-estar geral, tosse seca, irritativa, coriza e congestão conjuntival, geralmente com fotofobia. Em algumas ocasiões manifesta-se também diarreia. A fase prodrômica dura de dois a quatro dias e é de grande contagiosidade, pois os doentes expelem grandes quantidades de vírus ao tossir (Amato 1991; Benenson 1992; Brasil 1992).

No final da fase prodrômica e início do período exantemático, costumam estar presentes as manchas de Koplik, enantema característico da mucosa bucal. Caracteriza-se por lesões de poucos milímetros de diâmetro, discretamente elevadas, de cor branca, com base eritemática. Localiza-se na região interna das bochechas, no nível dos pré-molares. O número de lesões é variável, geralmente entre duas e cinco, podendo, porém, chegar a dezenas (Benenson 1992; Brasil 1992).

Em seguida aparece o período exantemático, caracterizado por lesões máculopapulares morbiliformes da doença. É uma erupção eritematosa, que se inicia na face, geralmente na região retroauricular, chegando ao auge dois ou três dias depois do seu começo, estendendo-se pelo tronco e membros, podendo ser confluentes. Dura de quatro a sete dias e, às vezes é seguido de descamação tipo furfurácia. A febre costuma durar até o terceiro dia do exantema, caso permaneça depois é sugestivo de complicações da doença. As crianças malnutridas e com deficiência da vitamina A podem desenvolver esfoliações severas da pele, xeroftalmia e mancha de Bitot (Brasil 1992).

1.4 - Aspectos epidemiológicos

Antes da introdução da vacina, considerava-se que a incidência do sarampo, pela sua alta infecciosidade, era muito alta. Assim, teoricamente, o sarampo infectaria 100% da população e o número médio de infecções anuais seria igual ao número de nascimentos nesse mesmo período (Black 1982a; Yorke 1979). Da mesma forma, testes sorológicos confirmam que na idade entre os 15 e os 18 anos quase todas as pessoas, de 95 a 98% da população, já haviam contraído sarampo (Black 1982a; Hinman 1980).

O sarampo apresentava incidência elevada nos menores de cinco anos, sendo que 10 a 15% dos casos da doença ocorriam no primeiro ano de vida, com alta letalidade (Assaad 1985). Os coeficientes de mortalidade e a letalidade por sarampo também eram mais elevados em crianças de países em desenvolvimento.

Dados disponíveis sugerem que, em países em desenvolvimento, grupos de crianças que tiveram forma branda de sarampo e tinham doses *standard* da vacina de Schwartz, apresentavam uma redução substancial de mortalidade comparadas com outras condições do sarampo. As pessoas infectadas com grandes doses de vírus tinham um período de incubação curto, maior severidade da doença, e alta letalidade (Shann 1999).

O sarampo causa mais de um milhão de óbitos infantis, que poderiam ser prevenidos (Hinman 1984). As taxas de letalidade são 10 a 1000 vezes maiores nos países em desenvolvimento que nos países desenvolvidos. Alguns dados apontam que a doença causa 6% dos óbitos em menores de cinco anos nas América e 5% das mortes nesse mesmo grupo

na Índia e Bangladesh (Davis 1982). Estudos feitos na Guiné-Bissau e em vários outros países em desenvolvimento têm demonstrado que o fator de maior importância para o risco da mortalidade é a intensidade da exposição (Aaby 1986a; Garenne 1990). Portanto, a mortalidade por sarampo é particularmente alta onde as famílias são numerosas e é comum a aglomeração de pessoas.

Outros estudos mostram que surtos de sarampo na África e na Ásia têm taxas de letalidade de 10 a 20% dos casos em crianças de um a quatro anos, em sua maioria desnutridas (Hinman 1980).

1.4.1 – Duração da imunidade vacinal

Após a vacinação contra o sarampo, a resposta imunológica é semelhante à obtida com a doença natural, com a indução de imunidade celular e humoral. Os títulos de anticorpos são mais baixos com a vacina do que com a doença.

Os anticorpos declinam com o decorrer do tempo, tal como acontece com a infecção natural. Através de contatos com o vírus selvagem ou revacinação, há um efeito de reforço, efeito “*booster*” (Whittle 1999).

A vacina é de fato mais imunogênica, quando administrada depois que a criança perde o anticorpo materno. Portanto, a melhor idade para a imunização é entre os doze e quinze meses de idade, assim é o caso dos países desenvolvidos. Infelizmente, na África Subsaariana, a vacinação não pode ser atrasada até que todas as crianças percam os seus anticorpos maternos, porque muitas delas seriam infectadas pelo vírus selvagem, levando assim a uma alta morbidade e mortalidade. Dados da África Ocidental sugerem declínio da eficácia vacinal e aumento de risco da infecção com a idade em crianças vacinadas, principalmente naquelas que receberam uma única dose antes dos nove meses de idade (Aaby 1999; Whittle 1999).

Outros estudos relatam que uma única dose de vacina contra o sarampo, desde que produza soroconversão, é suficiente para dar imunidade duradoura, provavelmente por toda a vida (Redd 1999). Isto tem sido documentado através de estudos de persistência de

anticorpos, dos efeitos da revacinação, de taxa de ataque em vacinados e não vacinados, inclusive levando-se em conta o tempo decorrido desde a vacinação, e das características clínicas e sorológicas dos casos de sarampo em vacinados.

Os trabalhos clássicos de Krugman (1971-1977) demonstraram que as crianças imunizadas com vacina de vírus vivo atenuado eram ainda imunes ao sarampo 14 anos depois, mesmo que em algumas delas os títulos de anticorpos tivessem declinado para um nível imperceptível pelos métodos de laboratório. Entretanto, estas crianças quando revacinadas, responderam prontamente, com um efeito tipo *booster*, indicando que quando se trata de imunidade ativa contra este agente, qualquer título de anticorpo confere proteção, mesmo quando não detectado laboratorialmente (Dai 1991).

Outros autores, como Linneman e Cherry, nos Estados Unidos, descreveram casos de sarampo em crianças já vacinadas. Caracterizavam estes casos de altos títulos de imunoglobulina G, ausência de IgM e formas clínicas geralmente atenuadas (Linneman et al. 1982). Reyes e Cols também descreveram casos de sarampo em crianças que haviam tido soroconversão documentada após vacinação contra o sarampo (Reyes 1987).

A experiência acumulada até agora, entretanto, indica que o sarampo clínico, entre crianças já vacinadas adequadamente, constitui exceção.

Estudos realizados na África Ocidental têm sugerido que as meninas possuem menor nível de anticorpos maternos se comparadas aos meninos (Jensen 1994). Aaby mostrou em Guiné-Bissau que as meninas respondem com mais altos títulos de anticorpos contra o sarampo do que os meninos, quando imunizadas com altos títulos da vacina Edmonston-Zagreb (EZ). A vacina EZ provocava uma anticorpogênese imediata, estimulando títulos elevados de anticorpos, mas com uma queda muito rápida dos seus níveis. Em outros estudos observou-se que as crianças imunizadas com títulos *standard* desta mesma vacina e das outras vacinas contra o sarampo não apenas ficaram protegidas contra o sarampo, como constataram-se efeitos benéficos inespecíficos da proteção contra outras doenças (Aaby 1995).

1.4.2 - Mudanças na epidemiologia do sarampo

Desde a introdução da vacina eficaz contra o sarampo, a epidemiologia dessa doença sofreu grandes mudanças, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Com o aumento da cobertura de vacinação tem-se observado uma marcada diminuição da incidência. Ao mesmo tempo, com a consequência da diminuição da circulação de vírus, verificou-se um aumento da idade média, na qual se contrai a infecção. Nos Estados Unidos isso se tornou nítido já nos início de anos 80, quando mais de 60% dos casos ocorreram em pessoas com 10 anos ou mais de idade (Hinman 1983a; Hinman 1983b). No Brasil, esse deslocamento de faixa etária tornou-se claro no final da década de 80, quando começaram a surgir epidemias atingindo adultos jovens (Barata 1985).

Inclusive nos lugares com taxa de cobertura elevada se podem produzir surtos da doença. O período de baixa incidência pode estar seguido de surtos periódicos, com aumento do intervalo de tempo entre essas epidemias (Domingues 1997).

Nos Estados Unidos, após a introdução da vacina contra o sarampo nos anos sessenta, acompanhada de programa de eliminação do sarampo autóctone na década de oitenta, ocorreu uma diminuição de 98% da incidência (Markowitz et al. 1989). No entanto, continuaram produzindo-se epidemias periódicas, especialmente em grandes zonas urbanas. Estes surtos ocorriam principalmente em pré-escolares que não foram vacinados e também têm sido notificados casos e surtos em escolares que haviam recebido a vacina.

Nos países em desenvolvimento com coberturas vacinais insuficientes o vírus do sarampo continua circulando em maior intensidade. Os lactentes e pré-escolares não vacinados correm o maior risco de infecção. Também vem se verificando a ocorrência de surtos em crianças de maior idade, em geral, crianças que não estavam vacinadas e que haviam escapado da infecção natural devido à incidência relativamente baixa. Como a vacina do sarampo não é 100% eficaz, uma pequena proporção de crianças vacinadas também pode contrair a doença, especialmente durante o período de transmissão intensa, como numa epidemia. Além disso, o fato de a criança ter tomado a vacina contra o sarampo não assegura a sua proteção, uma vez que a soroconversão somente está assegurada quando a vacina está em estado ótimo de conservação. Dados de Niakhar, no Senegal, mostra o aumento relativo do

número de casos de sarampo nos adultos, correspondendo a 2,3% de 1500 casos no período de 1983-86, 5,3% de 640 casos no período de 1987-90 (Samb In press) e 6,4% de 685 casos no 1992-95 (Cisse 1999).

Em grandes zonas urbanas, inclusive naquelas onde a cobertura da vacina contra o sarampo é alta, a quantidade de lactantes e crianças susceptíveis poderia ser suficiente para manter a transmissão. O sarampo segue sendo endêmico nessas zonas, e, grande parte dos casos, ocorre em lactentes que, todavia, não completaram um ano de vida.

Durante o período de grande circulação de vírus, o sarampo pode ser diagnosticado clinicamente com um grau razoável de exatidão. No entanto, devido à grande quantidade de doenças exantemáticas que se pode produzir durante a infância, as provas de laboratório são imprescindíveis para realizar um diagnóstico definitivo, especialmente durante o período de baixa incidência do sarampo.

1.4.3 - Possibilidade de eliminação do sarampo: Algumas experiências de controle e eliminação

Em uma avaliação da medida de custo-efetividade, o Banco Mundial concluiu que a imunização para o sarampo é uma das intervenções, disponíveis na atualidade, de menor custo-efetividade, ou seja, de maior benefício (Quadros 1996).

A gravidade clínica e epidemiológica dessa doença aliada à velocidade de circulação do vírus em populações suscetíveis coloca-a como alvo para intervenções com vistas à eliminação. Esforços nessa direção têm sido empreendidos por vários países, observando-se avanços e dificuldades que precisam ser equacionados.

Cuba, por exemplo, no período de 1971 a 1979, adotou uma estratégia de controle que teve como objetivo vacinar as crianças de seis meses a cinco anos de idade. A medida não alcançou o sucesso esperado. Uma revisão na estratégia adotada definiu que se deveria ampliar a faixa etária da população alvo da vacinação para todas as crianças de nove meses a quatorze anos de idade, tendo sido alcançado cobertura de apenas 77%. Ainda assim vários surtos continuaram ocorrendo com mais de 23.000 casos relatado em 1983 (Quadros 1996).

Em 1986, uma campanha em massa de vacinação foi realizada neste país, tendo a mesma faixa etária como população alvo, independentemente do seu estado vacinal anterior, cuja cobertura alcançada foi de 98%. Em consequência, a notificação de casos decresceu rapidamente e entre 1989 a 1992 para menos de vinte ao ano. No mesmo período houve um fortalecimento do sistema de vigilância desta doença. O último caso sorologicamente confirmado em Cuba aconteceu em junho de 1993 (Quadros 1996).

A primeira tentativa de eliminação do sarampo por um grupo de países em desenvolvimento foi definida em 1988 durante uma reunião de Ministros dos países do Caribe de língua inglesa e Suriname, que estabeleceram o ano de 1995 para o alcance desta meta.

A estratégia desenhada com este objetivo estava centrada em duas atividades: a) oferta de vacina contra o sarampo nos serviços de saúde através da expansão da vacinação de rotina; b) realização de campanhas de vacinação a serem executadas em pequeno espaço de tempo e em massa, com o objetivo de atingir 100% das crianças de um a quatro anos de idade, independentemente do seu estado vacinal anterior. Esta campanha foi realizada em 1991 e se conseguiu imunizar cerca de 90% da população alvo. Nos países onde foi adotada essa estratégia somente quatro casos da doença foram identificados, indicando que havia sido alcançado o controle da circulação do vírus naquele momento (OPAS 1992).

Com base nessas experiências, e sob a influência do sucesso dos programas de erradicação da Varíola e da Poliomielite, foi decidido durante a Conferência Sanitária Pan-americana, em 1994, eliminar o sarampo da região das Américas até o ano 2000. A proposta baseava-se em uma estratégia fundada em quatro ações principais: a) campanha inicial de vacinação em massa, atingindo faixa etária de grande amplitude, não se considerando a história da doença ou vacinação anterior; b) manutenção da vacinação de rotina na rede dos serviços de saúde ; c) naqueles municípios ou distritos que não alcançaram 95% de cobertura, se fazia necessário realizar atividades de vacinação suplementares (varreduras); d) campanhas de acompanhamento quando o acúmulo de suscetíveis de um a quatro anos de idade se aproximar do tamanho de uma coorte de nascimento e vigilância epidemiológica ativa acompanhada de exames laboratoriais dos casos suspeitos (CDC, 2000) (OPAS 1999).

A aplicação da vacina contra o sarampo em larga escala acompanhou-se de radical redução na incidência da doença. No Brasil, isso se conseguiu com campanhas de vacinação. Com pode-se observar, os dados do Ministério da Saúde, referentes ao Brasil (Domingues 1997), ilustram claramente a queda de incidência à medida que aumentavam as coberturas vacinais. Do mesmo modo, caíam a mortalidade e a letalidade.

A partir de 1992 as coberturas vacinais alcançadas na rotina, no grupo dos menores de um ano, foram-se elevando. Entretanto, suponha-se que simultaneamente um acúmulo de susceptíveis na população de um a três anos de idade ia se dando, visto que um percentual de crianças mudava de faixa etária sem ser vacinada. Com a epidemia de 1997, tornou-se mais evidente essa mudança de risco para faixas de idades mais elevadas, acima de 15 anos, muito embora o grupo de maior risco para adoecer continuasse sendo o dos menores de um ano de vida (Domingues 1997).

Devido às peculiaridades da biologia e epidemiologia do sarampo, descritas anteriormente, o controle e eliminação dessa doença têm-se defrontado com maiores dificuldades técnicas e operacionais que as apresentadas pela varíola e poliomielite. As principais delas são:

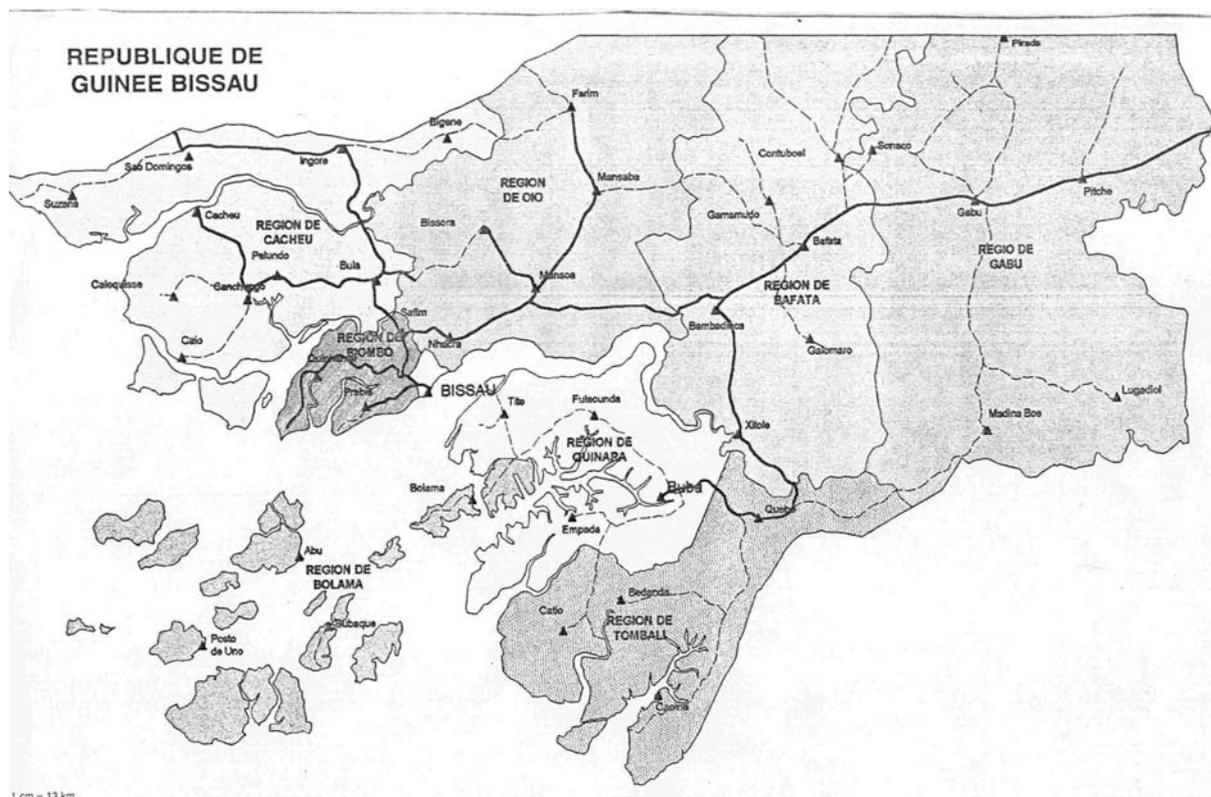
A necessidade de imunidade de grupo homogênea e de alta cobertura vacinal, acima de 95%, para se impedir a circulação viral, em virtude do alto poder de transmissibilidade do vírus selvagem;

As falhas vacinais, que podem ser primária (quando a soroconversão não acontece após a vacinação) e secundária (identificada pelo acúmulo da concentração sérica de IgG, ausência de IgM), são constatadas quando há ocorrência de surtos epidêmicos, mesmo na vigência de elevadas coberturas vacinais como relatado nos estados de Bahia, São Paulo e Rio de Janeiro em 1997 (Domingues 1997);

O deslocamento de circulação de vírus para faixas etárias mais elevadas após anos de imunização adequada nas faixas etárias em que normalmente a vacinação é indicada;

Evidências de que em países do terceiro mundo as crianças perdem mais precocemente os anticorpos maternos, justamente onde se observa maior risco de infecções precoces (Cutts 1998; Shann 1999).

Mapa da Guiné-Bissau



CAPÍTULO II – GUINÉ-BISSAU

2.1 - Situação geográfica e climática

O presente estudo foi feito na Guiné-Bissau, um país situado na costa ocidental da África, com uma dimensão territorial de 36.125 Km², dividido em uma parte continental e outra constituída por um conjunto de ilhas e ilhéus (arquipélagos dos Bijagós). Faz fronteira com a República do Senegal ao norte, com a República da Guiné a leste e ao sul e a oeste é banhado pelo Oceano Atlântico (figura1). A densidade populacional é de 30 hab./Km², tendo o setor autônomo de Bissau, a capital, a maior densidade populacional (321 hab./Km²) e as ilhas dos arquipélagos dos Bijagós são as menos habitadas (10 hab./km²).

Existem duas estações climáticas, uma estação seca que vai de dezembro a maio, e uma estação chuvosa que se estende de junho a novembro. A precipitação chega a alcançar

2.500 mm no sul, enquanto são registradas precipitações da ordem de 1.400 mm na zona leste e norte. Nos últimos anos tem ocorrido significativa diminuição das chuvas, o que ameaça as atividades vitais para a população camponesa.

2.2 - Situação sócio-cultural e demográfica

A população da Guiné-Bissau em 1991, conforme o censo, foi de 979.203 habitantes. Um crescimento médio anual de 17.622 pessoas desde 1979, correspondente a uma taxa anual de 2,05%. Utilizando essa taxa de crescimento, em 2000 estima-se 1.175.411 pessoas. Dessa população, 46,6% são crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade. As mulheres representam um total de 51,7% da população e 41,2% dessas mulheres estão em idade fértil. A taxa de crescimento da população do setor autônomo de Bissau é de 5%, mais que o dobro do crescimento geral do país, justificada pelo grande êxodo rural em procura de melhores condições de vida na cidade.

Dentre a população com sete ou mais anos de idade em 1991, 71% não sabe escrever e nem ler. Essa percentagem varia entre homens e mulheres, sendo 59% entre os homens contra 82% das mulheres. Tomando-se a população a partir dos 15 anos de idade, no mesmo ano do censo, encontrou-se que mais de 83% das mulheres eram analfabetas contra 61% dos homens. O baixo nível de instrução da população dificulta, em muito, o sucesso dos programas sanitários. Além disso, existem poucos programas nas rádios locais, em línguas nacionais, para fazerem chegar informações sobre a saúde.

2.3 - Situação administrativa

Administrativamente, a Guiné-Bissau está dividida em oito regiões – Bafatá, Biombo, Bolama, Cacheu, Gabú, Oio, Quínara e Tombali, que são subdivididas em 36 setores, e mais um setor Autônomo, que é Bissau, a cidade capital. Por sua vez, os setores estão subdivididos em seções compostas de “tabancas” (aldeias).

2.4 - Situação sanitária

Os problemas de saúde na Guiné-Bissau há muitos anos continuam a ser os mesmos. No plano financeiro, apesar do orçamento geral do estado para a saúde ter passado de 10% em 1995 para 14% em anos seguintes, a programação e o funcionamento do Ministério da Saúde Pública (MINSAP) continua a depender da disponibilidade dos fundos externos. Um setor que, apesar de constituir uma prioridade do governo, vive em cerca de 90% da assistência externa.

Quanto à morbidade, o paludismo, geralmente causado em mais de 90% de casos por *Plasmodium Falciparum*, as doenças diarreicas e as infeções respiratórias agudas são as principais causas de adoecimento entre as crianças. Além dessas a tuberculose, desnutrição, as doenças sexualmente transmissíveis (DST) e a AIDS, anemia, sarampo, lepra e o tétano neonatal constituem outras preocupações de saúde pública.

Estudos realizados sobre a mortalidade pelo Projeto Saúde Bandim mostram que a mortalidade infantil no país, em 1986, variou entre 119 a 159 mortos por 1000 nascidos vivos. Em 1995, nos bairros de Bandim e Belém, área de estudo do projeto na capital do país, Bissau, morreram 115 crianças menores de um ano de idade e 40 crianças menores de dois anos de idade, a cada 1000 nascidos vivos ((MINSAP) Maio/1998).

Não há informações a respeito da mortalidade geral no país. Entretanto, tem servido de referência nacional um estudo prospectivo acerca de cinco regiões do país, realizado com financiamento da UNICEF e publicado em 1996. Nesse trabalho, a mortalidade perinatal é indicada em 4,7%, a neonatal em 5,6% e a mortalidade infantil pós-neonatal em 9,2%. Ainda sobre esse estudo, a mortalidade materna foi de 540 por cada 100.000 nascidos vivos entre 1990 e 1995 ((MINSAP) 1996).

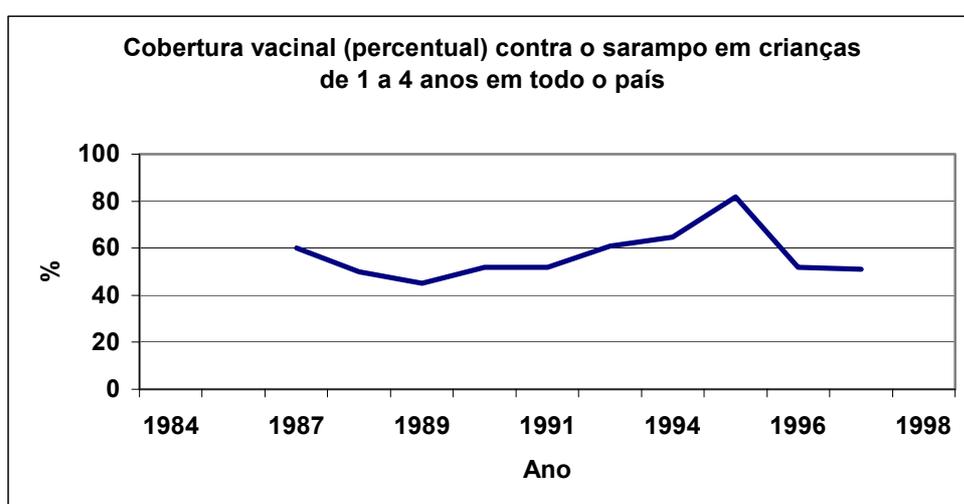
2.5 - Situação do sarampo na Guiné-Bissau

O sarampo continua sendo um problema de saúde enfrentado pela população infantil na Guiné- Bissau. Os dados da incidência fornecidos pelo Ministério da Saúde Pública (MINSAP) da Guiné-Bissau, através do Sistema Nacional de Informação Sanitária (SNIS), sob responsabilidade do Serviço de Epidemiologia, demonstra a existência de muitos indivíduos susceptíveis. Apesar de não dispor de dados de mortalidade por sarampo, é comum

a ocorrência de mortes por complicações do sarampo nas crianças, e casos da infecção pelo sarampo em menores de seis meses. Os dados não estão disponíveis devido à grande deficiência do sistema de notificação e ausência de registro de estatística vital.

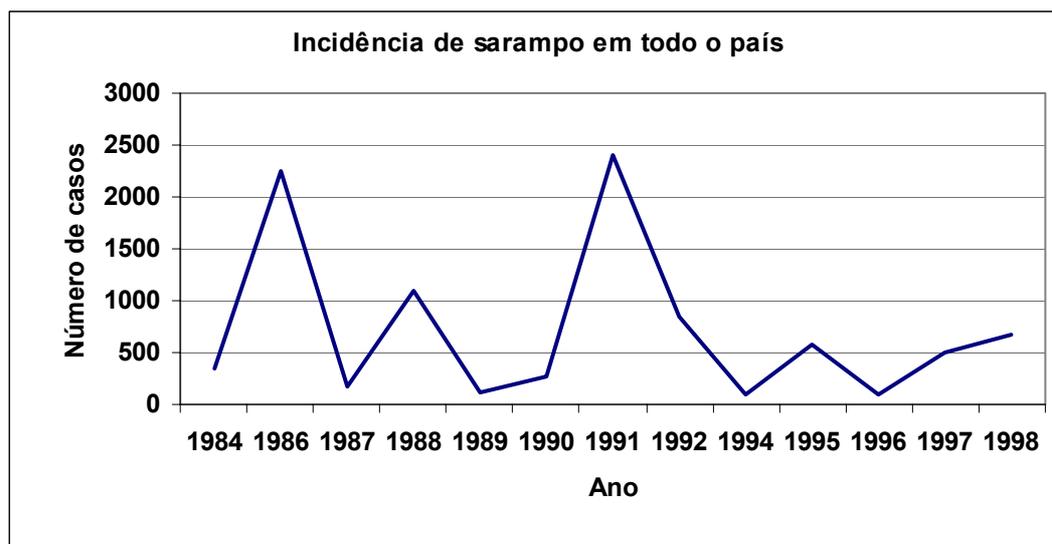
Todos esses fatores, associados à baixa cobertura vacinal, como podemos constatar no figura 2.1, contribuíram para que não houvesse um declínio tão acentuado da incidência do sarampo, como ocorreu em outros países em desenvolvimento.

Figura 2.1



Com a introdução da vacina do sarampo, como mostra o gráfico 2.2, a incidência do sarampo diminuiu na última década. O impacto observado não é maior pela grande subnotificação de casos de sarampo na Guiné-Bissau, principalmente em períodos anteriores à introdução da imunização.

Figura 2.2



2.6 - O Projeto Saúde Bandim

O Projeto Saúde Bandim foi fundado em 1978, resultado de uma colaboração entre o Ministério de Saúde Pública, o Laboratório Nacional de Saúde Pública e uma instituição sueca, o “SAREC”. Mais tarde juntou-se ao projeto uma instituição da Dinamarca, chamada “*Danish Epidemiology Science, Statens Serum Institut*”. Formado por um grupo interdisciplinar de antropólogos, médicos e nutricionistas o projeto conduziu um estudo de avaliação nutricional em Bandim I, em um distrito na zona urbana da Guiné-Bissau, com uma população de 6.278 pessoas (Aaby 1997). Infelizmente, a equipe confirmou a suposição de alto nível de mortalidade, principalmente nos menores de cinco anos, cujo coeficiente encontrado foi de 454/1000. Surpreendentemente o estado nutricional das crianças não era muito grave, mas em uma epidemia de sarampo, depois da avaliação nutricional, encontrou-se letalidade de mais 20% entre as crianças com sarampo. Compreender o porquê da letalidade ser tão elevada quando a desnutrição não era tão prevalente tornou-se um desafio para a equipe de pesquisadores. Disso resultou a continuidade desse projeto, que passou a se constituir em uma proposta de coleta contínua dos dados em Bandim I. A idéia inicial do trabalho foi expandida, desde então, devido a mais e mais questões não respondidas que foram se acumulando, de tal forma que o Projeto Saúde Bandim, constitui-se hoje em um dos poucos estudos prospectivos comunitários desenvolvidos em um país em desenvolvimento.

Durante os dez primeiros anos, a prioridade de Projeto de Saúde Bandim foi a pesquisa epidemiológica de controle e imunização pelo sarampo, epidemiologia e tratamento de diarreia, epidemiologia da infecção respiratória aguda da infância, manejo das crianças, incluindo epidemiologia da hospitalização, HIV-2 e outras infecções retrovirais, determinantes imunológicos da sobrevivência infantil, incluindo análise subsequente de linfócito T, crescimento de timo, hipersensibilidade tardia, mortalidade materna e epidemiologia e controle da tuberculose.

O projeto priorizou a contínua coleta de dados de rotina em várias áreas da Guiné-Bissau. A maioria das pesquisas feitas utilizou essas bases de dados e depois acrescentou algumas questões específicas de interesse de cada investigação. O trabalho principal na Guiné-Bissau é a tentativa de acompanhamento a longo termo das consequências de várias infecções sobre as condições de saúde da população local e avaliação das intervenções. A maior parte dessas pesquisas tem horizonte de tempo curto, entre dois e três anos de acompanhamento dos eventos. No entanto, existem boas razões para acreditar que muitas consequências são detectáveis depois de muitos anos. Pode-se agora examinar as crianças que tiveram sarampo ou foram imunizadas há 16 anos ou indivíduos que foram rastreados para infecção por HIV há dois, oito ou nove anos atrás.

O Projeto Saúde Bandim compreende quatro distritos adjacentes, Bandim I, no qual se iniciou o acompanhamento desde 1978, Bandim II e Belém que foram seguidas desde 1984 e Mindara, desde 1994. Em 1990, o projeto iniciou seguimento de uma coorte de 10.000 mulheres na idade fértil divididas em 100 aglomerados de 100 mulheres, cobrindo as cinco maiores regiões na Guiné-Bissau, a saber: Oio, Cacheu, Bafata, Gabú e Biombo. Atualmente está se registrando por volta de 5.000 nascimentos por ano nesses diferentes setores. Todos estes nascidos vivos estão sendo acompanhados longitudinalmente, 2000 em Bandim e Belém, 350 no Caio e 2500 na área rural, distribuídos em 100 conglomerados.

As populações dos bairros de Bandim, Belém e Mindara representam um mosaico dos maiores grupos étnicos da Guiné-Bissau e estavam estimadas em 47.000 habitantes em 1998, equivalente à cerca de 17% da população da capital. Das populações desses bairros 17 a 18% é representada pelas crianças com menos de cinco anos de idade e a mortalidade é de

200 a 250/1000 nascidos vivo. Os bairros encontram-se divididos em sete a oito zonas geográficas, para facilitar os estudos, e as suas casas são numeradas.

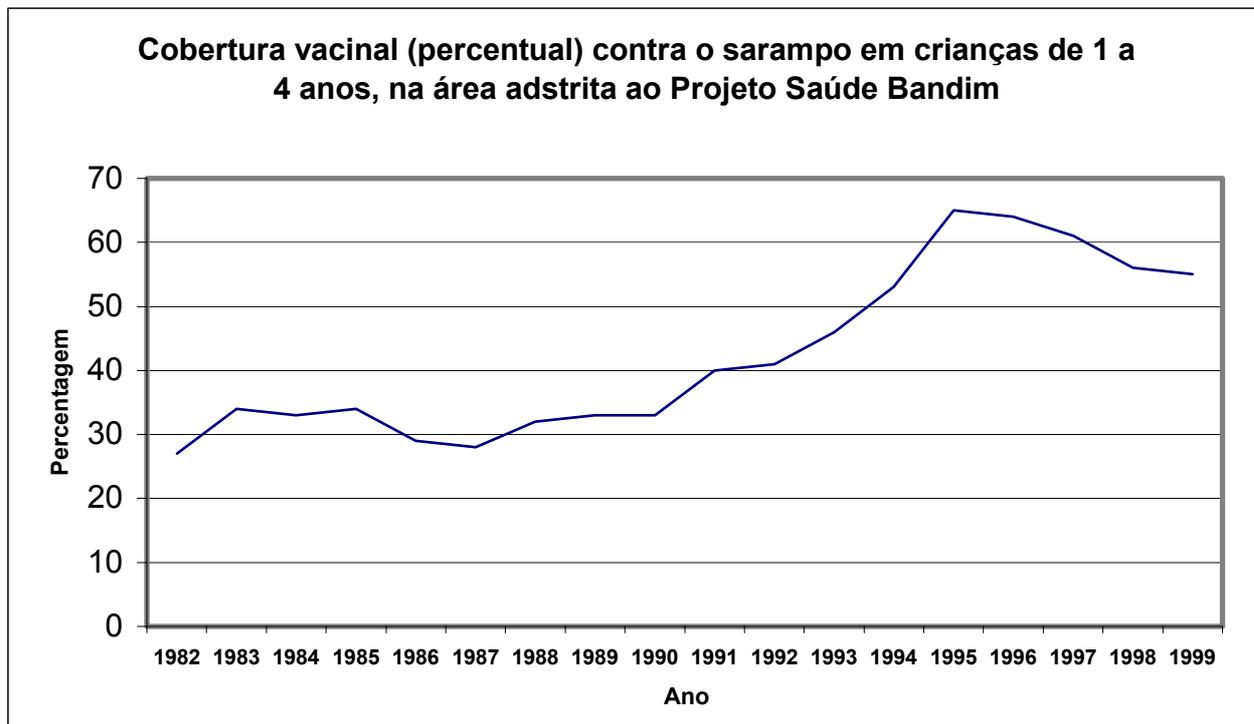
As casas desses conglomerados habitacionais são basicamente construções de barro tradicionalmente modificadas, sempre com piso de concreto e teto de capim ou zinco. A maioria das casas constitui-se em aglomerações com muitas famílias. Muitos lares têm animais domésticos incluindo porco, galinha, gato, etc. A explosão da migração urbana tem pesado para a alta densidade das casas na área, mas também para o aumento da aglomeração dentro do lar, onde o número médio de pessoas por casa de 6 quartos de dormir tem aumentado de 11, em 1978, para 18, em 1995.

A base de dados é formada pelo registro contínuo de gravidezes, nascimentos e óbitos. Após o nascimento das crianças, elas são acompanhadas com visitas trimestrais para coleta de informações antropométricas, de imunização, de alimentação, de amamentação, de infecção, de hospitalização e também com a coleta de outras informações de interesse como a existência de animais domésticos na casa, se a criança mora com a mãe, se houve mudança de endereço ou morte. Além da coleta de dados de rotina, muitas crianças são envolvidas em outros estudos particulares. Os dados do censo têm sido atualizados de forma constante devido à grande mobilidade populacional e para a documentação das mudanças na estrutura familiar. Desde o início dos anos 80, estes bairros foram a base de inúmeras investigações em saúde.

O Projeto Saúde Bandim emprega cerca de 110 trabalhadores. Nesse número estão incluídos pessoal de campo, motoristas, pessoal administrativo e técnicos de laboratório. Soma-se a este número, mais 20 acadêmicos guineenses maioritariamente médicos, assim como são empregados também por volta de 15 estrangeiros com formação acadêmica.

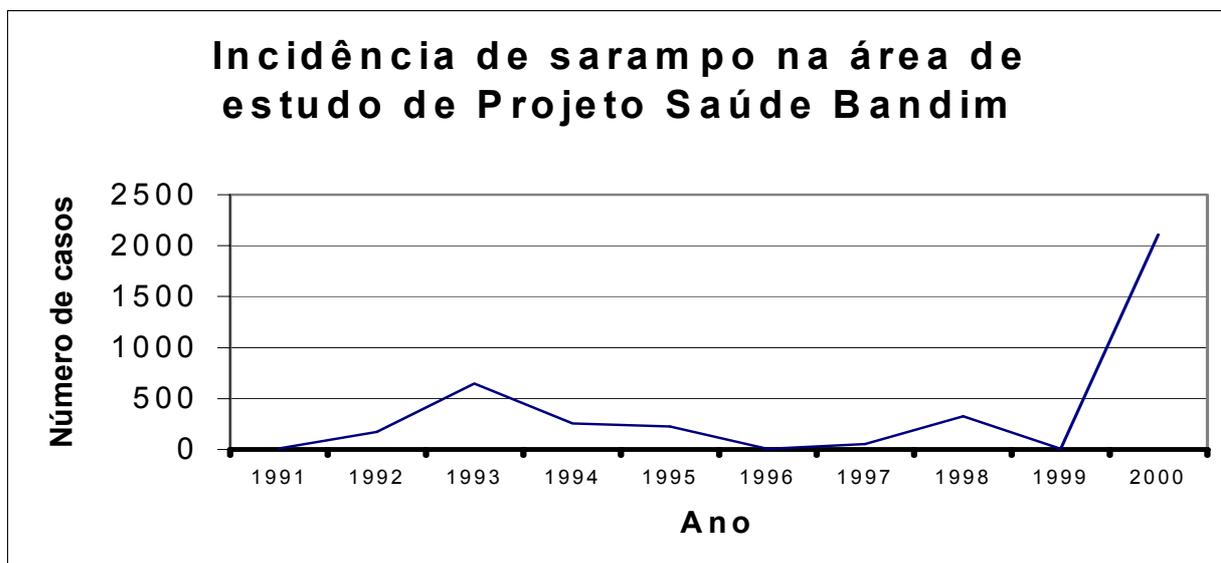
Na figura 2.3 mostra-se que, mesmo na área do projeto, a cobertura vacinal não tem passado os 65% nas crianças de 1 a 4 anos . Isso mostra que não existe diferença em termos da cobertura vacinal do sarampo na área adstrita do Projeto de Saúde de Bandim em relação a toda cidade de Bissau, como se pode ver na figura anterior.

Figura 2.3



Na figura 2.4, podemos observar que houve um grande surto de sarampo na área do projeto em 2000, depois de nove anos sem grandes surtos. Na área de estudo do Projeto de Saúde de Bandim o sistema de informação é adequado e as informações são mais confiáveis quando comparadas com o Ministério da Saúde Pública.

Figura 2.4



Objetivo geral

Determinar o estado imunitário e investigar o impacto da infecção natural do sarampo e da imunização na infância sobre os níveis de anticorpos contra sarampo nas mulheres em idade fértil em uma população com exposição ao vírus selvagem.

Objetivos específicos

Descrever os níveis de anticorpos contra o sarampo nas mulheres em idade fértil de Bandim;

Investigar a associação entre infecção natural do sarampo e os níveis de anticorpos contra o sarampo nas mulheres do estudo;

Investigar a associação entre a história de imunização contra o sarampo e os níveis de anticorpos nas mulheres do estudo;

Comparar os níveis de anticorpos contra o sarampo entre as mulheres imunizadas pela infecção natural e pela vacina;

Investigar o efeito da infecção natural do sarampo e da imunização nos níveis de anticorpos das mulheres segundo a história reprodutiva;

Investigar o efeito da presença de caso de sarampo no domicílio nos níveis de anticorpos das mulheres;

Investigar o efeito do número de doses de vacina contra o sarampo nos níveis de anticorpos das mulheres.

CAPÍTULO IV – SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 - Área do estudo

O estudo foi feito em Bissau, capital da Guiné-Bissau, em quatro áreas urbanas e semi-urbanas, Bandim I, Bandim II, Belém e Mindará, as quais vem sendo acompanhadas demograficamente, com vigilância de nascimentos, óbitos, gravidezes, adoecimentos e vacinações, desde 1978 até então. As informações foram coletadas a cada três meses, quando um entrevistador visitou o domicílio de todos os moradores.

No bairro de Bandim I a imunização contra o sarampo foi iniciada em 1979 através de campanhas de vacinação. A proposta era a de vacinar todas as crianças até os sete anos de idade, caso não tivessem tido sarampo (Aaby 1994). Desde então, a imunização e a vigilância do sarampo são realizadas em Bandim.

Esse programa de vigilância gerou um banco de dados de informações sobre as imunizações e/ou infecções do sarampo na infância de uma coorte de mulheres residentes na área do projeto.

4.2 - População de estudo

A população de estudo compreende todas as mulheres nascidas em Bandim I entre os anos de 1976 a 1982 que ainda estavam vivendo nas quatro áreas sob controle do projeto. Foram incluídas também as mulheres que nasceram em outras áreas, mas que vieram morar em Bandim I nos anos acima mencionados antes de ter completado os três anos de idade e que continuavam a viver nesses locais. Com esses critérios foram selecionadas todas as possíveis candidatas no sistema de registro do banco de dados de Bandim I do Projeto de Saúde Bandim. Os dados gerais da pessoa, tais como nome, data de nascimento, número de identidade, bairro e zona de residência, incluindo o número da casa, nome da mãe e a data da vacina contra sarampo foram preenchidos em uma ficha. Com essa lista partiu-se para terreno a fim de identificar os participantes.

4.3 – Coleta de dados

Aplicaram-se os questionários após uma prévia explicação detalhada dos objetivos do estudo. Todas as mulheres que satisfizeram os critérios de seleção e aceitaram participar do estudo, bem como suas mães, foram incluídas.

O questionário (Anexo 1) consta de duas colunas com as mesmas perguntas em cada coluna, uma para ser respondida pela própria pessoa e a outra pela mãe, avó ou tia, objetivando coletar dados específicos que identificassem a exposição ao sarampo e ao mesmo tempo coletar as amostras de sangue para determinação do título de anticorpo.

Durante a entrevista sobre a exposição de interesse para o sarampo, priorizamos a resposta dada pela mãe, avó ou tia, se foi a pessoa que viveu com a entrevistada durante a infância. Se não foi possível obter as respostas dessas pessoas, a resposta da entrevistada foi tomada em conta. Em relação ao estado vacinal, o registro foi retirado do sistema de informações do banco de dados do projeto.

Utilizou-se como critério para a definição de caso informado de sarampo o mesmo que vem sendo usado pelo Projeto Saúde Bandim, ou seja, a identificação da doença pelos entrevistados do estudo, uma vez que, devido à sua alta incidência, larga experiência de convívio acumulada e seu quadro clínico bem característico ela é facilmente reconhecida pela população local.

Após a entrevista, o participante foi encaminhado para coleta de um ml de sangue em micro tubo pelo técnico de laboratório, através de picada no dedo com lanceta. As amostras coletadas no terreno foram conservadas em caixas térmicas e enviadas ao Laboratório Nacional de Saúde Pública, onde foi feita a separação do soro. Os soros separados foram congelados em *freezer* apropriado para tal e depois enviados para Gâmbia, ao laboratório Medical Reserch Center - MRC, onde os títulos de anticorpos foram determinados.

O estudo foi iniciado no final de dezembro de 1997 e teve duração de doze meses. A coleta de dados se estendeu por um período maior do que o inicialmente previsto, de seis meses, devido à grande mobilidade populacional, sobretudo nesses bairros, nos meses de

março, abril e maio que são meses da campanha de caju, maior fonte de receita da população guineense.

4.4 - Desenho do estudo

Este estudo caracteriza-se por utilizar um inquérito de soroprevalência para determinação da situação imunológica para o sarampo de uma população definida da área estudada, conforme diagrama anexo.

Todas as mulheres que satisfizeram os critérios de seleção e aceitaram participar foram incluídas no estudo.

4.5 - Determinação do título de anticorpo

As amostras de soro foram coletadas no período compreendido entre o final de dezembro de 1997 e maio de 1998, e analisadas para o teste da Inibição da Hemaglutinação (HAI) do sarampo no laboratório MRC na Gâmbia.

Em resumo, o teste HAI para o sarampo foi executado desintegrando plasma, no qual foi absorvido durante a noite com um terço de volume de célula de macaco. O plasma foi diluído em salina contendo 0,5% de albumina de soro bovino e 0,1% de ácido sódico em microtubos de placa não estéril. Unidades de antígeno de aglutinação de anticorpos, em número de quatro, contendo fosfato buffered salina foram adicionados em cada diluição de plasma e incubados a 37°C, por 3 horas. Então 25µL de 0,5% de células de macaco em suspensão foram adicionados por cada um dos orifícios. Após 2 horas em temperatura ambiental, as placas foram deixadas durante a noite a uma temperatura de 4°C e lidas por vista desarmada na manhã seguinte (Maluf 1985; whittle 1990).

O título mínimo detectável depende de como os soros foram diluídos. Se a diluição é um por dois (1:2) e o teste tinha a sensibilidade de 15,6 mIU/ml, o mínimo título detectável no soro simples foi de 31,2 mIU/ml.

Nesse nosso estudo de mulheres em idade fértil, os soros simples foram diluídos em um por oito (1:8), e a sensibilidade do teste foi de 15,6 mIU/ml. Com esta diluição o mínimo título detectável foi de 124,8 mIU/ml. (tabela 1).

Tabela 4.1: Conversão em mIU/ml (teste de Inibição da Hemaglutinação)
Usando teste de Inibição da Hemaglutinação
Diluição *standard* = 1:8
Sensibilidade = 15,6 mIU/ml

Categoria usada	Equivalente em mIU/ml	
0	0	Título de anticorpo indetectável
1	124.8	mIU/ml Título detectável
2	249.6	mIU/ml
3	499.2	mIU/ml Alto nível de proteção
4	998.4	mIU/ml
5	1996.8	mIU/ml
6	3993.6	mIU/ml
7	7987.2	mIU/ml
8	15974.4	mIU/ml
9	31948.8	mIU/ml

4.6 - As variáveis estudadas

Título de anticorpo: esta é a variável dependente que foi analisada de forma contínua, variando de 0 (zero), que significa título de anticorpo não detectável, até 9 (nove) que significa o máximo título de anticorpo contra sarampo detectável. Também essa mesma variável foi categorizada de forma dicotômica, em títulos de anticorpos protetores, que na escala contínua compreendem os valores que vão de 1 a 9, e outro grupo correspondente ao título de anticorpos não protetores, que é o valor 0 da mesma escala.

Sarampo: a variável foi analisada de forma dicotômica, ou seja quem teve a doença e quem não teve.

Situação vacinal: a informação desta variável foi tirada no nosso sistema de registro de todas as doses da vacina contra sarampo recebidas e as datas da aplicação. Apenas para duas dessas mulheres em idade fértil não foi possível identificar a data da vacinação no registro. Esta variável foi analisada de forma dicotômica, em vacinadas e não vacinadas.

Quanto às doses recebidas, considerou-se duas categorias: quem recebeu apenas uma dose e quem recebeu duas ou mais doses.

Exposição a caso de sarampo: foi considerada exposta a pessoa que teve caso de sarampo na casa, e também foi analisada de forma dicotômica, em expostos e não expostos.

Óbito de sarampo em casa: Esta variável é válida quando os casos da doença resultaram em óbitos. A variável foi analisada de forma dicotômica, um para óbito e dois para não óbito.

Já deu à luz: perguntado na entrevista se já havia dado à luz as mulheres foram classificadas de forma dicotômica. Às que deram à luz, perguntou-se pelo número de vezes e classificaram-se as mulheres em dois grupos: os que deram à luz uma vez e as que deram mais de uma vez.

4.7 - Processamento e análise dos dados.

O banco de dados foi digitado em dBASE 5.0®, a recodificação das variáveis foi realizada eletronicamente utilizando-se software EpiInfo versão 6.0. Para análise univariada, bivariada e multivariada utilizou-se o pacote estatístico SPSS 9.0 ®.

Foi constituído um banco de dados com as informações coletadas através do questionário aplicado durante as entrevistas, conforme descrito na metodologia.

Procedeu-se uma análise inicial para identificação de erros de codificação, inconsistências e a presença de categorias ausentes ou em pequenos números, fazendo correções quando necessário. Recodificou-se algumas variáveis com o intuito de facilitar a análise e o novo banco de dados foi gravado com as modificações realizadas. Esse banco modificado foi utilizado para análise.

4.7.1 - Análise univariada

Foi realizada uma análise exploratória dos dados, permitindo-se conhecer o perfil epidemiológico da população estudada. As variáveis foram analisadas através de métodos gráficos e proporções.

4.7.2 - Análise bivariada e estratificada

Inicialmente construímos tabelas nas quais a soroproteção foi tomada como variável dependente e qualquer uma das variáveis independentes categóricas, para estudar a distribuição das variáveis. A análise das diferenças entre as proporções foi feita com o χ^2 .

A associação (não ajustada) entre as variáveis de exposição e soroproteção foi avaliada através de *Odds Ratio* das expostas e não expostas e descrito o seu intervalo de confiança de 95%. Uma análise estratificada foi realizada para identificar as variáveis que potencialmente causam confundimento na associação entre a variável de exposição e a soroproteção, bem como para identificar as possíveis variáveis modificadoras de efeito.

4.7.3- Análise multivariada

De acordo com o resultado das análises univariada e bivariada realizamos uma análise de regressão logística não-condicional para ajustar a associação entre os antecedentes de sarampo e soropositividade controlada ao efeito das demais variáveis no modelo.

A estratégia de seleção de modelos utilizada foi a “eliminação hierárquica reversa”, começando com a definição de um modelo completo “hierarquicamente bem formulado” e testado a retirada de termos de maior ordem em primeiro lugar, até a retirada de termo de menor ordem.

Os testes de hipóteses entre os modelos “completo e “reduzido” foram realizados através do teste da razão de verossimilhança. A avaliação do “ajuste” do modelo foi realizado através do teste *Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit* e de método gráfico.

A avaliação de confundimento foi realizada notando-se a mudança na *odds ratio* quando da entrada ou retirada de termos no modelo.

Para a representação gráfica das variáveis estudadas utilizou-se o recurso do Excel®.

4.8- Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ministério da Saúde Pública em Bissau e pelo laboratório de Medical Reserch Consul (MRC) de Gâmbia e pelo Comitê de Ética na Dinamarca.

O consentimento das mulheres foi verbal dado o nível de alfabetização (mais de 80% das mulheres não sabem escrever). Estudos anteriores como este utilizaram o consentimento verbal e a cooperação foi boa.

O estudo foi explicado em termos da necessidade de determinar os níveis de proteção contra o sarampo dentre as mulheres em idade fértil, já que isso é importante para a proteção de suas crianças. Essa informação pode ter implicação futura para a política de imunização. Também foi explicado todo o processo de estudo, desde a sua participação na entrevista e coleta de amostra sanguínea.

A coleta de amostra de sangue retirada do dedo não é considerada um risco para as mulheres. Aquelas que tiveram níveis de anticorpos em valores não protetores foram beneficiadas com a reimunização oferecida pelo nosso projeto.

CAPÍTULO V - RESULTADOS

Das 2240 mulheres em idade fértil que nasceram em Bandim I ou vieram morar nesse bairro antes dos três anos de idade entre 1976-1982 e que foram registradas, somente 783 (34,6%) foram encontradas dentro da zona sob controle de projeto. Das 1457 (65,4%) que não tinham sido encontradas na zona de estudo, os principais motivos da perda foram mudança de endereço e falecimento.

Em 783 mulheres que se encontravam na área foram aplicados os questionários e coletadas as amostras de sangue. Das 783 amostras de sangue enviadas até o laboratório para exame dos títulos de anticorpos, somente 420 (53,6%) foram processadas. A comparação das características das mulheres que tiveram avaliação sorológica com as que não tiveram mostra que houve diferença entre elas. Foi mais elevada a proporção de mulheres que foram vacinadas naquelas que fizeram sorologia e o inverso, mais elevada a proporção de mulheres que tiveram sarampo na infância, no grupo para o qual não se tem resultado da sorologia. Os grupos são, portanto, diferentes em relação às variáveis de interesse para o estudo, como mostrado na Tabela 5.1, devendo estas diferenças serem consideradas na análise dos dados e na interpretação dos resultados.

Tabela 5.1: Comparação das características das mulheres com e sem sorologia. Bandim I – Guiné-Bissau, 1998

Características	Com Sorologia		Sem sorologia		P-valor
	N	%	N	%	
Faixa etária					
14 - 19 anos	270	64.7	176	62.4	0.528
20 - 25 anos	147	35.3	106	37.6	
Já deu à luz					
Sim	140	33.6	124	35.5	0.570
Não	277	66.4	225	64.5	
Ter sido vacinada					
Sim	281	66.9	206	58.4	0.014
Não	139	33.1	147	41.6	
Uma dose de sarampo	252	90.0	182	89.2	0.499
Duas doses de sarampo	28	10.0	21	10.3	
Intervalo de vacinação					
11 - 13 anos	34	12.2	18	11.3	0.095
14 - 16 anos	111	39.8	65	40.6	
17 - 19 anos	134	48.0	77	48.1	
Ter tido sarampo					
Sim	131	32.4	132	39.4	0.049
Não	273	67.6	203	60.6	
Ter sido exposto ao sarampo					
Sim	135	33.5	118	34.7	0.725
Não	268	66.5	222	65.3	

A Tabela 5.2 mostra que das entrevistas sobre a exposição ao sarampo, somente em 417 mulheres, 57,6% do total, pôde-se obter a informação com as mães, avós ou tias, nas 42,4% restantes o dado foi coletado com a própria entrevistada. Destas, somente 0,5% disse não ter recordado a história do sarampo.

Mais da metade das mulheres, 279 (66,9%), receberam pelo menos uma dose de vacina contra o sarampo, sendo que apenas 28 delas, 6,7%, receberam duas doses. No total, 109 mulheres (26,1%) não chegaram a receber vacina. Em um caso (0,2%) temos a informação de que foi vacinada, mas não temos a data da sua vacinação.

Em relação à ocorrência de sarampo na infância, 130 (31,2%) afirmaram que tiveram a doença e 271 (65%) negaram ter passado pela infecção de sarampo. Apenas 16 mulheres (3,8%) não sabiam informar se tiveram ou não sarampo.

A presença de um caso de sarampo no domicílio da entrevistada foi referida por 135 (32,4%) das mulheres. As restantes, 268 (62,0%), negaram ter alguém doente de sarampo em casa no período analisado e 16 (3,8%) informaram não se recordar.

A história reprodutiva das mulheres em estudo mostrou que 139 delas (33,3%) já haviam dado à luz, 275 (66,0%) eram nulíparas e 3 (0,7%) não responderam.

O resultado do teste HAI mostrou que em 43 (10,3%) dos soros testados não foram detectados anticorpos contra o sarampo e que 374 (89,7%) das mulheres apresentavam títulos protetivos contra o sarampo.

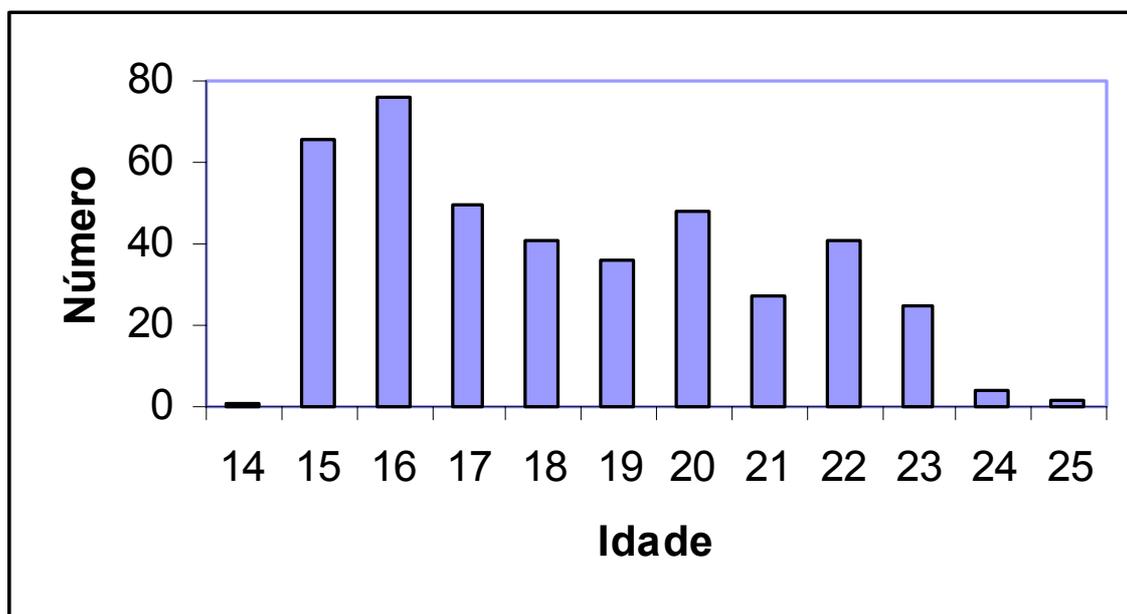
**Tabela 5.2: Distribuição das frequências das variáveis estudadas
Bandim- I Guiné-Bissau 1998**

Variáveis	N	%
Resposta da exp pela mãe	240/417	57.6
Vacina anti-sarampo	279/417	66.9
Uma dose anti-sarampo	278/417	66.7
Duas doses anti-sarampo	28/217	6.7
Ter tido sarampo	130/417	31.2
Ter sido exposta ao sarampo	135/417	32.1
Ter tido parto	139/417	33.3
Títulos de anticorpos não detectáveis	43/417	10.3
Títulos de anticorpos detectáveis	374/417	89.7

Quanto à distribuição etária das mulheres estudadas, mostrado na Figura 5, a amplitude foi de 14 a 25 anos, com a média de 18 anos. Observa-se que 50% das mulheres tinham entre 16 e 20 anos de idade.

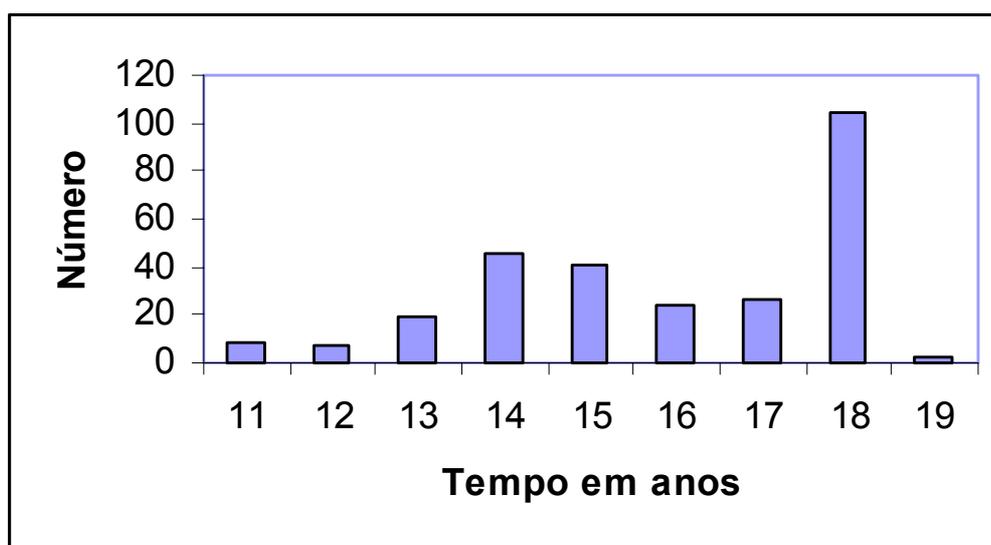
A análise da idade foi dicotomizada em 14 a 19 e 20 a 25 anos. A maior proporção (64,7%) das mulheres pertenciam ao primeiro grupo, eram adolescentes e 147 (35,3%) estavam entre 20 e 25 anos.

Figura 5.1: Distribuição das mulheres segundo idade
Bandim-I Guiné-Bissau, 1998



Como se pode ver na figura 5.2 , quase 40% das mulheres foram vacinadas há 18 anos atrás. Quando analisada a idade com que elas foram vacinadas, pode-se constatar que a média foi de 1,9 anos. Um quarto delas, 25%, foram vacinadas até um ano de idade e 75% com até três anos.

Figura 5.2: Distribuição das mulheres segundo o tempo ocorrido entre a vacinação e a coleta de sangue em Bandim I Guiné-Bissau 1998



Pode-se observar na tabela 5.3 que a distribuição da faixa etária entre as vacinadas e as não vacinadas mostrou uma maior proporção das mulheres de 14 a 19 entre as vacinadas (69,9%) comparadas às outras (54,3%). As vacinadas tenderam a ser mais novas do que as não vacinadas e as diferenças foram estatisticamente significativas.

**Tabela 5.3: Cobertura vacinal das mulheres segundo faixa etária.
Bandim – Guiné-Bissau 1998**

Faixa etária	Vacinadas		Não vacinadas		Total		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
14 - 19 anos	195	69,9	75	54,3	270	64,7	0,002
20 - 25 anos	84	30,1	63	45,7	147	35,3	

A tabela 5.4 descreve a prevalência de soroproteção segundo as variáveis de exposição. A história pregressa de sarampo foi a única variável que mostrou diferença significativa, com um p valor de 0,050. Ter sido vacinada na infância não mostrou a diferença esperada, pois verificou-se uma proporção quase igual de soroproteção naquelas que não foram vacinadas em relação às que foram. As demais variáveis, idade, história reprodutiva, número de doses de vacina contra o sarampo e a ocorrência de um caso ou óbito de sarampo no domicílio não se mostraram discriminadoras das prevalências da soroproteção.

TABELA 5.4: Proporção da soroproteção para o sarampo segundo variáveis de interesse do estudo, Bandim I Guiné – Bissau, 1998

Variáveis	%	N	P-Valor
Faixa etária			
14 - 19	91.5	270	0.103
20 - 25	86.4	147	
Já deu à luz			
Sim	87.8	139	0.382
Não	90.5	275	
Ter sido vacinada			
Sim	89.6	279	0.937
Não	89.9	138	
Uma dose anti-sarampo	89.2	250	0.548
Duas doses anti-sarampo	92.9	28	
Ter tido sarampo			
Sim	93.8	130	0.050
Não	87.5	271	
Caso sarampo no domicílio			
Sim	91.1	136	0.398
Não	88.3	266	
Óbito sarampo no domicílio			
Sim	94.4	18	0.474
Não	89.1	383	

Na tabela 5.5 analisou-se a associação medida através das OR brutas e ajustadas entre as variáveis de exposição e a soroproteção. Foi de duas vezes maior a chance de estar protegida contra a doença naquelas mulheres que adoeceram de sarampo em relação às que não adoeceram, ficando os valores no limite da significância estatística (p – valor = 0,055).

A variável ter sido vacinada, não se mostrou associada com a soroproteção contra o sarampo, apresentando uma OR 0,94 nas mulheres vacinadas em relação às não vacinadas.

As mulheres que foram expostas a um caso de sarampo no domicílio apresentaram uma prevalência de títulos protetores contra o sarampo ligeiramente superior às que não sofreram esta exposição, mas as diferenças também não foram estatisticamente significantes.

As mulheres que já haviam dado à luz apresentaram um OR de 0,75 em relação às que não tinham ainda a experiência da maternidade, mas esse valor não foi estatisticamente significativo.

No exame das OR ajustadas observa-se que a inclusão dos fatores no modelo alterou ligeiramente o resultado da análise anterior. Ou seja, ter tido sarampo na infância aumentou-se o OR para 2,30, com um p valor = 0,051 e ter sido vacinada deixou de ser uma associação negativa para soroproteção. As variações ocorridas nas variáveis “já deu à luz” e “ter caso de sarampo no domicílio” não são expressivas.

TABELA 5.5: Resultados das regressões logísticas simples e múltiplas tendo como variável resposta a ocorrência de soroproteção, nas mulheres de 14 a 25 anos de Bandim I Guiné-Bissau, 1998

Variável	Categoria	OR bruto	Significância	IC 95%	OR ajustado	Significância	IC 95%
Ter tido sarampo	Sim	2.19	0.055	0,98-4,87	2.30	0.051	0,99-5,29
	Não	1.00	-	-	1.00	-	-
Ter sido vacinada	Sim	0.97	0.937	0,50-1,91	1.08	0.83	0,52-2,22
	Não	1.00	-	-	1.00	-	-
Já deu à luz	Sim	0.75	0.383	0,39-1,43	0.69	0.285	0,36-1,36
	Não	1.00	-	-	1.00	-	-
Caso de sarampo no domicílio	Sim	1.35	0.399	0,67-2,73	1.28	0.502	0,63-2,68
	Não	1.00	-	-	1.00	-	-

Na tabela 5.6 as mulheres foram agrupadas em quatro categorias, as que foram vacinadas e tiveram sarampo (62), as que não foram vacinadas e tiveram sarampo (68), as que foram vacinadas e não tiveram sarampo (207) e, por último, as que não foram vacinadas e

nem tiveram sarampo (64). Analisaram-se as proporções de anticorpos contra o sarampo nesses grupos de mulheres segundo as variáveis de interesse do estudo.

As proporções dos títulos protetivos de anticorpos variaram entre os quatro grupos, sendo mais baixos naquelas que não foram vacinadas e nem tiveram a doença, onde a proporção média foi de 85,9% e mais elevados nas que não foram vacinadas e que tiveram sarampo, com a proporção média de 94,1%.

Observa-se que quando ocorreu um caso ou óbito de sarampo no domicílio a proporção de mulheres com títulos protetores contra o sarampo não foi diferente daquelas que não tiveram esta experiência.

No que diz respeito à história reprodutiva, as mulheres que já haviam dado à luz têm títulos mais baixos do que as nulíparas, chegando a ter a mais baixa proporção naquelas que não foram vacinadas e nem tiveram a doença. As diferenças foram estatisticamente significativas, em nível de 5%.

Quanto ao efeito do número de doses sobre os valores da proporção dos títulos protetivos verificou-se que as que receberam duas doses e tiveram a doença têm as mais elevadas proporções em todos os quatro estratos em que as mulheres foram agrupadas.

Tabela 5.6: Prevalência da soroproteção para o sarampo em estratos de exposição ao vírus, segundo variáveis de interesse do estudo. Bandim-I Guiné-Bissau 1998

Variáveis	Vacinadas e adoeceram	Adoeceram e não vacinadas	Não adoeceram e vacinadas	Não vacinadas e Não adoeceram	Total	p-valor
Todas as mulheres	93,5%(58/62)	94,1%(64/68)	87,9%(182/207)	85,9%(55/64)	89,5%(359/401)	0,257
Caso no domicílio ou óbito	92,6%(25/27)	96,4%(27/28)	90,6%(58/64)	81,3%(13/16)	91,1%(123/135)	0,393
Não caso no domicílio ou não óbito	93,2%(55/59)	93,5%(58/62)	87,8%(173/197)	85,0%(51/60)	89,2%(337/378)	0,298
"Já deu a luz"	90,0%(18/20)	96,6%(28/29)	88,5%(54/61)	70,8%(17/24)	87,3%(117/134)	0,040
Não deu a luz	95,1%(39/41)	92,1%(35/38)	87,7%(128/146)	94,9%(37/39)	90,5%(239/264)	0,017
Uma dose anti-sarampo	93,5%(58/62)		87,9%(181/206)		89,2%(239/266)	0,207
Duas doses anti-sarampo	100%(6/6)		90,9%(20/22)		92,9%(26/28)	0,443

A Tabela 5.7 mostra as OR brutas da comparação do estrato de mulheres que não foram vacinadas nem tiveram sarampo na infância com as demais categorias em que elas foram agrupadas. A soroproteção foi determinada pela experiência de ter tido a doença, sem ter sido vacinada, cujo OR foi de 2.62 (p valor = 0.126). Para aquelas que tiveram a doença e foram simultaneamente vacinadas a OR foi mais baixa, de 2.37, sem significância estatística. O fato de a mulher não ter tido sarampo, mas ter sido vacinada determinou uma OR = 1.19, também sem significância estatística..

TABELA 5.7: Odds Ratios da exposição estimada para a associação entre a soroproteção, e estratos de exposição ao vírus do sarampo Bandim-I Guiné-Bissau 1998

Variável	OR	95% IC	P-valor
Adoeceram e não vacinadas	2,62	0,76 - 8,96	0,126
Vacinadas e não adoeceram	1,19	0,52 - 2,70	0,675
Vacinadas e adoeceram	2,37	0,69 - 8,14	0,170
Não adoeceram não vacinadas	1,00		

CAPÍTULO VI – DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A principal dificuldade enfrentada nesse estudo foi a impossibilidade de realização da análise sorológica de todas as amostras de sangue coletadas no trabalho de campo a tempo de compor os resultados dessa pesquisa. O grupo estudado diferiu significativamente do não incluído, em relação à história de ocorrência de sarampo na infância e de ter sido vacinado, muito embora as diferenças percentuais não tenham sido tão expressivas, de oito pontos em 66%. Além disso, o pequeno número de mulheres em algumas categorias de análise trouxe dificuldades às conclusões dessa monografia.

Um outro aspecto a destacar foi a dificuldade em conseguir informações sobre a infecção ou exposição ao sarampo da mãe ou pessoa com quem viveu a entrevistada desde a infância. Quando não se obteve a informação dessas pessoas considerou-se a resposta dada pela entrevistada do estudo como certa. Esse critério pode constituir-se em um viés de classificação, muito embora o sarampo, sendo uma patologia que ocorre apenas uma vez na infância, costume ser lembrado pelas pessoas que foram acometidas pela doença.

Já a informação sobre a vacina do sarampo, proveniente do banco de dados de Projeto Saúde Bandim, pode ser considerada confiável, pois os dados foram coletados sistematicamente através de visitas domiciliares.

Apesar destas limitações, os dados deste estudo apresentam resultados importantes a serem considerados na estratégia de controle e eliminação do sarampo em países do terceiro mundo que convivem com uma política de imunização parcial das suas populações.

Chama a atenção que na coorte de mulheres de Bandim a proporção de relato de exposição ao sarampo, em média há 18 anos atrás, não diferiu muito da prevalência na infância identificada atualmente para todo o país e em particular para Bandim, como pode ser visto nas figuras 1 e 3. Isto denota que o sarampo continua ocorrendo nessa área com a mesma dinâmica epidemiológica daquele período.

As mulheres entrevistadas nesta pesquisa são jovens, no início da sua vida reprodutiva, mais da metade nulíparas e as que tem história de paridade possuem pequeno número de filhos.

A prevalência de soropositividade para anticorpos IgG contra o sarampo foi de 89,7% para toda a população feminina estudada neste inquérito sorológico. Em 10,3% das mulheres identificou-se níveis de anticorpos não protetores contra o sarampo na fase adulta que pode ter como consequência o nascimento de crianças sem proteção. Muito embora esses títulos de anticorpos que não foram detectados com o teste de HAI possam ser capazes de protegê-las contra a doença, pois podem ser reativadas pela presença de vacina ou de contato com um caso de sarampo, sabe-se que são graves as repercussões sobre os seus recém-nascidos, pois títulos tão baixos não são capazes de conferir a proteção a eles após o nascimento (Samb 1995).

Atsutoshi, estudando a soroprevalência de anticorpos contra o sarampo em uma amostra da população de Tóquio, de zero a 95 anos de idade, encontrou que 68,7% tinha proteção contra a doença, avaliada pelo teste da hemaglutinação. Neste mesmo estudo os autores comparam os resultados do teste de hemaglutinação com o de neutralização de anticorpos e encontram que 93% dos exames negativos para a hemaglutinação foram positivos para o teste de neutralização (Atsutoshi 1998).

O teste de neutralização de anticorpos é de grande utilidade para verificar a susceptibilidade para contrair a infecção, enquanto que o de hemaglutinação é adequado para aferir a quantidade de anticorpos, tem portanto, grande aplicação no estudo da competência materna para transferir anticorpos ao recém nascido.

É importante lembrar que em Bandim a circulação do vírus selvagem é constante, como já pode ser notado, com a ocorrência de surtos periódicos de sarampo. Portanto, mesmo que não haja relato de ocorrência de caso ou óbito de sarampo no domicílio das mulheres deste estudo, elas estão em contato contínuo com a doença, o que pode explicar que 85,9% delas tinham títulos protetores sem relatarem a exposição ao vírus vacinal ou selvagem. A ocorrência de infecção subclínica da doença ou a informação incorreta sobre a exposição podem justificar este achado.

Possivelmente os dados aqui mostrados se apliquem à população feminina jovem de Bissau de 14 a 25 anos considerando-se as características multiculturais e sociais desse bairro, que representa uma amostra da cidade em geral. Preocupa a ausência de uma elevada imunidade de grupo contra o vírus do sarampo, acumulando um estoque de susceptíveis tanto de adultos quanto de recém-nascidos.

Quanto ao grupo de mulheres que tinham títulos em valores protetivos contra o sarampo não se encontrou diferença entre as que tinham e não tinham história de antecedentes vacinais, bem como entre as que tomaram uma ou duas doses de vacina. Os valores das proporções no entanto, são ligeiramente maiores para as que receberam duas doses. É possível que os mesmos valores encontrados para as mulheres imunizadas e não imunizadas sejam reflexo de ter tido sarampo, o que tornou desnecessário o uso da vacina.

Em termos de faixa etária, verificou-se que as mulheres mais jovens são mais vacinadas, refletindo a expansão do programa de vacinação nessa comunidade com o decorrer do tempo. Quanto à soroproteção contra o sarampo, no entanto, a idade não se mostrou uma variável discriminadora.

A proporção de títulos de anticorpos foi mais elevada e significativamente diferente naquelas que tiveram sarampo na infância em relação às que não experimentaram a doença. Este último achado demonstra que a proteção conferida pela infecção natural é muito mais efetiva que a da vacina, já que o fato de ter registrado o uso de vacina no passado nem sempre confere a mesma proteção para sarampo, pois alguns indivíduos permanecem soronegativos. Parte estes, estariam dentro dos 5% da falha vacinal conhecida.

Na Regressão Logística quando se retirou do modelo a interferência dos outros fatores, verificou-se que aumentou a OR da soroproteção entre as mulheres que tiveram sarampo em relação às que foram vacinadas. Isto reforça a idéia de que, ao longo do tempo, a duração da imunidade conferida pela doença é mais consistente. Um achado incomum encontrado neste estudo foi que as mulheres que adoeceram de sarampo e tinham história de vacinação apresentaram uma menor probabilidade de soroproteção quando comparadas com aquelas sem a vacina mas com a história da doença. Este resultado pode estar sugerindo que as pessoas que foram submetidas à exposição dos dois tipos de vírus podem ter menor

probabilidade de ter soroproteção em relação àquelas que foram expostas somente ao vírus selvagem. Os dados não foram coletados de forma a permitir uma maior exploração desta informação, como por exemplo, se a exposição ao vírus vacinal antecedeu à do vírus selvagem ou vice-versa. Também não foi possível identificar na literatura estudos que analisaram estes aspectos.

Muito se discute acerca dos casos de sarampo ocorridos na população vacinada, cujas causas estariam relacionadas, principalmente, à falha vacinal primária, quando não é feita a soroconversão após a vacinação (Frank 1985; Gustafson 1987; Krugman 1977). Outros autores dão importância também às falhas secundárias, ou seja, à ocorrência de infecção natural em vacinados que comprovadamente tiveram a sua soroconversão após a vacinação, sendo que essa infecção é identificada pelo aumento da concentração sérica de IgG, sem aumento da IgM (Amato 1991; Mathias 1989).

É preciso levar em conta também que a vacinação pode ter sido realizada quando as crianças ainda apresentavam anticorpos maternos e que existem problemas relacionados à conservação da vacina, na rede de frio. Muito embora, com relação a esse último ponto, desde a década de 80 vem sendo utilizado um novo meio estabilizador que é muito mais adequado para a manutenção da potência da vacina em temperaturas mais elevadas. Esse problema representava, nos anos iniciais de vacinação contra o sarampo, o principal fator de inativação da vacina (McAleer 1980).

Analisando ainda a proporção dos títulos de anticorpos nas mulheres pela paridade encontrou-se que as que nunca deram à luz apresentaram títulos mais elevados e diferentes, do ponto de vista estatístico, daquelas que já haviam dado à luz. Quando se considera a história de sarampo e de vacinação verifica-se que as maiores diferenças ficaram entre as mulheres que não foram vacinadas e nem tiveram a doença, sendo mais baixas as proporções de anticorpos nas mulheres que tiveram filhos. Uma hipótese é que a reprodução possa contribuir para a diminuição dos títulos de anticorpos, muito embora os dados não permitam uma maior análise deste ponto e isto não seja relatado na literatura.

O achado do aumento na proporção de anticorpos contra o sarampo nas mulheres que tomaram duas doses de vacina em relação às que tomaram apenas uma poderia ser de

grande utilidade para a política de imunização contra a doença, mas o pequeno número de observações desse estudo recomenda cautela na interpretação deste dado. Estudos realizados no Reino Unido, Estados Unidos e outros países indicam que uma única dose de vacina contra o sarampo, desde que produza soroconversão, é suficiente para dar imunidade duradoura, provavelmente por toda a vida (Redd 1999).

Outros trabalhos discutem e polemizam a questão do número de doses a aplicar e a idade ideal de vacinação. Considera-se que a vacina apresenta uma eficácia acima de 95% somente quando aplicada de forma adequada e na ausência de anticorpos maternos, o que nem sempre ocorre (Clarkson 1987; Davis 1987; Orenstein 1985).

Segundo Black, a aplicação da vacina em idade precoce leva as crianças a não apresentarem soroconversão e também inibe a anticorpopogênese dificultando a soroconversão ao serem vacinadas com a segunda dose (Black 1984).

Muitos trabalhos contrariam, entretanto, essa afirmação da dificuldade de despertar a imunidade com a segunda dose, o que não exclui alguns casos idiossincrásicos, nos quais pode não haver soroconversão com uma, duas, ou mais doses. Sabidamente, isto ocorre em um número muito pequeno de pessoas (Fernner 1986).

É importante salientar que, em termos epidemiológicos, não tem sentido fazer uso de uma segunda dose nas comunidades onde não são conseguidos níveis de coberturas adequados para a primeira dose, ou seja, 95%. No plano individual as crianças que receberam duas doses estarão mais protegidas, mas se a cobertura não for elevada na primeira dose não há chance de alcançar o controle ou a eliminação da doença (Orenstein 1989).

Nos países onde o nível de cobertura ainda é baixo, como no caso da Guiné-Bissau, não se verificou um nítido deslocamento da faixa etária dos casos de sarampo. Outro fator que poderia contribuir para esta possibilidade seria a perda da imunidade induzida pela vacina, questão em relação à qual existe divergência entre diversos autores. Enquanto alguns estudos sugerem que a proteção proporcionada pela vacina é duradoura, outros trabalhos, com observações de casos de sarampo em pessoas previamente vacinadas com vacinas de vírus

atenuado, indicam a possibilidade de perda da imunidade induzida pela vacina (Weibel 1979; Weiner 1977).

Os dados deste estudo não são conclusivos, porque são fruto de uma análise parcial, mas trazem à tona a complexidade da epidemiologia do sarampo em comunidades que convivem com uma política incompleta de imunização simultânea com a ocorrência de surtos da doença, ainda tão freqüente em muitos países. Ainda assim, algumas evidências devem ser destacadas:

- Através do teste de hemaglutinação observou-se que 10% de mulheres jovens estão sem proteção detectável contra o sarampo. Os dados põe à vista a vulnerabilidade dessa população, principalmente dos seus recém-nascidos, em contrair a doença e denuncia a baixa efetividade do programa de controle do sarampo nessa comunidade;
- A infecção natural foi o fator determinante na prevalência da soroproteção contra o sarampo;
- Identificou-se um ligeiro aumento da prevalência da soroproteção contra o sarampo em mulheres que receberam duas doses de vacina. Verificou-se também uma diminuição na prevalência de soroproteção nas mulheres que haviam tido filhos. Embora sem comprovação estatística definitiva, estes achados merecem atenção pelas implicações que podem ter no controle da doença e devem ser melhor analisados com o banco de dados completo deste estudo e em estudos posteriores.
- As diferenças em relação à exposição ao sarampo e à vacinação identificadas entre o grupo de mulheres que fez e o que não fez a sorologia podem estar levando a uma subestimação da prevalência da soroproteção contra o sarampo nesta comunidade, bem como pode alterar outros resultados aqui apresentados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(MINSAP), Ministério da Saúde Pública (1996). “Direção de Higiene e Epidemiologia. Relatório anual de análise estatística das informações de Saúde Materno-Infantil da Guiné-Bissau.” *FNUAP, GBS/94/POI - SMI/PF*.

(MINSAP), Ministério da Saúde Pública (Maio/1998). “Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário (PNDS) 1998-2002.” .

Aaby, P., Bukh J., Hoff G., Leerhøy J., Lisse IM., Mordhorst CH. & Pedersen IR. (1986a). “High measles mortality in infancy related to intensity of exposure.” *J Pediatr*, 109, 40-44.

Aaby, P., Bukh J., Leerthoy J., Lisse IM., Mordhortst CH., Pedersen IR. (1986b). “Vaccinated children get milder measles infection: a community study from Guinea-Bissau.” *J. Infect. Dis.*, 154 (5), 858-863.

Aaby, P., Samb B., Simondon F., Knudsen K., Coll Seck A.M., Bennett J., Markowitz L., Rhodes P., Whittle H. (1994). “Sex specific mortality after high titre measles vaccines in rural Senegal.” *Bull WHO*, 72, 761-770.

Aaby, P., Samb B., Simondon F., Seck AMC., Knudsen K. & Whittle H. (1995). “Non-specific beneficial effect of measles immunization: analysis of mortality studies from developing countries.” *BMJ*, 311, 481-485.

Aaby, P., Das Gupta M., Aaby P., Pison G., Garenne M. eds. (1997). “Prospective community studies in developing countries.” *Oxford: Clarendon Press*, 276-296.

Aaby, P., Cisse B., Simondon F., Samb B., Soumare M., Whittle HC. (1999). “Waning of vaccine induced immunity: is it a problem in Africa? [comment].” *Am. J. Epidemiol*, 149 (4), 304-305.

Amato, N. V., Baldy LS., Silva LJ. (1991). "Imunização contra o sarampo." *In imunizações*, 3a. ed. Savier, São Paulo, 1991.

Assaad, F. (1985). "El sarampion: reumen de la situación mundial. In: Simposio Internacional sobre imunización contra el sarampion, publicación científica." *Organización Panamericana de la Salud, Washington*, 477, 81-91.

Atsutoshi, T., Tanioku Y. and NakayamaT. (1998). "Seroepidemiological Study on Prevalence of Measles Antibodies in Urawa City." *Keio J Med*, 47 (4), 209-211.

Barata, P. L. M. (1985). "Distribuição etária do sarampo e vacinação: consideração sobre alguns dados do município do Rio de Janeiro." *Cadernos de Saúde Pública*, 1 (1), 50-57.

Benenson, A., at al. (1992). "El control de las enfermedades transmisibles en el hombre." *O.M.S./O.P.A.S. (Publicación científica No. 538)*.

Bennett, J., Whitte HC., Samb B., Cisse B., Simondon F., Aaby P. (1999). "Seroconversion in unvaccinated infants: further evidence for subclinical measles from vaccine trials in Niakhar, Senegal." *Int J. Epidemiol*, 28: (1), 147-151.

Black, F., Hierholzer WJ. et al. (1974). "Evidence for persistence of infectious agents in isolated human populations." *Am. J. Epidemiol.*, 100 (1), 230-250.

Black, F. (1982a). "Measles. In: Evans A.S. (ed.) *Viral infections of humans: epidemiology and control.*", 2nd.ed. Plenum Medical Book Co.,

Black, F. (1982b). "The role of herd immunity in control of measles." *Yale J. Biol. Med.*, 55, 351-360.

Black, F., Berman LL. et al. (1984). "Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination." *Bull. World Health Organization*, 62 (2), 315-319.

Black, F. (1989). "Measles active and passive immunity in a worldwide perspective." *Prog. Med. Virol.*, 36, 1-33.

Brasil, M. S. (1992). "Capacitação de pessoal para a vigilância epidemiológica do sarampo. Módulos Instrucionais I e II. Brasília,1992." .

Cisse, B., Aaby P., Simondon F., Samba B., Soumare M., Whittle H. (1999). "Role of schools in the transmission of measles in rural Senegal: implications of measles control in developing countries [see comments]." *Am. J. Epidemiol.*, 149 (4), 295-301.

Clarkson, J., Fine PEM. et al. (1987). "An assessment of methods for routine local monitoring of vaccine efficacy, with particular reference to measles and pertussis." *Epidemiol. Inf.*, 99, 485-499.

Cutts, F., Steinglass R. (1998). "Should measles be eradicated?" *BMJ*, 319: (7201), 4-5.

Dai, B., Chen ZH., Liu QC., Wu T., Guo CY. et al. (1991). "Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China." *B. World Health Organ*, 69: (4), 415-423.

Davis, R. (1982). "Measles in the tropics and public health practice." *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 76 (2), 268-275.

Davis, R., Wintman ED., Orenstein WA. et al. (1987). "A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures." *Am. J. Epidemiol.*, 126, 438-449.

Domingues, C., Pereira MCCQ., Santos EDS. et col. (1997). "A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual." *Informe Epidemiológico do SUS, Ano VI, n 1*, 7 - 19.

Fernner, F. a. a. (1986). "The eradication of infectious diseases." *S. Afr. Med. J.*, suppl. 35-39.

Fine, P. C. J. (1982). "Measles in England and Wales. II. The impact of the measles vaccination programme on the distribution of immunity in the population." *Int. J. Epidemiol.*, 11, 15-25.

Frank, J., Orenstein WA. et al. (1985). "Major impediments to measles elimination. The modern epidemiology of an ancient disease." *Am. J. Dis. Child.*, 1139 (9), 881 - 888.

Garenne, M., Aaby P. (1990). "Pattern of exposure and measles mortality in Senegal." *J Inf Dis*, 161, 1088-1094.

Gustafson, T., Lievens AW. et al. (1987). "Measles outbreak in a fully immunized secondary - school population." *N. Engl. J. Med.*, 316 (13), 771 - 774.

Hinman, A., Kirby CD. (1983a). "Elimination of indigenous measles of United States." *Rev. Inf. Dis.*, 5, 538-545.

Hinman, A., Orenstein W A. et al. (1983b). "Impact of measles in the United States." *Rev. Inf. Dis.*, 5, 439-444.

Hinman, A. (1984). "Prospects for disease eradication or elimination." *N. Y. Stat. J. Med.*, 84, 502-506.

Hinman, A. e. a. (1980). "Current features of measles in the United States: feasibility of measles elimination." *Epidemiol. Rev.*, 2, 153-170.

Jensen, T., Whittle H., Mordhorst CH., Pedersen IR., Thårup J., Poulsen A., Sodemann M., Jakobsen M., Brink L., Gansted U., Permin A., da Silva MC., Aaby P. (1994). "Trials of Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: Serological responses following EZ vaccination at 4-8 months and Schwarz vaccination at 9-12 months." *Vaccine*, 12, 1026- 1031.

Krugman, S. (1977). "Present status of measles and rubella immunization in the United States: A medical progress report." *J. Pediatr.*, 90 (1), 1 - 12.

Lennon, J., Black FL. (1986). "Maternally derived measles immunity in era of vaccine protected mother." *J Pediatr*, 108, 671-676.

Linneman, C., Dine, M., Roselle, G., and Askey, P. (1982). "Measles immunity after revaccination: results in children vaccinated before 10 months of age." *Pediatrics*, 69, 332-335.

Maluf, R. R. e. a. (1985). "Indução de anticorpos específicos pela vacina anti-sarampo. Estudos em crianças nutridas e desnutridas de 6 a 24 meses." *Rev. Inst. Med. Trop. Sao paulo*, 27 (6), 353-360.

Markowitz, L., Preblud, S., Orenstein, W., and al, e. (1989). "Patterns of transmission in measles outbreaks in the United states, 1985-1986." *New Eng J. Med*, 320, 75-81.

Mathias, R., Meekison WG. et al. (1989). "The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks." *Am. J. Publ. Hlth.*, 79, 475 - 478.

May, R. (1982). "Vaccination programmes and herd immunity." *Nature*, 300, 481-483.

McAleer, W., Markus HZ. et al. (1980). "Stability on storage at various temperatures of live measles, mumps and rubella virus vaccines in new stabilizer." *J. Biol. Stand.*, 8, 281 - 317.

Mossong, J., Nokes DJ., Edmunds WJ., Cox MJ., et al. (1999). "Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity." *Am. J. Epidemiol*, 150: (11), 1238-1249.

OPAS. (1992). "Informal Consultation on Measles Elimination in the Americas." *Washington, D.C.*

OPAS. (1999). "La erradicación del sarampión: guía práctica." *Cuaderno Técnico*; 41, 72, 23 - 30.

Orenstein, W., Bernier RH. et al. (1985). "Field evaluation of vaccine efficacy." *Bull. W. H. O.*, 63 (6), 1055-1066.

Orenstein, W., Markowitz LE. et al. (1989). "The elusiveness of measles elimination: ten years and still counting." *CDC 4*, 226-231.

Oxford, J. O. B. (1985). "In conquest of viral diseases. A tropical review of drugs and vaccines." *Amsterdam, Elsevier*.

Panum, P. (1939). "Observation made during the epidemic of measles on Faroe Islands in the year 1846." *Med Class*, 3, 829-886.

Quadros, C. e. o. (1996). "Measles Elimination in the Americas." *The Journal of the American Medical Association*. 17, 275.

Redd, S., Markowitz LE., Katz SL. (1999). "Measles Vaccine. In Plotkin SA Orenstein WA (eds). *Vaccine*." *WB Saunders Co, Philadelphia*, 222-266.

Reyes, M., Franky de Boero M., Roa J. et al. (1987). "Measles vaccine failure after documented seroconversion." *pediatr Infect Dis J.*, 6, 848-851.

Samb, B., Aaby P., Whittle H., Coll Seck AM., Bennett J., Markowitz J., Simondon F. (1995). "Serological status and measles attack rates among vaccinated children in rural Senegal." , 311, 481-485.

Samb, B., Aaby P., Whittle H., Coll Seck AM., Simondon F. (In press). "'Case fatality decline and epidemiological changes after introduction of measles vaccination in rural Senegal'." *J. Epidemiol (in Press)*.

Shann, F. (1999). "A little bit of measles does you good. Even if measles is eradicated, immunization may still be desirable in developing countries (editorial)." *BMJ*, 319 (7201), 4-5.

Weibel, R. e. a. (1979). "Follow-up surveillance for antibody in human subjects following live attenuated measles, mumps and rubella virus vaccines." *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 162, 328 - 332.

Weiner, L. a. a. (1977). "A measles outbreak among adolescents." *J Pediatr.*, 90, 17 - 20.

Whittle, H., Aaby P., Samb B., Jensen H., Bennett J., Simondon F. (1999). "Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa." *Lacet*, 351: (9149), 98-102.

Whittle, H., Campbell H., Rahman S., Armstrong JRM. (1990). "Antibody persistence in Gambian children after high-dose Edmonston-zagreb measles vaccine." *Lancet*, 336, 1048.

Whittle, H., Aaby A., Samb B., Cissé B., Kanteh F. (1999). "Poor serologic responses five to seven years after immunization with high and standard titer measles vaccines." *Pediatr Infect Dis J*, 18, 53-57.

Yorke, J. A., Nathanson N. et al. (1979). “Seasonality and the requirements for perpetuation and eradication of viruses in populations.” *Amer. J. Epidemiolo.*, 109 (2), 103-123.

ANEXOS

Diagrama dos grupos de comparação do estudo



Fichas de coleta de dados

10-02-98 101

EVOLUCAO DE ANTICORPO MATERNO DATA ENTREVISTA: _/_/_/_/

NO. AMOSTRA _____

IDENTIFICACAO B-Z-CASA: 18-58 NOVO ENDEREÇO:-

NOME: SABADO NANQUE

NOME MAE: CONSTANTINA DJU NASCIM: 01-06-80 CERTO/_/_/ N/_/_/
NASCIM CORRIGIDO: _/_/_/

VACCINA SARAMPO: 1: - - 2: - -

SARAMPO: S79:0 S91: - - SARDATE: SARIDADE:
SAROB: MES ANO: 0-0
TESTE DE KAMAL: 0 RESULTADO: 0
EXPLICAR RESULTADO: SIM/_/_/ NAO/_/_/

MULHER PRESENTE: SIM/_/_/ NAO/_/_/ SUA MAE PRESENTE: SIM/_/_/ NAO/_/_/

SE NAO, PORQUE: MUDOU/_/_/ _____ FALECEU/_/_/ QUANDO: _____
PRESENTE/_/_/ QUANDO VAI VOLTAR _____

A MULHER JA DEU A LUZ: SIM/_/_/ NAO/_/_/ SE SIM, QUANTAS VEZES _____

1: ID1:1811717 NOME1:JOSE DA SILVA (MATCHO) DOB1:06-05-82 SEXO1:1 V1:1
2: ID2:1800858 NOME2:ALVARO DA SILVA DOB2:24-11-89 SEXO2:1 V2:1
3: ID3:0 NOME3: DOB3: - - SEXO3:0 V3:0
4: ID4:0 NOME4: DOB4: - - SEXO4:0 V4:0

CRIANCA NAO NO REGISTO (ID?/NOME/DATA NASC/SEXO/VIVO?)

GRAVIDEZ ACTUAL: SIM/_/_/ NAO/_/_/

SE SIM, TEMPO DE GESTACAO: _____ MESES

LUGAR DESEJADO DE PARTO: _____
(1=DOMICILIO; 2= CS BANDIM; 3 HNSM; 4=OUTRO LUGAR; 9 NAO SABE)

PORQUE DA ESCOLHA DESTE LUGAR: _____
(1=RESPEITO TRADICIONAL; 2 =RAZAO FIANCEIRO; 3=DISTANCIA;
4=LOGISTICA; 5= OUTRA RAZAO - EXPLICA 9=NAO SABE)

LUGAR DE NASCIMENTO DA MULHER: _/_/_/
(1= MESMO ZONA; 2= OUTRA ZONA; 9= NAO SABE)
SE VOCE E IMIGRANTE, EM QUE ANO/IDADE VIESTE A ZONA _____

MORAVA NUMA OUTRA ZONA DO ESTUDO: SIM/_/_/ NAO/_/_/
SI SIM
BAIRRO: _____ ZONA: _____ CASA: _____
BAIRRO: _____ ZONA: _____ CASA: _____

Ficha de coleta de dados

<u>II. ANTICORPO MATERNO</u>	<u>INQUIRIDO</u>	<u>SUA MÃE/ AVO</u>
Presente (1=sim, 2=não)	/ _ /	/ _ /
Data de vacina de sarampo	_ / _ / _	
Tem cartão de vacina de sarampo(1=sim, 2=não)	/ _ /	/ _ /
Vacinou sarampo (1=sim, 2=não, 9=não sabe)	/ _ /	/ _ /
Com que idade vacinou sarampo (em anos, 99=não sabe)	/ _ / _ /	/ _ / _ /
Passou sarampo (1=sim, 2=não, 9=não sabe)	/ _ /	/ _ /
Com que idade passou s arampo (em anos,99=não sabe)	/ _ / _ /	/ _ / _ /
Exposição a sarampo na mesma moradia (1=uma vez dormiu numa casa com caso de sarampo, 2= nunca esteve espoto a sarampo, 9=não sabe)	/ _ /	/ _ /
Exposição a sarampo na moradia deferente (1=depois de nascimento da pessoa inquirida 2=não, 9= não sabe)	/ _ /	/ _ /
Casos de mortos por sarampo na mesma moradia (1= depois de nascimento da pessoa inquirida 2=não, 9= não sabe)	/ _ /	/ _ /
Caso de morto por sarampo moradias deferentes (1=sim, 2=não, 9=não sabe)	/ _ /	/ _ /
Numero total de mortos por sarampo dentro da casa	/ _ /	/ _ /
Em que ano	Anomort1 / / / / / / / Anomort2 / / / / / / /	
AMOSTRAS (1=accitou, 2=recusou)		
Gota espesse	/ _ /	
Micro-tubo	/ _ /	
CONSENTIMENTO		
Eventual inclusão (1=sim, 2=não, 3=outra razão)	/ _ /	
Se não, especificar a razão _____		