

APRESENTAÇÃO

Esta pesquisa surgiu em 1998, quando o Professor Maurício Barreto me sugeriu desenvolver um projeto para estudar fatores de risco para a manutenção de indivíduos soronegativos contra o sarampo na população. Um estudo piloto foi então realizado, a partir da cessão de alíquotas de soro do inquérito sorológico para Dengue, realizado naquele ano, que se constituiu na dissertação do meu curso de Mestrado. Os resultados daquele estudo despertaram o interesse do Ministério da Saúde visto que o país acabava de passar por um momento dramático, a epidemia de sarampo de 1997. Este evento colocou todo o país em alerta epidemiológico para esta doença, por ter eclodido após cinco anos da implantação do seu Plano de Eliminação, período em que o coeficiente de incidência havia atingido seu patamar mais baixo, colocando sob risco todo o trabalho desenvolvido no período.

Aquela epidemia levantou à necessidade de se rever as estratégias definidas no Plano de Eliminação e de se investir em pesquisas com vistas ao aporte de conhecimento científico que viessem a subsidiar as decisões técnicas e operacionais para o alcance e manutenção da eliminação da circulação do vírus do sarampo.

Foi neste contexto que, sob a orientação da Professora Glória Teixeira, ampliei o escopo e a amostra do projeto iniciado no mestrado com o propósito de conhecer a situação de imunidade da população de um grande centro urbano e, principalmente, estudar fatores preditores para a soronegatividade contra o sarampo. Embalada pela empolgação da minha orientadora que vislumbrou a possibilidade de contribuirmos com o aperfeiçoamento do Plano de Eliminação do Sarampo, ingressei no curso de doutorado do Instituto de Saúde Coletiva e, já com financiamento do Ministério da Saúde, desenvolvi esta Tese.

O **primeiro artigo** deste trabalho apresenta os resultados do inquérito sorológico realizado em uma amostra representativa da cidade de Salvador, onde se evidencia a elevada imunidade de grupo da população, interpretada como consequência das ações de vacinação

do programa de imunização do estado e, talvez principalmente, pela intensidade de circulação do vírus selvagem nas duas décadas anteriores. Estes achados são discutidos à luz do conhecimento produzido em outras regiões do Brasil e em outros países da região das Américas.

O estudo longitudinal de caso-controle apresentado no **segundo artigo permitiu** que se demonstrasse quais são os principais fatores preditores da soronegatividade para anticorpos IgG contra o sarampo. A discussão dos achados permitiu avaliar, indiretamente, a efetividade das medidas de controle e tornou evidente a necessidade de se adotar estratégias especiais para os grupos de indivíduos que se mantinham soronegativos. Deste modo, esta investigação contribuiu para o reconhecimento de como estes fatores ao interferirem na imunidade de grupo tornam-se um óbice à manutenção da meta de eliminação do sarampo. Tais achados, ponto central desta investigação, são amplamente discutidos neste artigo e salientadas nas conclusões desta Tese, por ser da maior importância para a atual situação epidemiológica do país, quando não se tem circulação autóctone do vírus selvagem. O relatório técnico do projeto de pesquisa contribuiu para subsidiar a decisão de mudança do calendário vacinal contra o sarampo do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde do Brasil.

Ao abraçar este tema foi necessário aprofundar o conhecimento sobre os aspectos mais importantes do comportamento clínico e epidemiológico desta doença – no mundo, nas Américas e no Brasil - e as estratégias que vêm sendo adotadas para o seu controle mundialmente. A sistematização da bibliografia consultada resultou na elaboração do **terceiro artigo** desta Tese, que trata de uma revisão sobre o assunto, incluindo idéias e conhecimentos já publicados e as reflexões dos achados e discussões levantados nos dois primeiros artigos. Nos seus comentários finais apresenta-se a opinião da autora sobre as metas de controle da doença que estão sendo preconizadas pelos organismos nacionais e internacionais, apontando

para a necessidade do alcance de um patamar de ocorrência de sarampo mais bem distribuído nos diferentes continentes, que depende do nível de solidariedade entre os povos.



ARTIGO 1:

"Soroprevalência de anticorpos IgG contra o vírus do sarampo em Salvador - Bahia".

Alcina Marta Andrade¹
Floriene Cardoso¹
Gerusa Carneiro¹
Maria da Glória Teixeira²
Maurício L. Barreto²
Luciara Brito³

¹Secretaria de Saúde do Estado da Bahia,
Avenida ACM, s/nº - Centro de Atenção Espacial/CAS, Salvador - Bahia

²Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva,
Rua Augusto Vianna s/n, 2º. Andar, Campus do Canela, Salvador-Bahia, 40110-040, Brasil.

³Faculdade de Tecnologia e Ciências – FTC
Avenida Paralela – Salvador-Bahia, Brasil.

RESUMO

Introdução: Desde o ano 2000 não se registram casos autóctones de sarampo no Brasil considerando-se interrompida a circulação do vírus selvagem. Contudo não se conhece a verdadeira situação de imunidade da população. Neste sentido, realizou-se um estudo transversal com o objetivo de determinar a soroprevalência de anticorpos IgG para o vírus do sarampo e sua associação a fatores socioeconômicos e biológicos. **Metodologia:** Participaram do estudo 2.063 indivíduos, residentes em 30 “áreas sentinelas”, na cidade de Salvador na Bahia, Brasil, selecionados de um total de 68,749 indivíduos. Optou-se por uma amostra aleatória pós-estratificada, com alocação proporcional, Foram coletados dados sobre a área de residência, sexo, idade, renda familiar e escolaridade. As informações foram coletadas entre abril e junho de 2000, através de questionário estruturado. Após a obtenção do consentimento, foi colhido 10ml de sangue, através de punção venosa, de cada indivíduo. O plasma foi separado através de centrifugação e estocado a 20°C negativos. A pesquisa de anticorpos circulantes foi realizada, utilizando-se o Ensaio Imunoenzimático (Elisa/EIA), foram considerados protetores os títulos de anticorpos superiores a 600 mUI/ml. **Resultados:** A prevalência global de soropositivos encontrada na amostra foi de 95,1%. Verificou-se que a chance de soroprevalência de anticorpos IgG para o vírus do sarampo, com títulos > que 600 mUI/ml, aumenta com a idade e ser do sexo feminino, mesmo após ajuste por possíveis confundidores. Observou-se que não ter tido ou não saber se teve sarampo esteve associado negativamente aos títulos elevados (> 600) de anticorpos IgG contra o sarampo, mesmo após o ajuste de possíveis confundidores. O Coeficiente de Correlação de Pearson ($r=0,289$) demonstrou uma associação positiva, estatisticamente significativa (valor-p = 0,000) entre a titulação de anticorpos IgG contra o sarampo e a idade. **Discussão:** Este inquérito sorológico evidenciou que a população de Salvador tem elevada imunidade de grupo contra o vírus do sarampo. O aumento da prevalência com a idade, provavelmente, deve-se à intensa exposição ao vírus selvagem a que a população esteve submetida no passado. A extrapolação dos resultados deste inquérito para a cidade de Salvador permitiu estimar que apesar da elevada imunidade, a grande concentração populacional desta área metropolitana mantém aproximadamente 98.000 indivíduos soronegativos, ou seja, o risco de epidemias de grande magnitude ainda existe na cidade.

Palavras Chave: sarampo, inquérito, soroprevalência.

ABSTRACT

Introduction: Since the year 2000, no autochthonous cases of measles have been registered in Brazil, and it may therefore be concluded that circulation of the wild virus has been halted. However, the actual situation with respect to the immunity of the population is unknown. For this reason, a cross-sectional study was carried out to measure the seroprevalence of IgG antibodies for the measles virus and its association with socioeconomic and biological factors. **Methodology:** A total of 2,063 subjects were selected for participation in the study from among 68,749 individuals resident in 30 sentinel areas in the city of Salvador, Bahia, Brazil. A random, post-stratified sample with proportional assignment was chosen. Data collected included the area of residence, gender, age, family income and schooling. Data collection was carried out between April and June 2000 using a structured questionnaire. After obtaining consent, 10 mL of blood was collected from each subject by venous puncture. Plasma was separated by centrifugation and kept at -20°C until analysis. Determination of circulating antibodies was carried out using an immunoenzymatic assay (ELISA/EIA). Protective antibody levels were defined as > 600 mIU/mL. **Results:** The overall prevalence of seropositive cases found in this sample was 95.1%. The chance of seroprevalence of IgG antibodies to the measles virus > 600 mIU/mL increased with age and the fact of being female, even after adjustments for possible cofounders. Not having had measles in the past or being unaware whether he/she had had measles in the past was negatively associated with high levels (> 600) of IgG antibodies to measles even after adjusting for possible cofounders. Pearson's correlation coefficient ($r=0.289$) showed a positive, statistically significant association ($p= 0.0000$) between levels of IgG antibodies to measles and age. **Discussion:** This serological survey showed that the population of Salvador has high group immunity against the measles virus. The increase of prevalence with age is probably due to the intense exposure to the wild virus to which the population has been submitted in the past. If these results are extrapolated to the entire city of Salvador, estimates indicate that despite the elevated immunity, the dense urban population of this area contains approximately 98,000 seronegative individuals; therefore the risk of epidemics of great magnitude still exists in the city.

Key words: measles, survey, seroprevalence.

INTRODUÇÃO

Até o final da década de 70, no Brasil, o sarampo destacava-se como uma das principais causas de óbito, sobretudo de crianças menores de cinco anos. Caracterizava-se por apresentar surtos epidêmicos, a cada dois ou três anos, que resultavam em muitas complicações e mortes, com maior incidência na primavera. Por sua magnitude e em consequência das elevadas coberturas vacinais, a redução da sua incidência causou o maior impacto na redução da mortalidade infantil por doenças imunopreveníveis. Atualmente, a sua transmissão autóctone encontra-se interrompida neste país ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}.

A utilização da vacina de vírus vivo atenuado do sarampo no esquema básico de vacinação das crianças iniciou-se desde 1963 nos Estados Unidos com excelente impacto na redução da ocorrência desta doença, vislumbrando-se posteriormente a possibilidade de sua erradicação⁹. Esta vacina foi adotada também no Brasil desde o início da década de 60, entretanto, até 1972 a sua utilização acontecia de forma descontínua, por iniciativa dos governos estaduais. Em 1973, com a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), foi incluída no calendário vacinal passando a ser utilizada de forma sistemática no país. Nos primeiros dois anos após a sua implantação, foram realizadas campanhas, principalmente nas regiões urbanas, com a finalidade de elevar rapidamente a imunidade de grupo e reduzir a incidência da doença. Mesmo assim, a história do sarampo no país foi marcada por várias epidemias que ocorreram nos anos de 1980, 1984, 1986, 1990 e 1996/1997 ^{10, 11, 12}.

Em 1992, foi implantado o Plano Nacional para Eliminação do Sarampo no Brasil, iniciado com uma Campanha de Vacinação em massa, que alcançou cobertura de 96% na população alvo (9 meses a 14 anos). A partir de então, também houve elevação das coberturas vacinais na rotina, no grupo menor de um ano, mas, simultaneamente, foram

acumulando susceptíveis na população de um a três anos de idade, visto que um percentual de crianças mudava de faixa etária sem ser vacinada. Na década de 90, registrou-se apenas uma epidemia, em 1997, que atingiu, principalmente, as macrorregiões mais populosas do país, Nordeste e Sudeste¹³.

Desde o ano 2000, não se registram casos autóctones de sarampo no Brasil, considerando-se interrompida a circulação do vírus selvagem, resultado dos esforços para manutenção de alto nível de imunidade na população, induzida por vacina. Os dados administrativos, de cobertura vacinal, gerados pelos Serviços de Saúde têm sido utilizados como um *proxy* da imunidade de grupo. Contudo, não se conhece a verdadeira situação de imunidade da população, com vistas a se obter evidências da real efetividade das estratégias de vacinação que vêm sendo adotadas, isto é indiretamente observado pela mudança no perfil epidemiológico da doença.

Estas razões associadas aos últimos surtos ocorridos em países da Europa, Ásia, América Central e do Sul (Colômbia e Venezuela) têm indicado a necessidade de conhecer o perfil de imunidade contra o sarampo das populações dos países que se encontram em fase de eliminação desta doença, particularmente nos seus grandes aglomerados urbanos, com o propósito de estimar o risco de circulação do vírus selvagem nestas áreas e indicar quais as melhores estratégias de imunização para impedir este tipo de ocorrência ^{14, 15, 16, 17}.

Neste sentido, este artigo apresenta os resultados de um estudo realizado com o objetivo de determinar a soroprevalência de anticorpos IgG para o vírus do sarampo e sua associação com fatores socioeconômicos e biológicos na cidade de Salvador no sentido de fornecer subsídios para adequar as estratégias do programa de vacinação contra o sarampo frente a realidade de interrupção da circulação do vírus selvagem.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de corte transversal desenhado com o objetivo de conhecer a prevalência de anticorpos IgG contra o sarampo na população. A amostra foi selecionada na população de 68.749 residentes em 30 microáreas distribuídas na malha urbana da cidade de Salvador¹⁸. Desta população foram selecionados 2.063 indivíduos para compor a amostra deste estudo, através de técnica de seleção aleatória pós-estratificada, com alocação proporcional, sem reposição¹⁹. Para as análises deste inquérito, agrupou-se a população amostral das 30 microáreas em 10 “áreas sentinelas”. As informações sobre renda, condições sanitárias e densidade populacional utilizados para a classificação das microáreas foram do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística²⁰.

A cada indivíduo da amostra foi aplicado um questionário estruturado, registrando-se dados de identificação (nome, endereço, sexo e idade) e informações socioeconômicas (renda, escolaridade e ocupação), além da referência de ter sido acometido por sarampo (já teve sarampo, quem diagnosticou, procurou médico) ou ter sido vacinado contra esta doença. Foram colhidos 10 ml de sangue de cada indivíduo para realização de exame sorológico, sendo o plasma separado através da centrifugação e estocado a 20°C negativos.

Método laboratorial - A pesquisa de anticorpos circulantes foi realizada utilizando-se o Ensaio Imunoenzimático (Elisa/EIA), que se presta com segurança para a identificação do estado imunológico dos indivíduos quer tenha sido obtido através da infecção pelo vírus selvagem ou vacinal, possuindo alta sensibilidade (99,6%) e especificidade (100,0%). Os títulos de anticorpos foram determinados utilizando-se a reta de regressão obtida com diluições de soro-padrão contendo 20, 10, 5, 2,5 e 1 mUI/ml de anticorpos anti-sarampo.

Por opção do pesquisador foram considerados protetores os títulos de anticorpos superiores a 600 mUI/ml ²¹.

Plano de Análise - Para comparação da soroprevalência de *anticorpos IgG para o vírus do sarampo*, segundo características da população estudada, empregou-se o teste do χ^2 . Análises bivariadas foram realizadas com o intuito de identificar o conjunto de variáveis que mais contribuíram para a explicação da soroprevalência. Posteriormente, foram realizadas análises multivariadas, utilizando-se a Regressão Logística. A magnitude da associação entre a titulação de anticorpos IgG contra o vírus do sarampo e seus possíveis determinantes foi estimada pelo cálculo da Razão de Chances (OR), adotando-se o intervalo de confiança a 95% como medida de precisão. A existência de associação entre a titulação de anticorpos IgG contra o vírus do sarampo e variáveis contínuas, idade e renda familiar, foi avaliada pelo Coeficiente de Correlação de Pearson. Definiram-se 0,05 como nível de significância para as associações estatísticas de interesse. O pacote estatístico Stata versão 7.0 foi utilizado para as análises estatísticas.

O protocolo de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética do Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz da Fundação Osvaldo Cruz, que apreciou e emitiu parecer favorável sobre a pertinência ética da pesquisa. Após a informação detalhada do projeto e explicação dos procedimentos a que seriam submetidos, foi solicitado a cada indivíduo selecionado que assinasse termo de consentimento livre e esclarecido para a sua inclusão no estudo.

RESULTADOS

Dos 2.063 indivíduos selecionados, 1.962 participaram do estudo, a distribuição da amostra foi compatível com a densidade demográfica das distintas “áreas sentinelas” do estudo. A idade dos indivíduos variou de 1 a 99 anos - média de 30 anos e mediana de 26

anos - sendo 55,1% do sexo feminino. A renda média familiar foi de aproximadamente U\$380, com 25% das famílias com renda até 96 dólares e menos de 8% com renda familiar superior a U\$ 963. Cerca de 50% dos indivíduos informaram não ter completado o ensino fundamental e apenas 3,5% completaram a formação em nível superior (Tabela 1).

Em torno de 52% dos entrevistados referiu já ter sido acometido por sarampo em algum momento de suas vidas e 64% já ter sido vacinado contra esta doença. A proporção dos que referiram ter tido sarampo e também ter sido vacinado foi de 61,3%. Encontrou-se títulos protetores em 93,2% (946/1.015) dos que referiram ter tido sarampo e em 85,2% (1.063/1.248) dos que referiram vacinação. Analisando-se o grupo que informou ter tido sarampo em relação à referência sobre vacinação, encontrou-se diferenças nas proporções de indivíduos com títulos protetores; dos que informaram ter tido a doença e ter sido vacinado 91,2% apresentaram títulos protetores, este percentual se eleva para 96,96% entre os que referiram a doença e não a vacina. No grupo que informou não ter tido sarampo também aparecem diferenças entre as proporções de indivíduos com títulos protetores em função da informação sobre vacinação; entre os que informaram vacinação 77,0% apresentaram títulos protetores, entretanto, para os que informaram não terem sido vacinados este percentual foi de 84,9%.

Assistência médica só foi procurada por 11,8% dos que referiram ter tido sarampo, sendo o diagnóstico realizado por médico em 6,9% e pelos próprios familiares em 43,0%. Complicações foram referidas por mais da metade (54%) dos entrevistados (Tabela 1).

A prevalência global de indivíduos soropositivos para anticorpos IgG específicos para o sarampo na população estudada foi de 95,1%, não havendo diferenças com significância estatística entre grau de instrução, renda familiar e “área sentinela” de residência (Tabela 2).

Em relação à idade a soroprevalência apresentou variações com diferenças estatisticamente significantes para títulos >600 nas faixas etárias 21-30 anos (89.0%), 31-

40 anos (95.7%) e os maiores de 40 anos (996.7%) quando comparados com o grupo de 0-10 anos (77.3%).

Ocorreram diferenças estatisticamente significantes nas prevalências entre sexos, masculino (85,6%) e feminino (90,0%).

A referência sobre utilização da vacina contra o sarampo, entre os indivíduos com títulos protetores maiores que 600, apresentou prevalências com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que informaram “não terem sido vacinados” (93,5%) e os que “não sabiam se haviam tomado a vacina” (92,3%), quando comparados ao grupo que informou o “uso da vacina” (85,2%).

A referência sobre ter tido sarampo no passado, também apresentou diferença com significância estatística entre os distintos estratos, quando comparados os que informaram “não ter tido a doença” (79,3%) e os que “não sabiam se tiveram” o sarampo (89,8%), com aqueles que disseram “ter tido o sarampo” (93,2%) (Tabela 2).

A razão de prevalência bruta para o grupo de indivíduos com títulos protetores ≥ 600 , demonstrou uma associação positiva, estatisticamente significativa com as faixas etárias 21-30 anos (RP bruta=1.2, IC95% 1.1-1.2), 31-40 anos (RP bruta=1.2, IC95% 1.1-1.3) e > de 40 anos (RP bruta=1.3, IC95% 1.3-1.3). O ajuste da RP por outras variáveis do modelo aumenta a magnitude da associação para as faixas etárias entre 31-40 anos (RP ajustada=3.0, IC95% 1.5-6.0) e > 40 anos (RP ajustada= 4.4, IC95% 2.1-9.2) (Tabela 3), desaparecendo a significância nas outras duas faixas etárias.

O sexo feminino mostrou-se positivamente associado à prevalência de títulos protetores >600 tanto para a medida bruta (RP bruta=1.1, IC95% 1.0-1.1) quanto para a medida ajustada (RP ajustada= 1.5, IC95% 1.1-2.1), portanto, ser do sexo feminino

aumenta a probabilidade de ter títulos protetores em níveis altos, esta associação é estatisticamente significativa.

As informações sobre “não ter sido vacinado” (RP ajustada=1.1, IC95% 1.0-1.1) e “não saber se tomou vacina contra o sarampo” (RP ajustada=1.1, IC95% 1.0-1.1) se apresentaram associadas positivamente à presença de títulos elevados de anticorpos protetores. Esta associação não se mantém quando a medida de associação é ajustada para outras variáveis.

A Razão de Prevalência bruta evidenciou uma associação negativa, com significância estatística, entre a informação de “não ter tido sarampo” e títulos protetores > de 600 (RP bruta= 0.9, IC95% 0.8-0.9). O ajuste da medida por outras variáveis do modelo aumentou a magnitude da associação (RP ajustada=0.4, IC95% 0.3-0.6), ou seja, “não ter tido sarampo” parece reduzir a probabilidade de apresentar níveis elevados de anticorpos protetores. Para o grupo que informou “não saber se teve sarampo” a Razão de Prevalência ajustada, demonstrou uma associação negativa com títulos protetores acima de 600 (RP ajustada= 0.5 IC95% 0.3-0.9).

O Coeficiente de Correlação de Pearson ($r=0,289$) demonstrou uma associação positiva, estatisticamente significativa (valor-p = 0,03) entre a titulação de anticorpos IgG contra o sarampo e a idade (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Este inquérito sorológico evidenciou que a população de Salvador tem elevada imunidade de grupo contra o vírus selvagem do sarampo, pois a prevalência média de anticorpos contra este vírus esteve próxima de 100%, embora tenham sido encontradas diferenças entre as distintas áreas estudadas. Os resultados puderam constatar, mais

uma vez, o elevado poder imunogênico da vacina contra o sarampo e que o programa de eliminação desta cidade está sendo efetivo, assim como que o vírus selvagem circulou intensamente nos anos anteriores às campanhas vacinais.

Esta elevada imunidade de grupo está assegurando proteção contra o sarampo a esta população, o que pode ser constatado pela drástica redução na taxa de incidência do sarampo em Salvador, de 1,7/100.000 habitantes em 1998 para 0,03/100.000 habitantes em 1999, correspondendo a apenas um caso. A partir do ano deste estudo (2000), não se confirmou mais nenhum caso desta doença nesta cidade, muito embora o poder de detecção de casos estivesse mais elevado com os investimentos realizados, a partir de 1999, no fortalecimento da vigilância epidemiológica do programa. Esta iniciativa do Programa de Eliminação tinha como principal objetivo detectar precocemente a introdução de casos importados e deste modo impedir a circulação viral por meio da adoção precoce e efetiva de medidas de vigilância e controle ^{22, 23, 24}.

Contudo, a extrapolação dos resultados deste inquérito para a cidade de Salvador permitiu estimar, que apesar da alta taxa de imunidade, a grande concentração populacional desta área metropolitana mantém aproximadamente 98.000 indivíduos soronegativos, ou seja, o risco de epidemias de grande magnitude ainda existe. Por outro lado, a constatação de que a imunidade de grupo não é homogênea forneceu elementos importantes que podem contribuir para o aprimoramento das ações de eliminação da circulação do vírus do sarampo. Assim, a evidência de que a menor prevalência de anticorpos protetores foi entre crianças, adolescentes e adultos jovens revela que este grupo encontra-se mais vulnerável ao vírus selvagem, caso haja a introdução de um caso importado. Este fato quando associado à coorte de nascidos vivos que permanecem sem proteção contra o sarampo até a idade indicada para a aplicação da vacina - 12 meses, quando já perderam a proteção conferida pelos anticorpos maternos^{25, 26} - aumenta a

probabilidade de ocorrência de novas epidemias de sarampo, tendo em vista sua elevada contagiosidade pessoa a pessoa.

Deste modo, sugere-se que além de manter vigilância ativa da doença e coberturas vacinais elevadas e homogêneas, como vem sendo preconizado pelo Programa de Eliminação, tem-se que incluir uma vigilância específica para este grupo etário que sempre permanecerá mais vulnerável e que pela sua fragilidade sempre estará sob maior risco de morrer em consequência do sarampo. Ademais, os adolescentes e adultos jovens talvez mereçam ser objeto de uma estratégia diferenciada de vacinação, pois nestes grupos etários os contatos sociais são muito freqüentes, o que significa que ao ser infectado pelo vírus do sarampo, a disseminação para outros indivíduos não imunes é facilitada. No último surto de sarampo ocorrido no estado de São Paulo, em 1997, este grupo concentrou uma elevada proporção de suscetíveis sendo responsável por 63,7% dos casos notificados²⁴.

Nos surtos ocorridos no Brasil em 1997, a doença atingiu principalmente os residentes em áreas periféricas de grandes centros urbanos, densamente povoados, assim como observado na África por Aaby et al. Apesar das pequenas diferenças entre as soroprevalências das áreas sentinelas, a análise dos resultados evidenciou existência de “clustering” de suscetíveis em áreas distintas da cidade, tanto em relação à densidade populacional como a condições socioeconômicas da população residente²⁸. Deste modo, como já constatado nas epidemias anteriormente citadas^{27, 29} e também na de Salvador, tem-se claro que, em termos espaciais, a situação de maior risco mantém-se nas periferias das grandes cidades, pois este inquérito revelou que a distribuição não foi homogênea entre as populações das “áreas sentinelas” estudadas, fato este que deve também ser considerado pela política governamental de eliminação. Ressalte-se que este cuidado se deve não só a necessidade de impedir a circulação viral, como também pelo

risco de maior severidade da doença nestas áreas, onde as condições de vida determinam uma maior concentração de crianças subnutridas ^{28, 8}.

A constatação de 70% dos indivíduos que referiram não terem sido vacinados não apresentarem títulos protetores, reforça o elevado poder imunogênico da vacina contra o sarampo para induzir a produção de anticorpos protetores, como já demonstrado em outros estudos ^{30, 31, 32}. Deve-se questionar a possível inconsistência dos resultados encontrados neste estudo, de que “não vacinar” ou “não saber se tomou vacina contra o sarampo” aumenta a probabilidade de ter títulos elevados, já que estes dados foram colhidos através de informação verbal e a administração de várias vacinas na infância pode confundir o entrevistado. Já a informação sobre a doença parece ser muito mais precisa, por se tratar de um evento marcante seja na infância ou na idade adulta e de fácil reconhecimento, pois nesta investigação cerca de 85% dos que souberam informar sobre o responsável pelo diagnóstico referiram ter sido os familiares. É conhecida a capacidade do vírus de provocar imunidade duradoura e com elevados níveis de anticorpos circulantes ^{33, 34}, foram corroboradas neste inquérito.

O fato de os indivíduos do sexo masculino apresentarem menor soroprevalência e menor probabilidade de ter títulos elevados está de acordo com os resultados encontrados nos estudos de Godoy e Wilkins et al e de Carson que também encontraram uma maior ocorrência de falhas vacinais em indivíduos do sexo masculino, provavelmente em função de características biológicas específicas deste sexo ^{30, 35, 36}. Alguns pesquisadores têm tentado explicar as diferenças entre sexos que são encontradas para alguns indicadores do sarampo. Peter Aaby relata que a mortalidade por sarampo é mais elevada entre as meninas, aventando a hipótese de que as meninas se infectam mais precocemente que os meninos, têm maior probabilidade de ser um caso secundário e de serem infectadas por alguém do sexo oposto³⁷. O mesmo autor discute que o excesso de mortalidade acontece entre os casos secundários em função da maior exposição ao vírus,

freqüentemente, em ambiente domiciliar. Em verdade, estes argumentos usados por Wilkins et al e Aaby, têm distintas origens, o primeiro está relacionado a alguma característica biológica que provoca um predomínio de falhas vacinais nos meninos; o outro está relacionado com as culturas Latinas e Muçulmanas, principalmente, onde as meninas, diferentemente dos meninos, são mantidas no ambiente doméstico e, na vigência de um surto ou epidemia, se infectam mais cedo. Estes fatos poderiam explicar a maior prevalência de títulos protetores no sexo feminino das faixas etárias mais avançadas.

O estudo de Camargo et al, sobre a epidemia de São Paulo em 1997, também demonstrou maior risco de ter sarampo nos indivíduos do sexo masculino. Este achado foi atribuído a diferenças nas exposições entre os sexos, que não foi possível de explicar com as variáveis estudadas²⁷. Ao que parece, as diferenças no comportamento da doença entre os sexos é um fenômeno ainda pouco conhecido e que merece novos estudos.

Os autores concluem que os achados e recomendações deste estudo podem ser aplicados a outras áreas urbanas com características semelhantes a de Salvador, tendo em vista que esta é uma situação que vem sendo observada em muitas outras grandes cidades brasileiras e de outros países que se encontram em fase de eliminação da circulação do vírus selvagem do sarampo.

Tabela 1. Características da população estudada em relação ao conhecimento sobre o sarampo. Salvador, Bahia, 2005.

Variáveis	Nº	%
Responsável pelo diagnóstico		
Médico	135	6.9
Vizinhos	8	0.4
Familiares	843	43.0
Outro profissional	1	0.1
Não sabe informar	974	49.7
Procurou assistência no Serv. Saúde		
Sim	232	11.8
Não	694	35.4
Não sabe informar	1035	52.8
Apresentou complicação		
Sim	33	1.7
Não	862	43.9
Não sabe informar	1067	54.4

Tabela 2: Prevalência de títulos protetores segundo variáveis socioeconômicas e biológicas da amostra estudada², Salvador- Bahia, 2005.

Variáveis	N %	Título de anticorpos IgG ≥ 600 mUI/ml
Idade		
0 - 10 anos (a)	260 (13.5)	77,3**
11 - 20 anos (b)	428 (22.1)	79,0
21 - 30 anos (c)	426 (22.1)	89,0
31 - 40 anos (d)	310 (16.1)	95,2
> 40 anos (e)	508 (26.2)	96,7
**P-valor<0.05(a/c; a/d; a/e)		
Sexo		
Masculino (a)	880 (44.9)	85,6**
Feminino (b)	1.082 (55.1)	90,0
**P-valor < 0.05		
Grau de instrução		
Ate o primário	824 (44.3)	90,2
Além do primário	1.038 (55.7)	88,3
P-valor >0.05		
Vacinação previa contra o sarampo		
Sim (a)	1.248 (63.6)	85,2**
Não (b)	429 (21.9)	93,5
Não sabe (c)	285 (14.5)	92,3
**P-valor<0.05(a/b; a/c)		
Renda Familiar		
< 1.5 salários mínimos	543 (51.7)	87,9
1.5 - 3.0 salários mínimos	676 (37.5)	88,5
> 3 salários mínimos	583 (14.5)	87,5
P-valor >0.05		
Teve sarampo		
Sim (a)	1.015 (51.7)	93,2
Não (b)	663 (33.8)	79,3
Não sabe (c)	284 (14.5)	89,8
**P-valor<0.05(a/b; a/c)		
“Área sentinela” de residência		
Barra	314 (16.0)	86,3
Paripe	118 (6.0)	90,7
Periperi	293 (14.9)	88,1
Cobre	139 (7.1)	91,4
Lobato	242 (12.4)	86,0
Calafate	157 (8.0)	91,1
Médio Camaragibe	110 (5.6)	91,8
Tripas	206 (10.5)	90,0
Armação	198 (10.1)	83,3
Mangabeira	185 (9.4)	87,6
P-valor >0.05		

² n=1.962

Tabela 3: Razão de Prevalência (RP) bruta e ajustada para a associação, entre variáveis socioeconômicas e biológicas com os títulos de anticorpos IgG específicos contra o vírus do sarampo. Salvador, Bahia, 2005.

Variáveis	Título de anticorpos \geq 600 mUI/ml	
	RP bruta	RP ajustada
Idade*		
0 - 10 anos	1.0	1.0
11 - 20 anos	1.0 (0.9 – 1.1)	0.7 (0.4 – 1.0)
21 - 30 anos	1.2 (1.1 – 1.2)	1.7 (0.9 – 2.9)
31 - 40 anos	1.2 (1.1 – 1.3)	3.0 (1.5 – 6.0)
> 40 anos	1.3 (1.2 – 1.3)	4.4 (2.1 – 9.2)
Sexo*		
Masculino	1.0	1.0
Feminino	1.1 (1.0 – 1.1)	1.5 (1.1 – 2.1)
Grau de instrução*		
Até do ensino fundamental	1.0	1.0
Além do ensino fundamental	0.9 (0.9 – 1.0)	1.0 (0.7 – 1.5)
Vacinação previa AS*		
Sim	1.0	1.0
Não	1.1 (1.0 – 1.1)	1.4 (0.8 – 1.3)
Não sabe	1.1 (1.0 – 1.1)	1.2 (0.7 – 2.0)
Renda Familiar*		
< 1.5 salários mínimos	1.0	1.0
1.5 - 3.0 salários mínimos	1.0 (1.0 – 1.1)	1.1 (0.7 – 1.6)
> 3 salários mínimos	1.0 (0.9 – 1.0)	0.7 (0.5 – 1.1)
Teve sarampo*		
Sim	1.0	1.0
Não	0.9 (0.8 – 0.9)	0.4 (0.3 -0.6)
Não sabe	0.9 (0.9 – 1.0)	0.5 (0.3 – 0.9)

*ajuste pelas variáveis: idade, sexo, grau de instrução, vacinação previa contra o sarampo, renda familiar e relato de sarampo no passado.

Tabela 4 - Coeficiente de correlação* título de anticorpos IgG contra o vírus do sarampo e variáveis selecionadas. Salvador, Bahia, 2005.

Variável	Títulos de anticorpos IgG	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Renda familiar	- 0,19	0,42
Idade	+0,04	0,03

* Coeficiente de Correlação de Pearson

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 – Christie, A B. ***Infectious Disease: epidemiology and clinical practice***. 2 ed Edinburg, Churcill Livingstone, 1974, p. 374-406.
- 2 - Tonelli, E, ***Doenças infecciosas na infância***, Medsi, 1987, cap 48, p 545-561.
- 3 - Prevots R, Parise MS, Segatto TCV, Siqueira MM, Santos ED, Ganter B, Pereira MCCQ, Lanzieri T, SILVA JR JB. Interruption of Measles Transmission in Brasil, 2000-2001. Global Measles Mortality Reduction and Regional Elimination: a Status Report. ***The Journal of Infectious Diseases***, 2003: 187 (Suppl 1), S111-120.
- 4 - Barreto ML, Carmo EH. Determinantes das condições de saúde e problemas prioritários no país. ***Cadernos da 11ª Conferência Nacional de Saúde***, Brasília, Ministério da Saúde, 2000. P235-239.
- 5 - Strebel P, COCHI S, Grabowsky M, Bilous J, Hersh BS, Okwo-Bele JM, Hoekstra E, Wright P, Katz S. The unfinished measles imunization agenda. ***The Journal of Infectious Diseases*** – Global Measles Mortality Reduction and Regional Elimination: a Status Report, 2003: 187 (Suppl 1) S 1-7.
- 6 - Henao-Restrepo AM, Strebel P, Hoekstra EJ, Birmingham M, Bilous J. Experience in Global Measles Control, 1990-2001. ***The Journal of Infectious Diseases*** – Global Measles Mortality Reduction and Regional Elimination: a Status Report, 2003: 187 (Suppl 1), S15-21.
- 7 - Izurieta H, Venczel L, Dietz V, Tambine G, Barrezueta O, Carrasco P, Quiroga JA, Solórzono CC, Brana M, Laender F, Quadros, CA. Monitoring Measles Erradication in the Region of Americas: Critical Activities and Tools. ***The Journal of Infectious Diseases*** – Global Measles Mortality Reduction and Regional Elimination: a Status Report, 2003: 187 (Suppl 1), S133-139.
- 8 - Chakravarti A. Measles control: Current trends & recommendations. ***Indian J Med Res***,2005: 121; pp 73-76.
- 9 – Hopkins DR, Koplan JP, Hinman AR, Lane JM. The case for global measles eradication. ***Lancet***: 1396-8, june 19, 1982.
- 10 – ***Plano Nacional de Controle do Sarampo***. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Ações Básicas, Divisão Nacional de Epidemiologia, 1987.
- 11 – Risi Jr., JB. ***Controle do Sarampo no Brasil***. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Ações Básicas, 1982. p. 1-30.
12. Risi JB. Control of measles in Brazil. *Rev Infect Dis* 1983; 5:583-7.
- 13 - Domingues CMA, Pereira MCCQ, Santos ED, Siqueira MM, Ganter B. Evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. ***Informe Epidemiológico do SUS*** 1997; v(1) 8-19.

- 14 - Restrepo AMH, Strebel P, Hoekstra EJ, Birmingham M and Bilous J. Experience in Global Measles Control. *JID* 2003: 187 (Suppl 1); 15-21.
- 15 - Andrade, A.M.S., Teixeira, MGLC, Barreto, ML Fatores de Risco da Soronegatividade para Anticorpos IgG Contra o Sarampo. Salvador-BA, 1999. **Anais do VI Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva da ABRASCO**, Salvador, 2000. P 463.
- 16 - Quadros, C.A.; Izurieta, H.; Carrasco, P.; Brana, M.; Tambini, G. Progress Toward Measles Eradication in the Region of the America. **The Journal of Infectious Diseases** – Global Measles Mortality Reduction and Regional Elimination: a Status Report, 2003: 187 (Suppl 1) S 102-110.
- 17 - Organização Pan Americana De Saúde, 13ª Reunião da Região Andina e 17ª Reunião do Cone Sul de Enfermidades Preveníveis por Vacinação. **Informe Final**, Lima – Peru, set 2003.
- 18 - Teixeira MG, Barreto, ML Costa MCN, Strina A, Martins Júnior D, Prado M. Sentinel areas: a monitoring strategy in public health. **Cadernos de Saúde Pública**, 2002; 18(5): 1189-95.
- 19 – Cochran W.G. **Simpling Techniques**. 3 rd ed. New York: John Wills & Sons, 1977, 428p.
- 20 – **Censo Demográfico**, Rio de Janeiro: Fundação IBGE; 1996.
- 21 - Hummel, K. et al. Baculovirus expression of the nucleoprotein gene of measles virus and utility of the recombinant protein in diagnostic enzyme immunoassays. **J. Clin. Microbiol**, 1992: 30: 2874-80.
- 22 - Ministério da Saúde. **Relatório da reunião nacional de avaliação do plano de erradicação do sarampo e plano de controle da rubéola**. Rio de Janeiro: Fundação Nacional de Saúde; 1999.
- 23 - Ministério da Saúde. Sarampo. **Boletim Epidemiológico** 1999; III (Edição Especial):22-3.
- 24 - **Ministério da Saúde**. *Guia de vigilância para a erradicação do sarampo e controle da rubéola*. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2000.
- 25 – Black. FL. The role of herd immunity in control of measles. **The Journal of Biology and Medicine**. 1982:55:351-3601.
- 26 – Medha, K. et all. Measles antibody titers in early infancy. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, 1994:148: 694-698.
- 27 - Camargo, M. C. C. et all. Predictores related to the occurrence of a measles epidemic in the city of São Paulo in 1997. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, 2000 (6), p 359-365.
- 28 – Aaby, P., et all. Decline in measles mortality: nutrition, age at infection, or exposure? **British Medical Journal**. Vol. 296, April, 1988.

29 – Dourado, A.M. Desempenho da vigilância epidemiológica do sarampo no estado da Bahia, de 1996 a 1997. Dissertação de mestrado, Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva. Salvador, 2004.]

30 - Godoy I, Meira DA. Soroprevalência de anticorpos contra o sarampo de uma determinada população infantil de Botucatu, SP. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 2000; 33: 259-264.

31 - Trevor D, Charles SM. Sarampo: não apenas um outro exantema viral. **Lancet** 2003; **361**: 763-73.

32 - Marcos JL, Eduardo SC, Suely PC, Vanda AFS, Calil KF. Taxas de soroconversão (IH e Elisa) de crianças eutróficas e desnutridas vacinadas contra o sarampo aos nove meses de idade. **Brazilian Pediatrics News**, 1999: Vol. 1, Num. 4.

33 - Kuschnaroff TM. Sarampo. In: Veronsi R, Focaccia R. **Tratado de Infectologia**. 2a.ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p.527-533.

34 - Griffin DE. Measles virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. **Fields virology**. New York: Williams and Wilkins, **1990**: 1401– 41.

35 – Wilkins J, Wehrle PF. Evidence for reinstatement of infants 12 to 14 months of age into routine measles immunizations programs. **American Journal of diseases of children** 1978; 132: 164-165.

36 – Carson MM, Spady DW, Albrecht P, Beeler JA, Thipphawong J, Barreto L, Grimsrud KM, Pabst HF, Measles vaccination of infants in a well-vaccinated population. **Pediatrics Infectious Disease Journal**, 1995; 14: 17-22.

37 – Aaby P. Assumptions and contradictions in measles and measles immunization research: Is measles good for something? **Soc Sce Med**, 1995: 41(5); 673-86.



ARTIGO 2:

“Fatores preditores da soronegatividade para anticorpos IgG contra o sarampo: resultados de um estudo caso-controle.”

Alcina Marta Andrade³
Maria da Glória Teixeira²
Maurício Lima Barreto²

¹Secretaria de Saúde do Estado da Bahia,
Avenida ACM, s/nº - Centro de Atenção Espacial/CAS, Salvador - Bahia

²Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva,
Rua Augusto Vianna s/n, 2º. Andar, Campus do Canela, Salvador-Bahia, 40110-040, Brasil.

RESUMO

Introdução: Vários países no mundo, inclusive o Brasil, encontram-se sem casos autóctones de sarampo, mas devido à força de transmissão do vírus é fundamental manter o menor número possível de indivíduos sem anticorpos protetores. Portanto, é importante conhecer fatores responsáveis pela manutenção da “coorte de susceptíveis”. Este estudo teve o objetivo de identificar características biológicas, sociais, econômicas e comportamentais relacionadas aos indivíduos soronegativos para o sarampo. **Método:** Estudo caso-controle não pareado, casos e controles selecionados a partir de inquérito de soroprevalência de anticorpos IgG contra o vírus do sarampo realizado em uma amostra populacional. A técnica para a pesquisa de anticorpos foi a reação imunoenzimática. **Casos** foram os indivíduos com sorologia negativa ou “borderline” para anticorpos contra o sarampo. **Controles** selecionados entre indivíduos que apresentaram resultado positivo no mesmo inquérito. Casos e controles responderam questionários estruturados, individuais, em entrevista domiciliar. Estimou-se a prevalência de soronegativos por área sentinela e medidas de frequência para variáveis de exposição. A medida de associação foi o OR com 95% de intervalo de confiança. Variáveis de exposição que na análise univariada apresentaram associação estatisticamente significativa com a soronegatividade foram incluídas na análise multivariada, utilizando-se a técnica da regressão logística. **Resultados:** Análise univariada demonstrou associação estatisticamente significativa entre estar soronegativo e: história de doença alérgica no passado; relato de não ter tido sarampo; ser portador de imunodeficiência; ter sido portador de imunodeficiência no passado; e não ter nascido em Salvador. Na análise multivariada as variáveis que mantiveram associação estatística foram: relato de não ter tido sarampo (OR=1.93; IC=1.22-3.06), não ter nascido em Salvador (OR=2.10; IC=1.24-3.54) e relato de imunodeficiência (OR=7.27; IC=1.47-35.88). **Conclusões:** Os achados indicam a necessidade dos programas de imunização incluírem nas condutas de rotinas questões dirigidas à obtenção de informações sobre o estado imunológico das crianças, visando colocar as que têm história de imunodeficiência sob vigilância sorológica pós-vacinação. Devido à importância da migração no desequilíbrio da imunidade de grupo, recomenda-se instituir vigilância específica para este grupo.

Palavras chave: sarampo, epidemiologia, fatores preditores.

ABSTRACT

Introduction: Several countries in the world, including Brazil, have no more autochthonous cases of measles. However, because of the transmission strength of this virus, it is fundamental to keep the number of individuals without protective antibodies as low as possible. Therefore, it is important to have knowledge of the factors responsible for maintaining the “cohort of susceptible individuals”. This study had the objective of identifying biological, social, economic and behavioral characteristics related to individuals who are seronegative for measles. **Method:** This was a non-paired case-control study. Cases and controls were selected from a survey of the seroprevalence of IgG antibodies against the measles virus that was conducted on a population sample. The technique for investigating the presence of antibodies was the immunoenzymatic reaction. **Cases** were the individuals with negative or borderline serology for antibodies against measles. **Controls** were selected from among the individuals who presented a positive result in the same survey. Cases and controls responded to structured questionnaires in interviews in their homes. The prevalence of seronegative individuals was estimated and the frequencies of exposure variables were measured. Associations were measured using the odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Exposure variables that presented a statistically significant association with seronegativity in univariate analysis were included in multivariate analysis by utilizing the logistic regression technique. **Results:** Univariate analysis demonstrated a statistically significant associations between being seronegative and: having a history of allergic disease; reporting not having had measles; having an immunodeficiency; having had an immunodeficiency in the past; and not having been born in Salvador. In the multivariate analysis, the variables that maintained the statistical association were: reports of not having had measles (OR = 1.93; CI = 1.22-3.06); not having been born in Salvador (OR = 2.10; CI = 1.24-3.54); and report of immunodeficiency now (OR = 7.27; CI = 1.47-35.88). **Conclusions:** The findings indicate the need for immunization programs to routinely include questions aimed at obtaining information on the immunological state of children, in order to put those that have a history of immunodeficiency under post-vaccination serological surveillance. Because of the importance of migration in relation to instability of group immunity, it is recommended that specific surveillance be instituted for this group.

Key words: measles, epidemiology, predictive factors.

INTRODUÇÃO

O custo social e econômico do sarampo expresso por sua gravidade e morbidade o torna de grande relevância para a saúde pública, sendo uma das principais causas de morte na infância em crianças desnutridas não imunizadas¹. Estas características fizeram com que o sarampo fosse considerado um problema prioritário a ser resolvido em vários países do mundo. Em 1991, organismos internacionais de saúde propuseram sua eliminação, mediante programas de vacinação em massa, em razão das dificuldades de obtenção desta meta por meio de vacinação de rotina, fundamentando-se nas experiências de Cuba e de outros países do Caribe, que vinham desde o final da década de oitenta controlando a doença com esta estratégia^{2, 3, 4, 5, 6}.

Todos os países do continente americano adotaram esta meta em 1992, e muitos deles encontram-se sem circulação autóctone do vírus selvagem do sarampo nos últimos quatro anos, inclusive o Brasil. Contudo, devido à manutenção de sua circulação em alguns países das Américas e de outros continentes e do elevado poder de transmissão deste vírus, persiste o receio de sua reintrodução nas áreas livres, o que impõe a manutenção permanente de elevada imunidade de grupo, homoganeamente distribuída. As epidemias ocorridas em países desenvolvidos da América do Norte, Canadá e EEUU, em 1995 e 1996, e a de 1997 do Brasil, a partir da introdução de casos oriundos do Japão, foram evidências deste risco^{5, 7}.

A análise dos determinantes da epidemia do Brasil revelou, que no período de 1992 a 1994 as coberturas vacinais contra o sarampo neste país foram acima de 95%, enquanto que entre 1995 e 1996 este indicador sofreu redução significativa, o que foi suficiente para o acúmulo de um percentual importante de susceptíveis que permitiu a circulação viral rápida e intensa^{6, 7, 8}. Novas campanhas nacionais com ampliação da faixa etária alvo

foram desenvolvidas e aprimorou-se o sistema de vigilância epidemiológica da doença, o que resultou no controle da epidemia e, em seguida, interrupção da circulação viral ⁵.

Em função da meta de eliminação do sarampo proposta pela OPAS, tem-se evidenciado a necessidade de estudar em profundidade os fatores responsáveis pela manutenção de grupos de indivíduos susceptíveis, principalmente, em grandes centros populacionais com evidências de elevada imunidade de grupo⁵. Nesta perspectiva, esta investigação teve como objetivo estudar características biológicas, sociais, econômicas e comportamentais de indivíduos soronegativos para anticorpos do sarampo, residentes em uma grande cidade que mantém elevada cobertura vacinal contra o sarampo, com o propósito de identificar possíveis determinantes da manutenção de suscetíveis, visando contribuir para o aprimoramento das estratégias de eliminação deste vírus selvagem em cada espaço geográfico.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caso-controle, cujos casos e controles foram selecionados mediante inquérito de soroprevalência para anticorpos IgG contra o vírus do sarampo realizado em uma amostra populacional de indivíduos residentes em 30 áreas da cidade de Salvador, denominadas de “áreas sentinelas”. Esta cidade, capital do estado da Bahia, situado na região nordeste do Brasil, possui cerca de 2.450.000 habitantes distribuídos em 325 km² ⁹. A seleção das 30 “áreas sentinelas” considerou diferentes situações de saneamento ambiental e renda familiar como um “*proxy*” das condições de vida, mantendo assim composição semelhante a da população geral de Salvador. Estes procedimentos metodológicos encontram-se descritos em outro artigo ^{10,11}.

Para o cálculo do tamanho da amostra considerou-se uma razão de *odds* de 2,5, frequência relativa de 10% de um fator de exposição, poder (1- β) de 80%, erro alfa de 5%

e dois controles por caso. A amostra final necessária foi de 120 casos (indivíduos soronegativos) e 240 controles (indivíduos soropositivos)

A população de referência foi constituída dos 68.749 habitantes das 30 “áreas sentinelas” de onde se selecionou mediante técnica de amostragem aleatória simples sem reposição 3549 indivíduos, que foram submetidos a exame sorológico para identificação de anticorpos IgG contra o vírus do sarampo¹². Os casos foram os indivíduos que apresentaram sorologia com resultado negativo ou “borderline” para anticorpos (IgG) contra o sarampo neste inquérito de soroprevalência. Os *controles* foram selecionados entre os indivíduos que apresentaram sorologia com resultado positivo para anticorpos (IgG) contra o sarampo.

Técnica sorológica - ELISA (reação imunoenzimática – IgG), Ezygnost Anti-vírus do sarampo (Behring), sensibilidade de 99,6% e especificidade 100,0%. Este teste usa um antígeno recombinante (núcleoproteína do sarampo) e o valor de ponto de corte para resultado positivo o $P/N \geq 3$ e $P-N \geq 0.09$ (14)^{13, 14, 15}.

A todos os casos e controles do estudo foi aplicado um questionário estruturado e individual (testado em estudo piloto), em entrevista domiciliar (entrevistadores treinados), tendo como informante o próprio indivíduo ou, quando criança, sua mãe ou responsável. Este instrumento continha: identificação, idade, sexo, renda familiar, escolaridade, local de nascimento, história de migração, história de sarampo no passado, vacinação prévia (informação verbal e/ou documental), algumas causas de não vacinação (nascimento antes da existência da vacina ou do Programa Nacional de Imunização; não dispor de Unidade de Saúde próxima à sua residência, ser contra vacinação) e relato de imunodeficiência ou doenças alérgicas (respiratórias, de pele ou sistêmicas) no presente ou no passado. Para as crianças abaixo de 14 anos perguntaram-se escolaridade da mãe ou responsável e freqüência a creches ou escolas.

As medidas de freqüência para cada variável de exposição foram calculadas, para casos e controles, utilizando-se análise univariada para descrever o seu comportamento.

Obeve-se estimativas dos odds ratio e valor da estatística Mantel Haenszel (X^2_{mh}) . As variáveis de exposição com associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com a condição de soronegatividade compuseram o modelo multivariado de Regressão Logística não Condicional. Utilizou-se o Statistics/Data Analysis - STATA versão 8.2 nas análises estatísticas.

O protocolo de investigação foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Científica da FIOCRUZ. Termo de consentimento livre e esclarecido foi utilizado para incluir os indivíduos no estudo.

RESULTADOS

Foram examinados 3.549 indivíduos sendo a prevalência de soropositivos para anticorpos IgG contra o sarampo de 95,1%, o que possibilitou identificar 177 indivíduos soronegativos (4,9%), dos quais 128 (idade de 21 meses a 79 anos) participaram do estudo. Selecionou-se 354 soropositivos para controle, destes 342 foram incluídos no estudo, não havendo diferença estatisticamente significativa entre casos e controles no que diz respeito a sexo, renda e escolaridade. A partir da prevalência de soronegativos encontrada, se pode estimar que neste ano, na cidade de Salvador, aproximadamente 125 mil pessoas mantinham-se sem proteção contra o vírus do sarampo.

A maior concentração de soronegativos (24,2%) foi de 15 a 19 anos, seguida das faixas etárias de 20 a 29, 10 a 14 e 5 a 9 anos (22,7%, 21.1% e 16.4% respectivamente). Nenhum cuidador dos menores de 14 anos era analfabeto, 23,7% haviam concluído o curso colegial e apenas 1,7% possuíam o curso superior. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as prevalências de soronegativos nas 30 áreas.

Informaram já terem sido vacinados com a vacina anti-sarampo ou a tríplice viral /MMR (antígenos contra os vírus do sarampo, caxumba e rubéola) em algum momento de suas vidas 88.6% dos soronegativos e 88,2% dos soropositivos, sendo que 29,7% e

23,4%, respectivamente, apresentaram prova documental deste procedimento. Metade dos soronegativos com informação documental de vacinação possuía menos de nove anos no momento da entrevista e todos haviam sido vacinados antes de completar 12 meses de idade (Tabela 1).

Dos 470 indivíduos incluídos no estudo de caso-controle 53 (11,3%) informaram não terem sido vacinados contra o sarampo, destes cerca de 50% por terem nascido antes de ser instituída oficialmente esta vacina no Brasil. Dos 53 acima referidos, 14 tiveram exames negativos para IgG contra o sarampo (26,4%), sendo que destes 50% informaram ter nascido em outros municípios e 36% ter residido fora de Salvador nos últimos três anos. A proporção de soronegativos que referiu ter nascido em outros municípios foi de 24,2%, dos quais 35,5% em outros estados do Brasil (Ceará, Rio de Janeiro e São Paulo) e 64,5% em municípios do interior do estado da Bahia. Entre os soropositivos esta informação foi registrada em apenas 15,5% dos quais 30% nasceram em outros estados (Sergipe, Alagoas, Minas Gerais e São Paulo) e 70% no interior da Bahia. Também foi mais elevada a proporção de soronegativos com história de ter residido em outro município nos últimos três anos, 10,9%, enquanto que entre os soropositivos apenas 8,5% fez esta referência (Tabela 1). Dos soronegativos que informaram ter migrado de outras regiões da Bahia ou de outros estados, 92,9% haviam residido em áreas urbanas.

Na análise univariada encontrou-se associação positiva estatisticamente significativa entre ser soronegativo e: “relato de doença alérgica no passado” (OR=2,09; IC 95%= 1,25-3,49); relato de não ter tido sarampo no passado (OR=1,76; IC 95%= 1,14 – 2,73); “relato de ser portador de imunodeficiência” (OR=13,55; IC 95% 3,53 – 61,19); “relato de ter sido portador de imunodeficiência” (OR=11,02; IC 95%=2,10-77,26) e “não ter nascido em Salvador” (OR=1,74; IC 95%=1,06 – 2,87) (Tabela 2).

O modelo final obtido a partir da análise multivariada utilizando-se a Regressão Logística não Condicional mostrou que as variáveis “relato de não ter tido sarampo” (OR=1,93; IC 95% 1,22-3,06), “relato de ser portador de imunodeficiência” (OR=7,27; IC 95%= 1,47-35,88) e “não ter nascido na cidade de Salvador” (OR=2,10; IC 95% 1,24-3,54) continuaram a apresentar associação estatisticamente significativa com a condição de soronegatividade (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A forte associação entre soronegatividade e referência à doenças do sistema imunológico no presente, aliada à observação de que cerca de metade dos indivíduos que se diziam vacinados e permaneciam soronegativos haviam sido vacinados antes de um ano de idade, portanto, quando os anticorpos maternos podem impedir a soroconversão^{16, 17, 18}, comprova que em Salvador o uso em massa da vacina contra o sarampo está tendo sucesso, tendo em vista que estes dois fatores estão relacionados a falhas primárias da vacina. Estes achados aliados à baixa prevalência de soronegativos, fortalecem esta afirmação, pois este valor encontra-se muito próximo às referências sobre a eficácia deste imunógeno, e da meta definida pelos programas de imunização de todo o mundo como a ideal para o alcance da imunidade de grupo necessária para impedir a circulação do vírus selvagem do sarampo¹⁹.

Embora seja baixa a prevalência de soronegativos, o que vem assegurando a ausência de circulação do vírus selvagem do sarampo em Salvador desde 1999, existe um considerável estoque de susceptíveis que pode produzir uma epidemia de grandes proporções, caso haja queda da imunidade de grupo, o que evidencia a necessidade de manutenção tanto das campanhas vacinais, como também a busca de estratégias complementares capazes de reduzir este estoque.

Não nascer em Salvador se constituiu em fator de risco para a condição de soronegativo, evidenciando que a migração dos pequenos para os grandes centros contribui para o acúmulo de susceptíveis nos grandes aglomerados urbanos. Este fenômeno, que ocorre em muitos países em desenvolvimento, quando acelerado, possivelmente, se constitui em um dos principais preditores de risco^{7, 20} de epidemias, nas regiões que se encontram com esta doença sob controle ou em vias de eliminação, na medida em que a coorte de susceptível que sempre permanecerá, pois como revelado por este e outros estudos,^{21, 22} existe uma parcela da população que não tem competência imunológica para soroconverter, se somará novos contingentes populacionais não imunes, que chegam de outras áreas. Assim criam-se as condições propícias para que a introdução de um caso importado restabeleça a circulação viral. Em razão da importância da migração no desequilíbrio da imunidade de grupo, demonstrado tanto neste como no estudo de Camargo et al⁷, recomenda-se a instituição de ações de imunização e de vigilância epidemiológica especiais para este grupo populacional.

A proteção conferida pela infecção natural, neste estudo, parece ser mais efetiva que a da vacina, haja vista a associação positiva entre não ter tido sarampo no passado e a condição de soronegativo, enquanto que ser vacinado não se revelou fator de proteção para esta mesma condição, muito embora a grande maioria dos indivíduos que apresentou comprovação documental de vacinação e permaneceram soronegativos havia feito uso da mesma antes de completar um ano de vida. A aplicação de vacina em idade precoce faz com que as crianças não apresentem soroconversão, pois os anticorpos maternos dificultam ou mesmo impedem a ocorrência deste fenômeno e, além disso, prejudica o processo de estímulo à anticorpo gênese quando se administra uma segunda dose^{17, 23, 24}. A soronegatividade que não se deveu a esta causa e que também não pode ser decorrente de imunodeficiência deve ser imputada a outros tipos de falha tais como, má conservação do imunobiológico ou técnica de aplicação inadequada.

Este achado vem ao encontro das conclusões do estudo dos preditores da epidemia de sarampo ocorrida em 1997 na cidade de São Paulo, maior centro urbano brasileiro, que identificou uma forte associação entre a migração e a ocorrência de casos de sarampo^{7,25}, muito embora a cobertura vacinal estivesse acima de 95%. Os autores destacam que a distribuição de migrantes nas grandes cidades, em geral, não se faz de forma aleatória. Ao contrário, tendem a se aglomerar e deste modo formam bolsões de susceptíveis que propiciam a circulação do vírus selvagem quando esta população entra em contato com algum caso importado. A elevada mobilidade que os migrantes adultos têm nestas cidades, pela própria necessidade de busca de ocupação, favorece a circulação viral. Conseqüentemente, colocam sob risco os indivíduos que são soronegativos, mesmo que residam em áreas com elevadas coberturas vacinais.

Possivelmente estes foram os fatores que também contribuíram para a epidemia de sarampo que ocorreu em Salvador, um mês após o início da de São Paulo²². Os primeiros casos vieram desta última cidade e rapidamente a circulação autóctone do vírus foi restabelecida. Apesar dos elevados registros de cobertura vacinal (acima de 90%), a imunidade de grupo existente não foi suficiente para impedir a epidemia. Provavelmente, a maioria dos casos ocorreu entre os imunodeficientes e migrantes. E, evidentemente, também em crianças que ainda não haviam atingido a idade mínima para uso da vacina contra o sarampo.

Os resultados do inquérito de soroprevalência aliados ao deste estudo de caso-controle permitem afirmar com segurança que no período a que se refere este estudo as coberturas vacinais dos registros oficiais estavam compatíveis com a imunidade de grupo encontrada, pois em síntese, a soronegatividade esteve associada principalmente, a uma condição biológica individual relacionada à deficiência do sistema imunológico que impede o organismo de produzir anticorpos protetores e à própria indicação do Programa Nacional de Imunizações do Brasil (PNI) àquela época, de vacinar prematuramente, antes

dos 12 meses de vida. Esta norma fundamentava-se na necessidade de reduzir as chances dos menores de um ano adquirirem a doença, visto que era intensa a circulação do vírus selvagem do sarampo no Brasil na década de 1990. A situação epidemiológica exigia que se obtivesse o maior número possível de crianças com imunidade, razão pela qual a recomendação era de duas doses desta vacina (9 e >12 meses). Esta estratégia visava reduzir a elevada letalidade desta doença naquela faixa etária ²⁶. Contudo, como a cobertura da segunda dose era insuficiente, conseqüentemente, havia um acúmulo de indivíduos vacinados antes do primeiro ano de idade, mas sem imunidade.

Os achados deste estudo também indicam a necessidade de os programas de imunização incluírem em suas condutas de rotina a busca de informações quanto à presença de doenças que podem comprometer o estado imunológico dos indivíduos, devido a sua importância tanto para a proteção individual como coletiva. Por outro lado, coloca a necessidade de se instituir a vigilância sorológica pós-vacinação das crianças com imunodeficiência, mesmo que sejam leves, induzidas ou não por tratamento imunossupressor. Tendo em vista que muitos estados de imunodeficiência são transitórios, sugere-se ainda que estudos sejam realizados com o propósito de verificar se a aplicação de doses repetidas de vacina contra o sarampo induzem à soroconversão nestes indivíduos ^{20, 27, 28, 29}, ou mesmo indicar o uso de novas formulações da vacina para estes indivíduos ³⁰.

Ademais, os programas de imunização devem fortalecer as suas atividades nos pequenos centros, tanto com o objetivo de impedir a formação de bolsões no interior de cada país, como para melhor proteger suas grandes cidades na vigência de processos migratórios.

Os resultados desta investigação aliados à situação epidemiológica da doença desde 1998, quando praticamente passou a não haver registro de casos autóctones de sarampo, estão sendo discutidos pelo Ministério da Saúde do Brasil e Organização Pan

Americana de Saúde, com vistas a uma mudança segura do calendário básico de vacinação contra o sarampo, que deverá passar a ser dose única a partir dos doze meses

³¹. Os países que apresentarem situações epidemiológicas semelhantes, também poderão ser beneficiados com estes resultados, no que diz respeito ao aprimoramento de suas estratégias de vigilância epidemiológica e calendário de vacinação.

TABELA 1: Número e proporção de casos e controles segundo variáveis selecionadas. Salvador, Bahia, 2005.

Variáveis	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
1. Sexo						
masculino	64	50,0	161	47,1	225	47,8
feminino	64	50,0	181	52,9	245	52,2
Total	128	100,0	342	100,0	470	100,0
2. Idade						
≤ 20 anos	94	73,4	233	68,1	327	69,6
> 20 anos	34	26,6	109	31,9	143	30,4
Total	128	100,0	342	100,0	470	100,0
3. Teve sarampo						
sim	38	31,7	146	44,4	184	41,0
não	82	68,3	183	55,6	265	59,00
Total	120	100,0	329	100,0	449	100,0
4. Tomou vacina AS						
sim	109	88,6	291	88,2	400	88,3
não	14	11,4	39	11,8	53	11,7
Total	123	100,0	330	100,0	453	100,0
5. Relato de Doença alérgica						
sim	40	31,3	107	30,5	147	31,3
não	88	68,8	234	69,5	322	68,7
Total	128	100,0	341	100,0	469	100,00
6. Relato Doença alérgica no passado						
sim	37	28,9	55	16,3	92	21,2
não	91	71,1	283	83,7	374	80,3
Total	128	100,0	338	100,0	466	100,0
7. Relato de Imunodeficiência						
sim	14	10,9	3	0,9	17	3,7
não	114	89,1	331	99,1	445	96,3
Total	128	100,0	334	100,0	462	100,0
8. Relato de Imunodeficiência no passado						
sim	8	6,3	2	0,6	10	2,2
não	118	93,7	325	99,4	443	97,8
Total	126	100,0	327	100,0	453	100,0
9. Renda familiar						
≤ 2,5 salários mínimos	70	58,3	180	57,5	250	57,7
> 2,5 salários mínimos	50	41,7	133	42,5	183	42,3
Total	120	100,0	313	100,0	433	100,00
10. Local nascimento						
Salvador	97	75,8	289	84,5	386	82,2
Outro município	31	24,2	53	15,5	84	17,8
Total	128	100,0	342	100,0	470	100,0
11. Migração nos últimos 3 anos						
sim	14	10,9	29	8,5	43	9,1
não	114	89,1	313	91,5	427	90,9
Total	128	100,0	342	342	470	100,0

TABELA 2: Resultado da análise bruta (variáveis sob a forma dicotômica). Salvador, Bahia, 2005.

Variável	OR	95% IC	χ^2	p-valor
Renda Familiar				
>2,5 salários mínimos	1.0			
≤2,5 salários mínimos	1.09	0.71 – 1.67	0.16	0.690
Escolaridade				
Médio e superior completo	1.0			
Fundamental completo	1.29	0.79 – 2.09	1.20	0.270
Idade				
> 20 anos	1.0			
≤ 20 anos	1.37	0.87 – 2.15	2.11	0.140
Relato de vacinação contra o sarampo				
Sim	1.0			
Não	1,04	0.52 - 2.12	0,02	0,890
Relato de doença alérgica no presente				
Não	1.0			
Sim	0.99	0.62 – 1.58	0.00	0.970
Relato de doença alérgica no passado				
Não	1.0			
Sim	2.09	1.25 – 3.49	9.35	0.002
Relato de sarampo no passado				
Sim	1.0			
Não	1.76	1.14 – 2.73	0.009	0.010
Relato de imunodeficiência no presente				
Não	1.0			
Sim	13.55	3.53 – 61.19	26.31	<0.001
Relato de imunodeficiência no passado				
Não	1.0			
Sim	11.02	2.10 – 77.26	13.87	<0.001
Frequerente creche				
Sim	1.0			
Não	0.92	0.39 – 2.19	0.04	0.830
Nascer em Salvador				
Sim	1.0			
Não	1.74	1.06 – 2.87	4.06	0.030
Residir em outro município				
Não	1.0			
Sim	1.33	0.64 – 2.73	0.68	0.410

TABELA 3: Resultado final da análise multivariada pela regressão logística não condicional. Salvador, Bahia, 2005.

Variável	OR	95% IC	p-valor
Relato de doença alérgica no passado			
Não	1.0		
Sim	1.48	0.86-2.54	0.150
Relato de sarampo no passado			
Sim	1.0		
Não	1.93	1.22-3.06	0.005
Relato de imunodeficiência no presente			
Não	1.0		
Sim	7.27	1.47-35.88	0.020
Relato de imunodeficiência no passado			
Não	1.0		
Sim	3.01	0.41-22.16	0.280
Nascer em Salvador			
Sim	1.0		
Não	2.10	1.24-3.54	0.006

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cutts FT e Markowitz LE. Successes and failure in measles control. *J. Infect. Dis.* 1994;170 (suppl) s: 32-41.
2. Feachem RG e Koblinsky MA. Interventions for the control of diarrhea diseases among young children: measles immunization. *Bull. World Health Organ.* 1983; 61:641-652.
3. Koster FT, Curtlin, GC, Aziz KMA and Azizul H. Synergistic impact of measles and diarrhoea on nutrition and mortality in Bangladesh. *Bull. World Health Organ.* 1981; 59 (6): 901-908.
4. Domingues CMA, Pereira MCCQ, Santos ED, Siqueira MM, Ganter B. Evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. *Informe Epidemiológico do SUS* 1997; v(1) 8-19.
5. Duclos P, Redd SC, Varughese P and Hersh BS. Measles in adult in Canada and the United States: implications for measles elimination and eradication. *Int J Epidemiol* 1999; 28:141-146.
6. Fine P and Clarkson JA. Measles in England and Wales – II: The impact of the Measles Vaccination Programme on the distribution os immunity in the population. *Int J Epidemiol* 1982; Vol 1 nº 1:15-25.
7. Camargo MCC, Moraes JC, Souza VAUF *et al.* Predictors related to the occurrence of a measles epidemic in the city of São Paulo in 1997. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2000; 6: 359-365.
8. Pannuti CS, Moraes JC, Souza VAUF, Camargo MCC, Hidalgo NTR *et al.* Measles antibody prevalence after mass immunization in São Paulo, Brazil. *Bull of the World Health Organization* 1991; 69 (5): 557-560.
9. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Base de Informações Municipais. Malha Municipal Digital, 1997.
10. Teixeira MG, Barreto ML, Costa MCN, Strina A, Martins Júnior D, Prado M. Sentinel areas: a monitoring strategy in public health. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(5): 1189-95.
11. Barreto ML, Strina A, Prado M *et al.* Saneamento Básico: Impacto epidemiológico do Programa Bahia Azul. *Análise e Dados* 1997; 7: 24-38.
12. Cochran W.G. *Sampling Techniques*. 3 ed. New York: John Wills & Sons, 1977, 428p.
13. Godoy I and Meira DA. Soroprevalência de anticorpos contra o sarampo de uma determinada população infantil de Botucatu, SP. *Rev da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2000; 33(3): 259-264.

14. Hoshino-Shimizu S, Vaz-de-Lima LRA, Oliveira MI, Pereira CA, Moura A, Mendonça RZ. Measles serodiagnosis: production and evaluation of the IgM-Meales Elisa reagent. **Braz J Microbiology** 2001; V.32 n. 1. 70-75.
15. Hummel K et al. Baccilovirus expression of the nucleoprotein gene of measles virus and utility of the recombinant protein in diagnostic enzyme immunoassays. **J. Clin. Microbiol** 1992; 30: 2874-80.
16. Maldonado, Y.A., E.C. Lawrence, R. DeHovitz, H. Hartzell, and P. Albrecht. Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity. **Pediatrics**, 1995, 96:447-450.
17. Black FL, Berman LL *et al.* Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination. **Bull. World Health Organization** 1984; 62 (2): 315-19.
18. Markowitz LE, Albrecht R, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF, Powell C, Patriarca PA, and Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. Changing levels measles antibody titers in women and children in the United States; impact on response to vaccination. **Pediatrics** 1996; 97:53-58.
19. Black FL. The role of herd immunity in control of measles. **The Yale J of Biol and Med** 1982; 55: 351-360.
20. Robert Y, Robert TP, André Y, Chantal K, Kader K, Déogratias N, Robert K, Bradley SH, K LC and Peter S. Migration as a risk factor for measles after a mass vaccination campaign, Burkina Faso, 2002. **International Journal of Epidemiology** 2005; 34:556–564.
21. Bricks LF. Indicação de vacinas e imunoglobulinas em indivíduos que apresentam comprometimento da imunidade. **Rev. Saúde Pública** 1998; 32 (3): 281-94.
22. Nogueira C *et al.* Avaliação do Sistema de Vigilância Epidemiológica do Sarampo nos Estados de São Paulo e Bahia. **Informe Epidemiológico do SUS**. Ano VII – nº1. Brasília, 1998.
23. Black FL *et al.* Geographic Variation in Infant Loss of Maternal Measles Antibody and in Prevalence of Rubella Antibody. **Am. J. Epidemiol** 1986; 124: 442 – 52.
24. Black FL. Measles Active and Passive Immunity in a Worldwide Perspective. **Progress in Medical Virology**, 1989; Editor J.L. Melnick, Huston, Tex. VII, 210p.
25. Yaméogo KR, Perry RT, Yaméogo A, Kambiré C, Kondé MK, Nshimirimana D, Kezaala R, Hersh BS, Cairns KL and Strebel P. Migration as a risk factor for measles after a mass vaccination campaign, Burkina Faso, 2002†. **International Journal of pidemiology**, 2005; 34:556–564.
26. Barata RCB and Leal MC. A distribuição etária do sarampo e a vacinação: alguns dados do município do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, 1985; 1(1): 50-57.

27. Lima RC, Victora C, Menezes AMB e Barros F. Do Risk factors for childhood infections and malnutrition protect against asthma? A study of Brazilian male adolescents. ***Am J of Public Health***,2003; 11: 1858-1864.
28. Mutius EV. Progression of allergy and asthma trough childhood to adolescence. Issues in Adolescent Asthma: ***Symposium of the European Congress of Allergy and Clinical Immunology***. Madrid, Espanha 25 de Junho de 1995.
29. Penélope HD. Active Immunization in the United State: Developments over the Past Decade. ***Clinical Microbiology Reviews***, 2001;14 :872-908.
30. Camacho LAB, Freire MS, Yamamura AMY, Leal ML and Mann G. Estudo de soroconversão com formulações da vacina Biken CAM-70 contra o sarampo. ***Rev. Saúde Pública***, 2000; 34(4): 358-66.
31. Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Mudança de idade para primovacinação contra o sarampo. ***Nota Técnica***, Brasília, DF; 2002.



ARTIGO 3:

"Sarampo: epidemiologia, estratégias e metas de prevenção".

Alcina Marta Andrade⁴
Maria da Glória Teixeira²

¹Secretaria de Saúde do Estado da Bahia,
CAS, Avenida ACM, s/n, Iguatemi, Salvador - Bahia

²Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva,
Rua Augusto Vianna s/n, 2º. Andar, Campus do Canela, Salvador-Bahia, 40110-040, Brasil.

Resumo

O sarampo é uma das infecções humanas mais contagiosas. Antes da introdução da vacina, praticamente todas as pessoas expostas adquiriam esta doença. Inquéritos sorológicos realizados em vários países demonstraram que aproximadamente 100% das pessoas já haviam sido atingidas antes de alcançarem a idade adulta. Até a década de oitenta, foi considerada uma das doenças infecciosas da infância de maior incidência no mundo, com aproximadamente 130 milhões de casos anuais e 3 milhões de óbitos. Atualmente, estima-se que a doença ainda seja responsável por cerca de 780.000 mortes por ano, resultando em elevado custo social e econômico para os países mais pobres com elevada prevalência de desnutrição, aglomeração e baixas coberturas vacinais. Vários países no mundo assumiram o compromisso de eliminar a doença e, vêm intensificando as atividades de vacinação, vigilância epidemiológica e o apoio laboratorial. Entretanto, apesar dos esforços e de alguns países conseguirem ficar longos períodos sem registro de casos, o vírus volta a circular na vigência de um caso importado. A imunidade ativa, através de vacina, é a mais indicada e que realmente vem sendo utilizada como forma de prevenção do sarampo. Mesmo com instrumento de prevenção tão potente como a vacina de vírus vivo atenuado de última geração, tem-se enfrentado dificuldades para o controle ou eliminação da doença, mesmo em situações de coberturas vacinais iguais ou maiores que 95%. Estas dificuldades estão relacionadas com as falhas primárias e secundárias da vacinação, como também pelo avanço da epidemia de aids em várias partes do mundo, particularmente na África que compromete a capacidade soroconversão dos indivíduos, fazendo com que estes permaneçam susceptíveis. A condução de vacinação massiva tem se constituído em um grande avanço no controle do sarampo, contudo, a condução destas estratégias com vistas à eliminação da circulação do vírus tem se defrontado com problemas mais complexos que os previstos. A manutenção de bolsões de susceptíveis e de indivíduos não imunizados distribuídos aleatoriamente na população, aliados à influência dos complexos, intensos e rápidos processos migratórios internos e externos inerentes a uma sociedade globalizada limitam consideravelmente a efetividade da proposta de eliminação deste vírus no mundo. Assim, a erradicação global do sarampo poderia ser considerada do ponto de vista técnico científico, teoricamente factível, porém de elevado custo financeiro e operacional e de difícil sustentação. Deste modo, tem-se a necessidade de se estabelecer discussão do ponto de vista do custo-benefício para a Saúde Pública mundial.

Palavras Chaves: sarampo; imunidade; epidemiologia; prevenção.

ABSTRACT

Measles is one of the most contagious human infections. Before a vaccine was available, practically all exposed individuals acquired this disease. Serological surveys carried out in several countries showed that approximately 100% of individuals had already been contaminated before reaching adulthood. Until the eighties, it was considered one of the most prevalent childhood infectious diseases globally, with approximately 130 million cases per year and 3 million deaths. It is currently estimated that the disease is still responsible for approximately 780,000 deaths per year, resulting in high social and economic costs for poorer countries in which there is a high prevalence of malnutrition, agglomeration and low vaccine coverage. Several countries have undertaken the challenge of eliminating the disease and have intensified vaccination programs, epidemiological surveillance and laboratorial support. However, despite these efforts and the fact that in some countries no cases of measles have been registered for long periods of time, recurrence of virus circulation may occur due to an imported case. Active immunity by vaccination is the most recommended and most commonly used form of prevention. Despite the availability of a prevention tool as potent as the last generation vaccine of attenuated live virus, it has still proven difficult to control or eliminate the disease, even in situations in which vaccine coverage is $\geq 95\%$. Difficulties include primary and secondary vaccination failures, as well as the advance of AIDS epidemics in several areas of the world, particularly in Africa, which affects the seroconversion of individuals and renders them susceptible. Mass vaccination has resulted in a great advance in measles control; however, strategies such as these, whose objective is to eliminate circulation of the virus, have faced more complex problems than anticipated. The maintenance of large groups of susceptible individuals and individuals who have not been immunized and who are randomly distributed throughout the population, together with the influence of the complex, intense and rapid internal and external migratory processes that are inherent to a globalized society, considerably limit the effectiveness of the proposal of eliminating this virus in the world. Therefore, global eradication of measles may be considered theoretically feasible from the technical and scientific point of view; however, financial and operational costs are very high and sustainability is difficult. Therefore, this issue should be discussed from a cost-benefit analysis viewpoint with respect to global public health.

Key words: measles, immunity, epidemiology, prevention.

1. O homem e as doenças infecciosas

O convívio do homem com as doenças infecciosas é tão antigo quanto à história da própria humanidade. Há evidências de que os agentes infecciosos circulam entre os seres humanos, desde que estes começaram a viver em grupos e se estabeleceram condições favoráveis tanto para a transmissão, quanto para manutenção dos agentes entre as populações humanas. Posteriormente, a expansão das antigas civilizações para territórios novos e mundos desconhecidos favoreceu à disseminação espacial dos agentes infecciosos ^{1, 2, 3}.

À medida que novas rotas comerciais eram descobertas, populações susceptíveis tinham contato com novos agentes e epidemias devastadoras se instalavam. A peste bubônica, juntamente com a cólera, o tifo, a sífilis e a influenza, marcaram o passado da humanidade e compuseram os dramas da vida de todas as sociedades. A varíola foi, por mais de três mil anos, um dos maiores flagelos da humanidade, espalhando-se através do mundo e causando medo em todas as populações em que se fazia presente. No Brasil, esta doença chegou a representar 10% das mortes por todas as causas. Estima-se que as epidemias causadas por agentes infecciosos no mundo, podem ter provocado mais mortes do que todas as guerras, e o impacto por elas provocado, muitas vezes, mudou o curso da história. Alguns relatos de epidemias são históricos como a peste de Atenas (428 a.C.), que além de atingir Péricles dizimou parte considerável da população desta cidade. A peste de Siracusa (396 a.C.) e a peste de Cós atingiram todos os médicos que morreram na tentativa de conter a epidemia ^{3, 4, 5}.

Na história, antiga “pestilento” era qualquer fenômeno que ocasionava um mal às pessoas e, peste era o nome geral dado às epidemias, independente do tipo de infecção envolvida. Muitas dessas pestes, provavelmente, eram causadas pela varíola, diarreias, catapora, gripe, sarampo e outras doenças, ou até mesmo por algum agente infeccioso

extinto ou que tenha sofrido alguma mutação, ao longo de centenas de anos não mais causando doença no homem ^{3,4}.

O vírus do sarampo foi responsável por epidemias que dizimaram populações inteiras. Antigamente chamado de *Morbilli*, diminutivo de *Morbus*, esta doença foi por muito tempo confundida com escarlatina e varíola. Segundo Christie foi Sydenham no século XVII quem a distinguiu da escarlatina e estabeleceu o diagnóstico clínico diferencial com a varíola ^{5, 6, 7}.

Em países da Europa epidemias devastadoras de sarampo, com elevados coeficientes de mortalidade, foram descritas com frequência nos séculos XVII, XVIII e XIX. As anotações de Peter Panum, médico dinamarquês, sobre o surto das Ilhas Faroe em 1846, um dos mais antigos relatos sobre esta doença que se tem conhecimento, demonstram que o vírus ficou ausente desta Ilhas por 65 anos, pois a última epidemia no arquipélago tinha acontecido em 1781, só voltando a atingi-la em meados do século XIX. Nesta época, 6.100 dos 7.846 habitantes da ilha adoeceram por sarampo e suas complicações, com coeficiente de incidência de 775/1.000 habitantes e 170 óbitos. Uma outra grande epidemia atingiu a Ilha em 1875. Segundo Panun, a gravidade da doença foi maior em comunidades que ficaram um longo tempo sem ocorrência de casos como aconteceu nas Ilhas Faroe, Hudson`s Bay Indians, Eskimos in Greenland e algumas ilhas do pacífico ^{3, 8}.

Em suas conclusões apresentadas antes da comprovação da teoria do contágio, no seu clássico "*Observations made during the Epidemic of Measles on the Faroe Islands in the year 1846*", o autor já chamava atenção para o fato de que apesar de o sarampo ser considerado uma doença familiar e muitas vezes trivial, complicações graves aconteciam e a sua contagiosidade natural era motivo de preocupação. Estas observações já demonstravam evidências corretas sobre o comportamento da doença, que vieram a se confirmar com o decorrer do tempo e de várias epidemias, contribuindo

de forma inquestionável para o conhecimento científico. Este autor teve a rara oportunidade de descrever evento deste tipo em uma comunidade isolada, sendo possível observar um “laboratório humano”, que permitiu inclusive identificar quais as faixas etárias mais atingidas e as de maior letalidade. Ademais, também alertou para a capacidade imunogênica do vírus, pois observou que os mais velhos com relato da doença no passado permaneciam imunes, enquanto todos os demais eram acometidos pelo sarampo (Tabela 1)^{8, 9, 10}.

Tabela 1 - Estimativas de população, número de casos, óbitos e % casos fatais por idade, Ilhas Faroe, 1846.

Idade	População	Nº de casos	Nº de óbitos	Letalidade
< 1 ano	198	154	44	28,6
1 – 9 anos	1.440	1.117	03	0,3
10-19 anos	1.252	1.183	02	0,2
20-29 anos	1.470	1.140	04	0,3
30-39 anos	842	653	10	1,5
40-49 anos	791	613	19	3,1
50-59 anos	729	565	27	4,8
60-69 anos	480	372	27	7,3
70-79 anos	272	211	19	9,0
> 80 anos	118	92	15	16,3
Total	7.864	6.100	170	2,8

Fonte: Referência 8

Com o passar dos séculos, muitos autores contribuíram para ampliar o conhecimento sobre a doença, sendo um bom modelo para estudos epidemiológicos de difusão espacial¹¹ por sua contagiosidade, alta incidência, distribuição mundial e de fácil diagnóstico clínico, praticamente sem ocorrência de infecções inaparentes, o que facilita o seu reconhecimento e registro pelos serviços de saúde.

Só a partir do final do século XX (década de oitenta), foi observada uma queda acentuada da mortalidade por esta virose na Europa e nos Estados Unidos, sem, contudo haver alterações concomitantes nos coeficientes de morbidade. Tal comportamento foi associado, inicialmente, aos progressos na área social, que proporcionou melhorias nas condições de vida e conseqüente queda das taxas de desnutrição infantil e, só posteriormente, ao advento da quimioterapia, que possibilitou o tratamento das complicações bacterianas secundárias.

2. Considerações gerais sobre a doença

Em 1911, Goldberger e Anderson estabeleceram a etiologia viral do sarampo, mas somente em 1954, através das pesquisas de Enders e Peebles, foi possível o isolamento e a propagação do vírus selvagem em culturas de células renais humana e de macacos. Esta descoberta permitiu o desenvolvimento de várias técnicas laboratoriais necessárias para o estudo epidemiológico e imunológico da virose ^{10, 12}.

De acordo com a classificação geral dos vírus, o do sarampo possui RNA de filamento único, envelopado e esférico, pertencente à família paramyxoviridae e ao gênero *Morbillivirus*, assim como os da cinomose e peste bovina. O virion é composto de seis proteínas estruturais, três das quais formam o envelope viral e três o núcleo ribonucleoprotéico de onde se originam curtas projeções e um nucleocapsídeo interno contendo RNA. São grosseiramente esféricos, com diâmetro variando entre 120 a 170nm e apresentam apenas uma variação antigênica conhecida. No envelope do virion encontram-se antígenos responsáveis pela especificidade sorológica, contra os quais são produzidos anticorpos neutralizantes, inibidores da hemaglutinação, hemolisinas e fixadores de complemento ^{13, 14, 15, 16}.

Este agente tem como único hospedeiro o homem, possui apenas um sorotipo e pode, conseqüentemente, ser prevenido com uma única dose de vacina monovalente. Não existe imunidade regionalmente distinta, o que não parece ser devido à sua estabilidade genética espacial, mas sim à adaptação a um nicho ecológico profundo, onde é pouco vantajosa para a espécie qualquer variação de cepas, como se verifica com outros vírus, como o da Influenza. Esse nicho parece ser definido pelo uso de um receptor único, espécie-específico, de células hospedeiras, que cria um mecanismo capaz de torná-lo extraordinariamente infeccioso. O homem, além disso, não está sujeito à infecção com nenhum outro vírus relacionado¹⁷. Entretanto, a análise seqüencial do genoma do vírus do sarampo tem revelado a existência de linhagens distintas dos vírus circulantes. O seqüenciamento do gene que codifica as proteínas hemaglutinina e matrizes permite agrupá-lo em oito classes, designadas de A a H e pelo menos 20 genotipos, alguns dos quais atualmente estão extintos ou inativos. Embora a maioria desses genotipos esteja amplamente distribuída no mundo, alguns são localizados em regiões específicas, e estas informações são da maior importância para a epidemiologia, pois possibilitam estabelecer se o vírus circulante é endêmico ou de recente introdução, bem como sua procedência^{17, 18, 19}.

Assim, a coleta de dados sobre os genotipos do vírus a cada surto tem sido preconizada, inclusive a criação de bancos de cepas, principalmente para as áreas sem circulação viral, pois auxilia a rastrear e entender a origem do surto, elemento importante para a orientação das medidas de vigilância e controle da doença²⁰.

Os aspectos clínicos da doença são amplamente conhecidos, após um período de incubação que geralmente dura de 10 a 12 dias, o sarampo manifesta-se inicialmente com febre (moderada e alta) e sintomas catarrais, como: conjuntivite, coriza, tosse, bronquite e diarreia. Esta fase corresponde ao período prodrômico ou catarral com duração média de 3 a 4 dias. O período exantemático vem a seguir, apresentando o sinal

clássico da doença: erupção sarampenta ou morbiliforme, caracterizada por pequenas manchas róseas e papulosas. A evolução do exantema é céfalocaudal, eclodindo durante três dias para depois desaparecer em torno de uma semana, com descamação furfurácea. O sinal de Koplik, enantema considerado patognomônico da virose, aparece no final do período catarral, permanecendo até o segundo dia do período exantemático. A partir do terceiro ou quarto dia do exantema, a febre e as manifestações catarrais desaparecem rapidamente e o paciente evolui para a convalescença. A persistência da febre, ou seu reaparecimento sugerem complicações bacterianas, sendo as mais freqüentes a otite média e a pneumonia ^{5, 6 21}.

Uma grande variedade de complicações pode acompanhar o sarampo, seja decorrente do próprio vírus, de infecções secundárias ou por outras causas, destacando-se a pneumonia e as diarreias, que são as principais causas de óbito por esta patologia. Outras complicações como bronquite, “crupe”, encefalite, úlcera de córnea e exacerbação da desnutrição protéico-calórica, podem ter conseqüências sérias, entre elas o retardo no desenvolvimento físico e psíquico e cegueira. Vários fatores predis põem à ocorrência das mesmas, tais como: desnutrição, promiscuidade, parasitoses, baixa idade dos acometidos e a desinformação da população. Conseqüentemente, sua freqüência pode variar em função do nível socioeconômico de cada país ^{5, 22}.

As raras complicações do sarampo no Sistema Nervoso Central - SNC evidenciam a complexidade das interações imunológicas entre o hospedeiro humano e o vírus, e são de três tipos: encefalite aguda pós-infecção pelo vírus do sarampo (EAPS), encefalite por inclusão corporal do sarampo (EICS), e panencefalite esclerosante subaguda (PEES). A PEES, assim como a EICS, são formas de doença raras e invariavelmente fatais e estão relacionadas à persistência do vírus do sarampo no SNC. Surgem de 1 a 7 anos após a infecção pelo vírus do sarampo e são caracterizadas por um início insidioso de retardo mental, disfunção motora, convulsões, coma e óbito causado pela persistência de um

vírus alterado do sarampo no cérebro. Os pacientes com estas complicações particulares usualmente têm uma alta titulação de anticorpos contra todas as proteínas do vírus do sarampo, exceto a proteína matriz, e apesar desses altos títulos eles não eliminam o vírus. Em países em desenvolvimento as estimativas de incidência destes agravos estão entre dois a 56 por milhão em indivíduos menores de 20 anos de idade. Áreas de alta incidência e com agrupamento de casos têm sido registradas, tais como Papua Nova Guiné, sul da Índia, Romênia, sul da África e Turquia. A disseminação ampla da vacinação com conseqüente redução da incidência da doença tem tornado a PEES uma doença extremamente rara em várias partes do mundo ^{23, 24, 25, 26, 27}.

A infecção pelo vírus do sarampo envolve respostas humorais, celulares e mucosas. A imunidade celular é necessária para a recuperação do indivíduo acometido e a humoral está associada com a proteção contra infecção ou reinfecção. Observe-se que a infecção pelo vírus do sarampo em pacientes com hipogamaglobulinemia pode ter expressão clínica diferente da habitual e se caracteriza pela ausência de exantema. Mas, geralmente, cursa com pneumonia grave, encefalite e altas taxas de mortalidade ^{28, 29}.

A imunidade após o sarampo natural é usualmente por toda a vida e produz proteção duradoura mesmo que não haja re-exposição, a memória imunológica permanece, pois há indução contínua de anticorpos e circulação de células T específicas contra o vírus do sarampo. Já os anticorpos induzidos pela vacinação atingem uma concentração menor e não persistem tanto quanto a imunidade após a infecção natural. Nestes casos, a re-exposição ao vírus selvagem ou vacinal estimula a memória celular para produzir respostas específicas contra o sarampo, nas quais os anticorpos IgG sobem rapidamente e atingem o pico em cerca de 12 dias após a re-exposição ^{30, 31, 32}. Assim, inicialmente a IgM e a IgG aparecem simultaneamente e em títulos comparáveis, porém os títulos de IgM decrescem e em torno de 60 dias não são mais detectáveis, já o IgG pode ser detectado após muitos anos da infecção ¹⁰.

Em relação aos testes de laboratório para confirmação diagnóstica, o mais usado para detectar anticorpos era o de Inibição da Homaglutinação (HI). Este teste requer pequena quantidade de soro, sendo relativamente barato. Entretanto, é menos sensível que o teste de neutralização de placa e o ensaio imunoenzimético (ELISA). Este último vem sendo utilizado há alguns anos, por ter elevada sensibilidade e especificidade, pela sua praticidade e ampla distribuição comercial. O ELISA pode ser usado tanto para detecção de anticorpos IgM quanto IgG ³³.

3. Aspectos relevantes da epidemiologia do sarampo

O sarampo é uma das infecções humanas mais contagiosas. Antes da introdução da vacina, praticamente todas as pessoas expostas adquiriam esta doença. Inquéritos sorológicos realizados em vários países demonstraram que aproximadamente 100% das pessoas já haviam sido atingidas antes de alcançar a idade adulta. Hope Simpson, ao comparar a infecciosidade do sarampo, caxumba e varicela, conclui que o primeiro é o mais contagioso em comunidade domiciliar ³⁴. Esta elevada infecciosidade é um dos principais determinantes das suas características epidemiológicas, pois sua taxa de ataque secundário é de aproximadamente 80% e a densidade demográfica influencia no número de pessoas infectadas a partir do caso índice. Em populações agrupadas em áreas urbanas a possibilidade de contatos é maior.

Deste modo, em populações susceptíveis o sarampo se comporta sempre de forma epidêmica. Os períodos interepidêmicos são curtos, durando de dois a três anos no máximo, em função da reposição de estoque de susceptíveis decorrentes das coortes de nascimento e dos movimentos migratórios. As epidemias, em geral, duram de três a quatro meses, mas em grandes populações urbanas, novos casos continuam acontecendo mesmo nos períodos em que o ciclo epidêmico está no seu mais baixo nível,

configurando o perfil de persistência endêmica da doença, padrão este também ligado ao elevado poder infeccioso do agente ^{10, 20, 21}.

O comportamento epidêmico e cíclico da doença a torna um modelo ideal para o estudo de difusão e de modelos matemáticos de predição que vêm sendo desenvolvidos por epidemiologistas, geógrafos e matemáticos. Estes estudos permitiram o avanço do entendimento do processo e padrões de transmissão do sarampo e de outras doenças infecciosas. Por exemplo, as investigações conduzidas por Cliff et al¹¹ na Islândia sobre o processo de disseminação de 16 epidemias ocorridas no curso de um século, permitiram estabelecer os três padrões de difusão das doenças infecciosas, quais sejam, expansão, relocação e a combinação entre os dois, sendo que o sarampo se enquadra neste último. A maior área de aplicação destes modelos tem sido no desenvolvimento de estratégias de vacinação em massa e na vigilância epidemiológica de várias doenças imunopreveníveis na perspectiva de controle, eliminação ou erradicação da circulação destes agentes ^{21, 35, 36, 37}.

O sarampo raramente é observado em lactentes menores de seis meses, em decorrência da presença de anticorpos séricos do tipo IgG recebidos da mãe por via transplacentária, no último trimestre da gravidez. A idade em que as crianças perdem os níveis protetores de anticorpos maternos revelou-se um problema central para a adoção de medidas efetivas de controle através da vacinação.

Nos países em desenvolvimento, a mortalidade e o envolvimento multi-sistêmico são mais elevados em lactentes com menos de 9 meses que são muito jovens para terem sido vacinados contra a doença. Estes lactentes são mais vulneráveis a se tornarem casos secundários da doença dentro de um domicílio, pois os casos índices em geral são de origem comunitária. Peter Aaby encontrou maior letalidade entre os lactentes que adquiriram a infecção no domicílio, aventando a possibilidade de ser devido à intensidade

da exposição ³⁸ ao agente. A infecção pelo HIV-1 na criança ou na mãe, e a alta densidade populacional estão associadas com uma proporção maior de casos nesta faixa etária ^{39, 40, 41}.

Após o primeiro ano de vida, todos os indivíduos parecem ser igualmente susceptíveis à infecção, sendo que o período no qual a maioria das pessoas entra em contato com o vírus, depende mais dos hábitos humanos do que da natureza do agente ¹⁰. Antes da implantação de estratégias de vacinação em massa, a grande maioria dos casos ocorria na infância. Contudo, o sarampo passa a incidir em faixas etárias mais elevadas, adolescentes e adultos jovens, como um fenômeno de deslocamento de faixa etária, em geral onde há aumento da cobertura vacinal de 0 a 5 anos. Isto vem ocorrendo em países da Europa, nos EUA, no Canadá e, mais recentemente, também no Brasil ^{42, 43, 44, 45}.

4. Morbidade e Mortalidade por sarampo

Até a década de oitenta era uma das doenças infecciosas da infância de maior incidência no mundo, com aproximadamente 130 milhões de casos anuais e 3 milhões de óbitos, segundo a Organização Mundial de Saúde - OMS. Atualmente, estima-se que a doença ainda seja responsável por cerca de 780.000 mortes por ano, resultando em elevado custo social e econômico para os países mais pobres, onde a prevalência de desnutrição é alta, populações são aglomeradas e as coberturas vacinais são baixas. A situação mais grave é encontrada no Continente Africano, que em 2000 foi responsável por mais de 60% dos óbitos por esta virose, seguido do Sudeste da Ásia e Mediterrâneo Oriental. Neste período, a mortalidade mundial por sarampo já se encontrava reduzida em 87% por força da ampla utilização da vacina, cuja cobertura global alcançou 80%,

contudo, ainda se mantinha como quinta causa de mortes entre as crianças menores de 5 anos, perdendo apenas para as afecções perinatais, infecções respiratórias, doenças diarréicas e a malária ^{46, 47, 48, 49, 50}.

Em países desenvolvidos, como nos EEUU e Canadá, onde a cobertura vacinal esta acima de 95% a doença apresenta baixa incidência. Entretanto, o Japão enfrentou uma epidemia em 2001, quando foram estimados aproximadamente 100.000 casos de sarampo com 50 mortes ⁵¹.

Na região das Américas como um todo, a última epidemia grave registrada ocorreu em 1990 com confirmação de 250.000 casos de sarampo. Entre 1990 e 1996, houve grande redução (em torno de 99%) das notificações, quando um surto, que teve início no Brasil, se expandiu para várias cidades deste país e também para a Argentina e Bolívia. Assim, foi reestabelecida com alguma intensidade a circulação do vírus do sarampo na região, entre os anos de 1997 a 1999. Em 2000, a situação encontrava-se sob controle, pois não houve mais registro de casos de sarampo nos países da América Central e Cuba, assim como na maioria dos países do Caribe. Naquele ano foram notificados 1.148 casos de sarampo na região das Américas, a doença afetou 30 (<1%) municípios dentre os 12.000 existentes. Mesmo os países que apresentaram casos importados como o Canadá (194 casos), os Estados Unidos (71 casos), o Peru (1 caso) e a Costa Rica (1 caso) conseguiram impedir a circulação viral e manter a doença com baixa ocorrência ⁵². Em 2005, a transmissão autóctone do vírus do sarampo ainda não foi confirmada nos países das Américas ⁵³.

Apesar de vários genótipos diferentes do vírus selvagem estarem circulando em todo o mundo, nas Américas apenas o genótipo D6 tem sido identificado, indicando um comportamento endêmico da doença ²⁰.

5. Sarampo no Brasil

As primeiras epidemias documentadas no Brasil ocorreram isoladamente, como em 1954 em uma comunidade indígena do Alto Xingu. O histórico estudo de Puffer e Serrano, realizado no período de 1968-1972, sobre mortalidade infantil nas Américas, possibilitou o conhecimento da real magnitude da virose no Brasil. Nas três cidades escolhidas para a investigação – Recife, Ribeirão Preto e São Paulo – verificou-se que o sarampo foi a principal causa básica de mortes nas crianças de um a quatro anos de idade, estimando-se que era responsável por 26% de todos os óbitos e 50% daqueles devido a doenças infecciosas. O inquérito nacional conduzido por estes pesquisadores evidenciou que no Brasil o sarampo apresentava comportamento similar ao resto do mundo, ou seja, elevada incidência; picos epidêmicos a cada dois ou três anos; elevada letalidade na população infantil, especialmente nos desnutridos ⁵⁴.

A notificação de casos de sarampo no país só teve início a partir de 1968, e os registros apresentavam variações de estado para estado, tanto em relação a cobertura quanto à natureza das fontes de informação ⁵⁵. Segundo algumas estimativas, o número de notificações no Brasil correspondia a menos de 20% dos casos que realmente ocorriam. Portanto, os dados disponíveis não retratam a magnitude da doença no país, muito embora permitam descrever a sua tendência temporal ⁵⁶.

Na década de setenta, a doença continuava a ocorrer com frequência bastante alta, mesmo com a implantação do Programa Nacional de Imunização - PNI, em 1973, quando o emprego de vacinas contra o Sarampo tornou-se mais sistemático, em virtude das coberturas vacinais não serem satisfatórias. Nesta época, deu-se a instituição no Brasil de um sistema de informação que compunha o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, que tinha como um dos seus objetivos conhecer e acompanhar o comportamento das doenças incluídas na lista de notificação compulsória, dentre as quais

se encontrava o sarampo ^{55, 56}. A partir de então, os registros de casos e de cobertura vacinal passaram a ter maior abrangência e periodicidade.

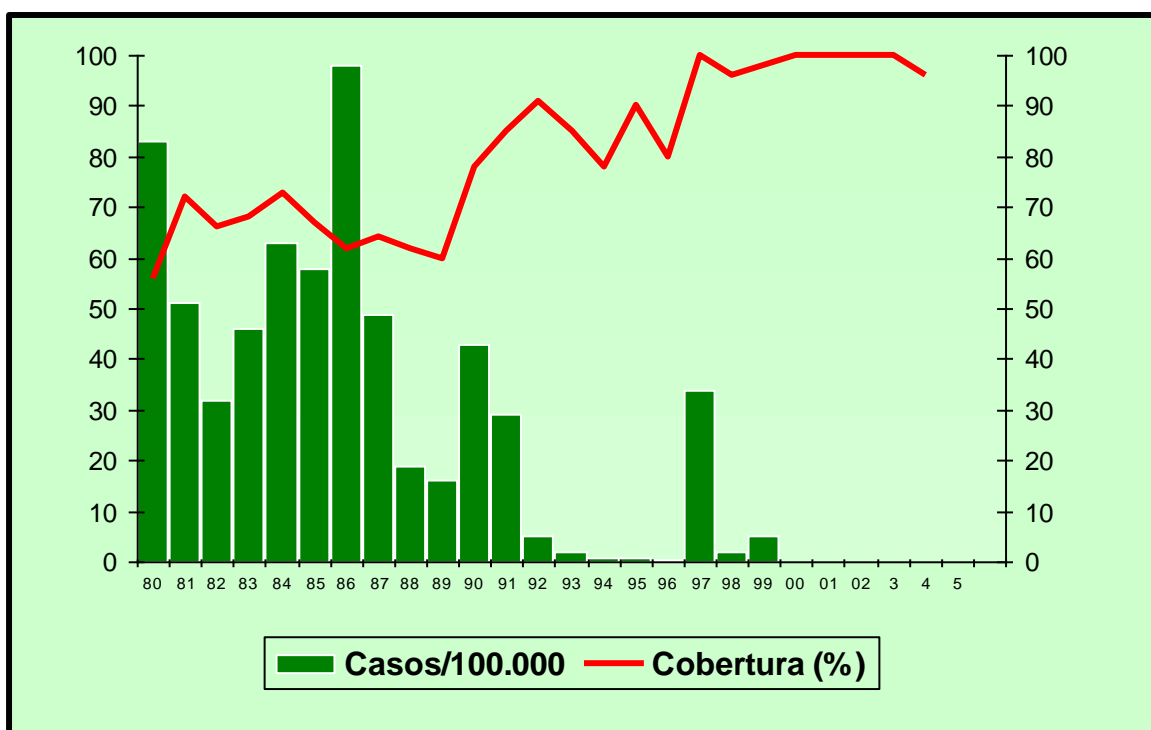
Na década de 80, intensificaram-se os esforços para vacinar os menores de 5 anos, tanto através de campanhas em estados e municípios, quanto através da vacinação de rotina nos serviços de saúde. Todavia, de modo global, as taxas de incidência da doença não se reduziram significativamente.

Assim, observa-se que, entre 1980 a 1991, o padrão de ocorrência da doença, caracterizado por elevações e quedas bruscas de incidência, é aparentemente mantido em todas as regiões, variando apenas quanto aos anos epidêmicos. Nas epidemias dos anos 80, as taxas de incidência da região Sul foram as mais elevadas do país, sendo o maior pico em 1980 e 1981, quando alcançaram 188,7 e 105,0 por 100 mil habitantes, respectivamente (Figura 1). Registram-se, ainda, grandes elevações nos anos de 1983 e 1984 (77,5 e 101,2 por 100 mil habitantes) e 1986 e 1987 (112,1 e 96,9 por 100 mil habitantes) ⁵⁶.

Em 1986, na região Centro-Oeste, ocorreu um pico epidêmico com taxa de incidência de 116,3 por 100 mil habitantes, mas a maior magnitude foi alcançada em 1990 (146, 2 por 100 mil habitantes), quando o estado de Goiás e o Distrito Federal apresentaram taxas de incidência superiores a 200 por 100 mil habitantes. No Nordeste, as maiores freqüências foram registradas nos anos de 1985 (116,4 por 100 mil habitantes) e 1986 (117,3 por 100 mil habitantes), destacando-se os estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Sergipe e Bahia. Na Região Norte, a maior epidemia do período foi em 1984 (101,2 por 100 mil habitantes), sendo as maiores incidências registradas nos estados de Rondônia, Acre, Amazonas e Amapá. Ainda em 1986, na região Sudeste, a doença também ocorreu com grande magnitude (77,8 por 100 mil habitantes), e as populações de Minas Gerais e do Espírito Santo foram as que apresentaram os maiores riscos de adoecer. Nessa mesma década, em alguns estados

(São Paulo, em 1987; Paraná, em 1988; e Bahia, em 1989), foram realizadas grandes campanhas de vacinação, cujo impacto se refletiu na redução das taxas de incidência em suas populações, nos anos subseqüentes. Já no período de 1992 a 1996 o declínio da incidência da doença foi brusco, refletindo o impacto do Plano de Eliminação do Sarampo instituído em 1992, centrado inicialmente em uma ampla campanha vacinal, esforços direcionados para manutenção de coberturas homogêneas, próximas a 100%, em todo o território nacional, e na vigilância ativa da doença ^{56, 57}.

Figura 1: Incidência de Sarampo e Cobertura Vacinal em < 1 Ano (até 2001) e de 1 ano a partir de 2002 com a VTV, Brasil, 1980 – 2005*.



FONTE: SVS/ MS
***Dados parciais**

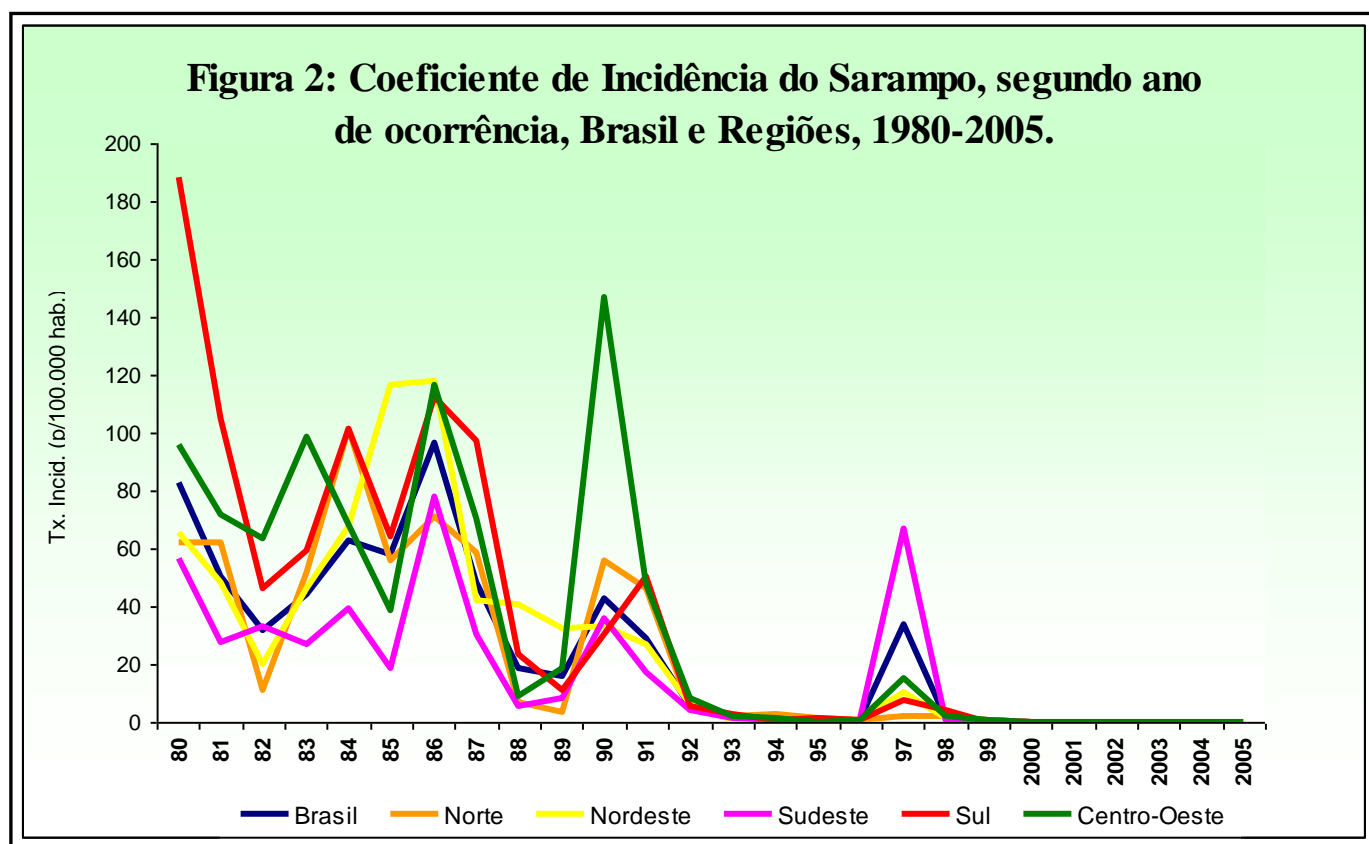
A campanha vacinal em massa alcançou cobertura média para o país de 96%. O impacto dessa estratégia pode ser comprovado através da drástica redução (81,7%) dos níveis de incidência dos casos notificados de Sarampo, quando comparados ao ano anterior. Apesar da significativa imunidade de grupo atingida na faixa etária de 9 meses a 14 anos, as ações de imunização desenvolvidas nos anos subseqüentes não conseguiram homogeneidade para todos os grupos populacionais, o que vem comprometendo o alcance da meta de eliminação. Desse modo, a queda da incidência da doença, após a campanha de 1992, foi contínua até 1996, mas, em 1997, expressivos surtos de Sarampo voltaram a acontecer no país, principalmente em São Paulo, capital, com exportação de casos, inicialmente, para os estados do Ceará e Bahia e, posteriormente, para todas as regiões.

A ocorrência dessa epidemia se deveu ao acúmulo de suscetíveis, já que as coberturas vacinais dos anos anteriores não vinham alcançando a meta estabelecida, nem a homogeneidade requerida. O maior risco de adoecer foi de crianças menores de 1 ano de idade, em virtude da vacina contra Sarampo só ser administrada a partir dos nove meses de vida, quando os anticorpos maternos já não conferem proteção. Em seguida, os indivíduos de 20 a 29 anos foram os mais atingidos e se constituíram, também, no grupo de maior risco. Esse perfil retrata a significativa imunidade do grupo de 1 a 19 anos, que corresponde à população que foi alvo das estratégias de imunização nos anos anteriores. Naquela epidemia, apesar das taxas de incidência não terem atingido os patamares anteriores, essa situação colocou sob risco todos os esforços empenhados para a eliminação/ erradicação da doença. Em 1998, o Governo Brasileiro adotou estratégia de erradicação do Sarampo, junto com outros países membros da Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Em decorrência, tem sido intensificada a vacinação de rotina na rede de serviços de saúde, realizadas novas campanhas de vacinação em massa, escalonadas, em vários estados da federação, e a vigilância epidemiológica ativa

foi reforçada, o que já se refletiu na queda de incidência observada em 1998^{55, 58} (Figura 2).

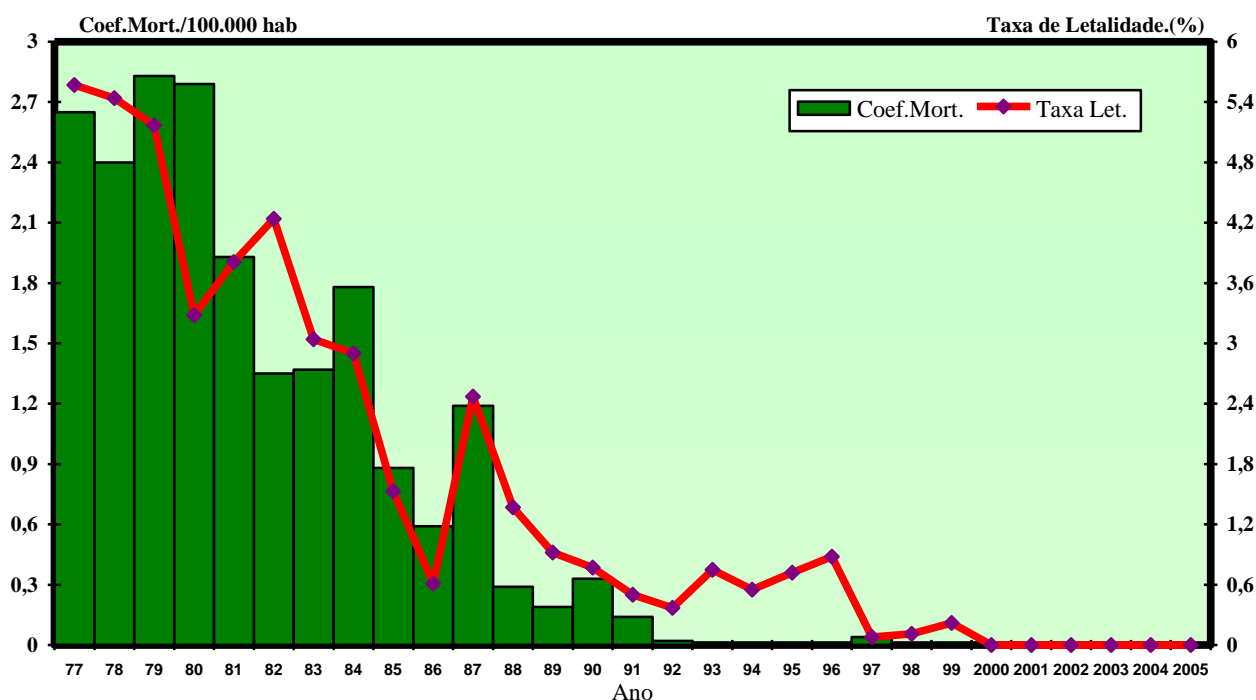
Nos anos seguintes, a incidência de sarampo diminuiu significativamente no território nacional, chegando à ausência de casos confirmados por mais de três anos em alguns estados. O mesmo ocorreu em outros países como Argentina, Bolívia, Colômbia, República Dominicana e Paraguai.

Desde 2000 que a doença foi considerada sob controle, com apenas 36 casos identificados no país e o coeficiente de incidência atingiu valores próximos a zero – 0,02 casos por 100.000 habitantes. A circulação do vírus selvagem foi interrompida desde 2001 e os poucos casos notificados, quatro no período de 2001 a 2004, foram importados dos Continentes Asiático e Europeu.



No período de 1980 a 1990, a mortalidade por sarampo apresenta uma redução geral e gradativa em todo o país. Neste período, o ano com maior registro foi o de 80 com 3.236 óbitos, correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 3,6/100.000 habitantes. Na década de 90, com a instituição do plano de eliminação e a intensificação das medidas de controle da doença, principalmente as de vacinação, houve uma redução drástica na ocorrência de óbitos. Assim, nos anos de 94, 95 e 96 foram registrados apenas sete óbitos em cada um deles. Entretanto, a epidemia de 97 mudou esta situação e neste ano ocorreram 61 óbitos por sarampo. A partir do ano 2000 não se verificou mais registro de morte por esta causa no país. As taxas de letalidade também apresentaram uma acentuada diminuição neste período, visto que, no ano de 1980 era de 3,3% ao passo que em 1999 foi de apenas 0,22%, sendo este o último ano com registro de óbito no país ^{54, 55,} ⁵⁹ (Figura 3).

Figura 3: Distribuição do Coeficiente de Mortalidade do Sarampo e Taxa de Letalidade (%), por ano. Brasil, 1977 a 2005*.



FONTE: SVS/ MS
* Dados parciais

Em 2005, o sarampo voltou a assustar o país despertando um alerta epidemiológico a partir da importação de um caso das Ilhas Maldivas situadas no Oceano Índico, quando duas pessoas se infectaram no território brasileiro a partir do contato com este caso índice. Contudo, a circulação viral não foi restabelecida. Ainda neste ano mais três casos importados já foram identificados sem ocorrência de casos secundários. Assim, o risco de reintrodução viral permanece razão pela qual o sistema de vigilância deve se manter ativo e em alerta e as ações de imunização não podem ser interrompidas.

6 – Prevenção

A indisponibilidade de medicamentos antivirais eficazes contra o vírus do sarampo torna a imunização, passiva ou ativa, a única arma acessível para o controle da doença.

A imunidade passiva pode ser adquirida através do uso de imunoglobulina e isso já tem sido feito há quase 100 anos, inicialmente sob a forma de soro humano e posteriormente com gamaglobulina fracionada, recomendada para indivíduos de alto risco após exposição. A imunoglobulina policlonal teoricamente poderia reduzir a mortalidade devido à septicemia e choque séptico. O custo desta forma de prevenção é elevado e muito menos eficiente que a vacinal, assim essa terapia só é justificada no curso de epidemias com elevada mortalidade em indivíduos hospitalizados com sarampo^{60, 61}.

A imunidade ativa, através de vacina, é a mais indicada e vem sendo amplamente utilizada para a prevenção efetiva do sarampo. Durante séculos muitas tentativas foram feitas para a produção deste imunobiológico, embora resultados promissores só tenham sido alcançados a partir da amostra isolada, por Enders e Peebles, do sangue de um doente em seu primeiro dia de exantema a qual recebeu o nome de Edmonston. Inicialmente, a vacina era de vírus mortos que só conferia proteção temporária, após a

qual, ocasionalmente poderia seguir um estado de hipersensibilidade quando a infecção, tanto pelo vírus selvagem como pelo atenuado, causava um quadro grave de sarampo, sendo retirada do mercado e substituída pelas primeiras vacinas de vírus atenuados, menos reatogênicas ¹⁰. A atenuação foi processada mediante várias passagens por embrião de galinha, o que resultou em diminuição da virulência sem alteração da antigenicidade, o que permitiu a produção das vacinas hoje utilizadas ^{10,12}.

Observa-se que após 1954, quando Enders e Peebles isolaram a linhagem Edmonston surgiram as variantes A e B e, a partir dessas cepas, as linhagens Schwarz e a Moraten, que são as mais usadas no ocidente; a AIK-C do Japão; e as cepas Edmonston-Zagreb da Iugoslávia. Pesquisas paralelas permitiram isolar outras cepas, como: as Leningrado e suas variantes na antiga União Soviética, a cepa Tanabe, que deu origem a CAM-70, de cuja linhagem derivou a cepa da vacina utilizada no Brasil, a Biken CAM-70, que foi licenciada no Brasil na dose de 5.000 CCID₅₀ (50% Tissue Culture Infective Dose), prescrita com base nos testes de campo originais conduzidos no Pará e Pernambuco, em 1984 ^{62,63}.

A duração da imunidade conferida pela vacina de vírus vivos atenuados tem sido testada e vem demonstrando um alto nível de proteção. Além disso, não ocorrem casos em vacinados, mesmo após contato íntimo com doentes e, é rara a ocorrência de eventos adversos graves, a maioria das reações é branda, tais como febre e erupção morbiliforme ^{62, 63, 64}.

Em passado recente a capacidade de resposta imunológica das crianças desnutridas foi motivo de preocupação, entretanto, já está comprovado a independência entre o estado nutricional e a capacidade de soroconversão contra o sarampo. Atualmente, com a expansão da epidemia de Aids, existe uma grande preocupação em conhecer qual o impacto causado pela epidemia na imunidade de grupo.

Estudo realizado na África Sub-Saariana, onde se encontram 64% das 40 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, demonstrou que há um maior acúmulo de susceptíveis entre as crianças portadoras do vírus, mas, este fato não pode ser entendido de forma isolada já que outros mecanismos – sociais, biológicos ou comportamentais – interferem nos resultados desta associação em áreas em que existe circulação intensa dos dois vírus. Fato já conhecido é que a infecção pelo HIV, mesmo na ausência de Aids, é responsável por altas taxas de falhas primárias e secundárias à vacinação, resultando em baixa efetividade da vacina. Portanto, esses grupos tanto quanto os indivíduos com outros tipos de imunodeficiência necessitam de atenção especial nas estratégias de vacinação ²⁰, ⁶⁵.

Os indivíduos vacinados excretam pouco ou nenhum vírus e a difusão secundária para contatos não é um mecanismo que interfere na cobertura vacinal, por não ter a capacidade de imunizar outros indivíduos, como ocorre com a vacina contra poliomielite.

Considera-se que a vacina apresenta uma eficácia entre 85-95%, quando aplicada de forma adequada e na ausência de anticorpos maternos ¹⁰. Contudo, o número de doses e a idade ideal para a vacinação são aspectos que têm gerado controvérsias, pois as indicações têm variado em função da situação epidemiológica da doença de cada área geográfica. Em regiões onde a circulação do vírus selvagem é intensa e há probabilidade de que as crianças, em tenra idade, entrem em contato com o vírus, indica-se a aplicação da vacina aos nove meses, apesar da possibilidade de não se conseguir imunizar proporção elevada de vacinados por interferência de anticorpos maternos. Ao se adotar este esquema, uma segunda dose deve ser administrada após os 12 meses de idade, o que acarreta dificuldades operacionais. Em países em que não existe a circulação do vírus selvagem a administração da vacina está mais indicada aos 12 meses, quando sua eficácia se aproxima dos 100% ^{51, 66}.

Entretanto, a aplicação da vacina em dose única mesmo após os doze meses de vida não tem sido eficiente para evitar a ocorrência de surtos, mesmo em áreas com cobertura vacinal próxima a 100%, já que pequena proporção de crianças que apresentam falhas primárias à vacinação são somadas à coorte de nascimentos o que produz um acúmulo de susceptíveis que vai favorecer a circulação do vírus, como já ocorrido no Canadá, EUA, Coréia, Sri Lanka e também no Brasil ^{41, 42, 51}.

Deste modo, o calendário vacinal de cada área deve considerar o momento de queda de anticorpos maternos circulantes nas crianças; o real risco de exposição ao vírus selvagem, especialmente, para crianças até 1 ano de idade; o número de doses a serem administradas; e também adotar estratégias especiais para grupos de risco tais como migrantes, populações marginalizadas e adultos que se deslocam para áreas endêmicas da doença, quando a situação epidemiológica assim indicar.

Um outro desafio importante é desenvolver uma vacina efetiva na presença de anticorpos maternos para ser utilizada em regiões com circulação intensa do vírus selvagem como, é o caso dos países da África. Na tentativa de resolver este problema, uma vacina mais potente da linhagem Edmoston-Zagreb foi desenvolvida na Iugoslávia e testada em *trials*, demonstrando uma efetividade equivalente à conferida pela vacina padrão quando aplicada aos 9 ou 12 meses. Infelizmente, os testes realizados indicaram elevação na mortalidade entre crianças que usaram estas vacinas com altas titulagens, razão pela qual tiveram o seu uso suspenso. No momento, outro experimento vem sendo realizado no Japão com a cepa AIK-C, ainda não concluído ^{66, 67, 68, 69, 70}.

A vacina de vírus vivo atenuado do sarampo também é comercializada em preparação combinada com as vacinas contra a caxumba e a rubéola, a vacina tríplice viral (MMR). Essa formulação tem eficácia semelhante às vacinas monovalentes, e já vem sendo utilizada rotineiramente nos EUA, Inglaterra e vários países da Europa desde a década de 80, pelo risco crescente de ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita.

Entretanto, quando não se obtém elevadas coberturas vacinais com a MMR pode haver um aumento paradoxal da Síndrome da Rubéola Congênita, como constatado na Grécia. Este paradoxo é explicado pela diminuição da circulação do vírus da rubéola na infância, o que favorece que meninas alcancem a idade de reprodução sem ter anticorpos pelo vírus selvagem ou vacinal ^{71, 72}.

Alguns estudos demonstraram existir um vínculo entre o uso da vacina MMR com uma doença intestinal inflamatória e o autismo, fato que gerou temores em relação ao uso da vacina, chegando a comprometer seriamente as atividades de vacinação em alguns países. Entretanto, estudos experimentais com instrumentos moleculares altamente específicos não têm identificado as seqüências genômicas do vírus do sarampo em tecido intestinal de pacientes com doença intestinal inflamatória. O Instituto de Medicina dos Estados Unidos descreveu casos originais como não informativos e os modelos biológicos vinculando a MMR ao autismo como fragmentários. Enquanto o conhecimento de que um efeito idiossincrásico grave não puder ser excluído, concluiu-se que a MMR não foi a responsável pelo aumento pronunciado destes eventos relatados em países do Ocidente, razão pela qual continua sendo utilizada em muitos países ^{73, 74, 75}.

Mesmo com instrumento de prevenção tão potente como a vacina de vírus vivo atenuado de última geração, tem-se enfrentado dificuldades para o controle ou eliminação da doença mesmo em situações de coberturas vacinais iguais ou maiores que 95%. Estas dificuldades estão relacionadas como visto tanto por falhas primárias e secundárias à vacinação em cada realidade concreta o que reduz sua efetividade, como também pelo avanço da epidemia de aids em várias partes do mundo, particularmente na África. Portadores do HIV, além das dificuldades de soroconversão pelo vírus vacinal, também têm período de transmissibilidade prolongado. Cerca de 90% de crianças infectadas pelo HIV-1 residentes no Zâmbia apresentaram liberação do vírus do sarampo através de

secreções nasofaringeanas ou na urina entre um e dois meses após o início do exantema ^{76, 77}.

A condução de vacinação massiva tem se constituído em um grande avanço no controle do sarampo, contudo tem-se defrontado com problemas mais complexos que os previstos, devido à manutenção de bolsões de susceptíveis e de indivíduos não imunizados distribuídos aleatoriamente na população, aliados à influência dos complexos, intensos e rápidos processos migratórios internos e externos inerentes a uma sociedade globalizada limitam consideravelmente a efetividade da proposta de eliminação deste vírus do mundo ^{77, 78, 79, 80, 81}.

Alguns fenômenos precisam ser mais bem compreendidos, para que se possa propor medidas efetivas para a eliminação global do sarampo. Em países desenvolvidos o impacto causado pela transição demográfica, nas doenças infecciosas é pouco conhecido. Na região Sub-Saariana na África não se conhece o efeito devastador que poderá ser causado a médio e longo prazo pela mortalidade por aids entre adultos jovens e crianças. O estudo de Manfredi, realizado na Itália, tenta, através de modelos matemáticos, demonstrar como a transição demográfica e o declínio da população, causaram impacto no comportamento das doenças infecciosas, desperta também a necessidade de se estudar, em profundidade, o impacto que à epidemia de aids pode causar no futuro, ou pela sua elevada mortalidade que levaria a perda da estrutura de proteção familiar a que as crianças sobreviventes estarão submetidas ou pela própria morbidade, que em locais com alta ocorrência de infecção pelo HIV pode comprometer imunidade não só individual como de grupo ⁸².

7. Políticas de controle no Brasil

A vacina contra o sarampo começou a ser usada no país no início da década de 60, de forma descontínua, por iniciativa de alguns estados que importavam vacina do

mercado internacional. Somente na metade da década de 70, em decorrência do sucesso da campanha de erradicação da varíola, este imunobiológico passou a ser utilizado no país como um todo com a criação do Programa Nacional de Imunizações/PNI, em 1973, que tornou gratuita e obrigatória a vacinação contra várias doenças, inclusive o sarampo ^{1, 59}.

As coberturas vacinais no país até a década de oitenta oscilavam entre 59 e 73%, com grandes diferenças regionais e, como visto, as epidemias da doença se sucediam. Esta situação, particularmente, e a gravidade e magnitude da epidemia de 1986, instou o Ministério da Saúde a elaborar um plano nacional para o controle do sarampo, que por razões político administrativas não foi implementado. No ano seguinte 14 estados da federação de diferentes regiões tomaram a iniciativa de realizar campanhas de vacinação, que junto com o esgotamento de susceptíveis provocado pela epidemia do ano anterior contribuiu para a redução da incidência nos anos seguintes. Contudo, o vírus continuou a circular com grande intensidade em muitas áreas do país até início da década de noventa ^{55, 56, 59}.

Neste período, o esquema vacinal no país não adotava calendário único de vacinação, e variava desde a faixa etária alvo até a estratégia de alcance de cobertura vacinal. Deste modo, pode-se deduzir que era impossível saber em que faixa etária e quais os principais bolsões susceptíveis em razão de não se poder identificar facilmente os imunizados na população, pois diferentemente do BCG e da varíola a vacina do sarampo não deixa marcas. Este fato somado à heterogeneidade das coberturas exigiam a realização de inquéritos bem estruturados para se obter informações mais fidedignas, que não foram realizados ⁹.

Este cenário aliado à grave situação epidemiológica do país, que voltou a se configurar no início da década de 90, determinou a instituição de uma ampla estratégia que tinha como objetivo eliminar a doença até 1995. As bases técnicas e operacionais

desta estratégia tiveram origem nos resultados das experiências de controle da doença de Cuba e países do Caribe de Língua Inglesa, e, especialmente, na do Estado de São Paulo, que em 1986 vacinou toda a população menor de 14 anos e manteve os focos sob controle através de vigilância rigorosa, alcançando quase que a completa eliminação da circulação deste vírus em seu território ^{1, 59, 9}.

Assim, a primeira campanha nacional foi realizada em 1992 de modo indiscriminado tendo como população alvo todas as crianças entre 9 meses a 14 anos, com o propósito de formar imunidade de grupo protetora em todo o país. Mais de 48 milhões de crianças foram vacinadas, atingindo uma cobertura média de 96%. De imediato procedeu-se ao fortalecimento da vigilância epidemiológica que permitiu uma grande melhoria do sistema de informação da doença, execução de amplos bloqueios vacinais em torno de praticamente todos os casos suspeitos e diagnóstico laboratorial para confirmação dos casos. Contudo, a meta estabelecida de eliminação da doença não foi alcançada no período proposto de três anos, razão pela qual foram instituídas campanhas de seguimento (tipo *followup*), na faixa etária de 9 meses a cinco anos, e a meta do programa de eliminação foi adiada para o ano 2000 ^{56, 59}.

Apesar destes esforços, o país sofreu uma nova epidemia de sarampo em 1997, que desencadeou intensificação de vacinação de rotina em todos os estados e no ano seguinte nova campanha de vacinação em massa (6 meses a menos de cinco anos de idade) foi realizada, ao tempo em que buscava-se aprimorar a notificação de casos suspeitos, as atividades de bloqueio, a investigação da doença em prazo máximo de 48 horas e se fortalecia a rede laboratorial para dar apoio diagnóstico ⁵⁷.

Todas estas iniciativas resultaram na interrupção da circulação do vírus do sarampo no território nacional a partir do ano 2000. Para manter esta situação a estrutura de vigilância epidemiológica da doença continua bastante ativa, principalmente sobre os casos importados e mantêm-se campanhas de seguimento a cada 3 anos, exigindo-se

ainda da rede de serviços de saúde coberturas vacinais de rotina homogêneas acima de 95%.

8. Considerações finais

A drástica redução de incidência do sarampo e conseqüente impacto na mortalidade infantil em muitas partes do mundo, inclusive no Brasil, vem estimulando o debate sobre a possibilidade de erradicação deste vírus. Muitas são as controvérsias sobre este tema que envolve aspectos técnicos, operacionais e políticos, ainda não consensuais.

Dentre os aspectos técnicos tem-se que considerar que o sarampo, assim como a varíola, ajusta-se a três critérios fundamentais para a erradicação de uma doença: ter o homem como único reservatório deste vírus; ser doença de fácil diagnóstico clínico e laboratorial; dispor-se de instrumento de controle seguro, de elevada eficácia e efetividade e que produz proteção duradoura. Entretanto, a capacidade de transmissão do vírus é muito alta, o que possibilita a sua rápida circulação na vigência de ocorrência de um caso, muitas vezes em situações de elevadas coberturas vacinais. Por outro lado, os anticorpos maternos impedem uma imunização efetiva antes do primeiro ano de vida, sendo um fator limitador a dificuldade para obtenção de imunidade em lactentes, grupo que permanece vulnerável e que habitualmente apresenta maior risco de morrer por esta doença.

Mesmo com estas dificuldades, as experiências mais localizadas da década de oitenta e as mais amplas da década seguinte evidenciaram a real possibilidade de eliminação da circulação viral por períodos relativamente longos^{70, 83}. Contudo, tem-se observado que nestas situações mesmo mantendo-se coberturas vacinais próximas a 100% e vigilância ativa da doença, o que exige grandes esforços da sociedade, pequenos bolsões de susceptíveis aliados à população que não soroconverte e que se distribui

aleatoriamente nas populações vacinadas, possibilita o retorno da circulação viral quando da ocorrência de um ou mais casos de sarampo. Têm-se exemplos nos surtos registrados nos Estados Unidos (1989)⁵¹, Canadá (1995)⁴² e Brasil (1997)⁴⁴.

Assim, a erradicação global do sarampo poderia ser considerada do ponto de vista técnico científico teoricamente factível, porém de elevado custo financeiro e operacional e de difícil sustentação. Deste modo, tem-se a necessidade de se estabelecer discussão do ponto de vista do custo-benefício para a Saúde Pública mundial. Neste sentido, entende-se que a eliminação da circulação do vírus ou a redução da incidência em níveis abaixo de 0,02 por 100.000 habitantes no planeta talvez seja o compromisso mais adequado para ser assumido pelos países com melhor desenvolvimento econômico e social. Sabe-se que tanto o controle do sarampo, bem como da maioria das doenças infecciosas e parasitárias, depende de múltiplos fatores que envolvem políticas macroestruturais que causem impacto na qualidade de vida, particularmente aquelas destinadas a promover emprego e renda de modo a reduzir a prevalência de desnutrição. Contudo, a elevada efetividade e baixa reatividade das vacinas de última geração contra o sarampo impõem a mobilização de esforços para torná-la de acesso universal às populações de todos os continentes.

Para tal, os países desenvolvidos deveriam se responsabilizar não só pelos seus territórios e populações, mas aportar investimentos para auxiliar àqueles povos que não possuem condições econômicas, técnicas e operacionais para implementar eficientemente os planos e programas de eliminação de circulação do vírus selvagem do sarampo. A adoção de uma política desta abrangência poderia, em poucos anos, tornar os programas nacionais mais efetivos e talvez de menor custo pela redução no risco de reintrodução da circulação viral mediante a importação de casos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Waldman EA, Silva LJ, Monteiro CA. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera. **Informe Epidemiológico do SUS**, 1999; 8(3), 5-47.
- 2- Satcher D. Emerging infectious: getting ahead of the curve”. **Emerging Infectious Diseases**. 1995, 1(1): 1-9.
- 3- Ujvari SC. **A história e suas epidemias - A convivência do homem com os microorganismos**. 2003, 1ª ed. Editora Senac.
- 4- Martelli CMT. Dimensão histórica das epidemias. **Revista de Patologia Tropical**. Vol. 26(1). Jan-jun 1997, 1-8.
- 5- Tonelli, E. **Doenças infecciosas na infância**, Medsi, 1987, cap 48, p 545-561.
- 6- Christie, A B. **Infections Disease: epidemiology and clinical practice**. 2 ed Edinburg, Churcill Livingstone, 1974; 374-406.
- 7- Oliveira AS. **Contribuição ao estudo da imunidade contra o sarampo em pessoas vacinadas e não vacinadas nos municípios de Niterói e São Gonçalo, Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 1989 (Tese de Doutorado apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro).
- 8- PANUM, P. **Panum on measles: observation made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846**. 1940, New York, Delta Omega Society.
- 9- Silva LP. **Erradicação do sarampo: Uma possibilidade real? Revisão crítica da teoria e das estratégias de eliminação**. Rio de Janeiro, 1993 (Dissertação de mestrado apresentada a Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz).
- 10- Black FL. Measles. In: Evans AS. **Viral infections of humans: epidemiology and control**. 1982, 2nd ed. Plenum Medical Book Co.
- 11- Cliff AD, Haggett P, Ord JK, Versey GR. **Spatial diffusion: an historical geography of epidemics in an island community**. Cambridge: Cambridge University Press, 1981.
- 12- Enders JF e Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 1954; 86 (2): 277-86.
- 13- Wild TF, Malvoisin E, Buckland R. Measles virus: both the hemagglutinin and fusion glycoproteins are required for fusion. **J Gen Virol** 1991; **72**: 439-42.

- 14- Nussbaum O, Broder CC, Moss B, Bar-Lev Stern L, Rozenblatt S, Berger EA. Functional and structural interaction between measles virus hemagglutinin and CD46. *J Virol* 1995; **69**: 3341–49.
- 15- Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 2000; **406**: 893–97.
- 16- Erlenhoefer C, Wurzer WJ, Loffler S, Schneider-Schaulies S, ter-Meulen V, Schneider-Schaulies J. CD150 (SLAM) is the receptor for measles virus but is not involved in viral contact-mediated proliferation inhibition. *J Virol*, 2002; **75**: 4499–505.
- 17- WHO. Expanded Programme on Immunization (EPI): standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles virus. *Wkly Epidemiol Rec*, 1998; **73**: 265–69.
- 18- WHO. Nomenclature for describing the genetic characteristics of the wild-type measles virus (update), part 1. *Wkly Epidemiol Rec* , 2001; **76**: 242–47.
- 19- WHO. Nomenclature for describing the genetic characteristics of the wild-type measles virus (update), part 2. *Wkly Epidemiol Rec* , 2001; **76**: 249–51.
- 20- Trevor D, Charles SM. Sarampo: não apenas um outro exantema viral. *Lancet*, 2003; **361**: 763-73
- 21- Kuschnaroff TM. Sarampo. In: Veronsi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. 2a.ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p.527-533.
- 22- Anderson RM.; May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press, 1991. 757p.
- 23- Kipps A, Makenzie DJ, McDonald R. Register of cases of subacute sclerosing panencephalitis in Southern Africa. *S Afr Med J* , 1977; **52**: 1038–41.
- 24- Anlar B, Kose G, Gurer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection* 2001; **29**: 192–95.
- 25- Miki K, Komase K, Mgone CS, et al. Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles in patients in Papua, New Guinea. *J Med Virol* , 2002; **68**: 105–12.
- 26- Saha V, John TJ, Mukundan P, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in south India. *Epidemiol Infect* , 1990; **104**: 151–56.
- 27- Cernescu C, Milea S, Berbescu C, Pastia M, Popescu L. SSPE: some clues to pathogenesis from epidemiological data. *Virologie* , 1998; **39**: 247–56.
- 28- Griffin DE. Measles virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. *Fields virology*. New York: Williams and Wilkins, **1990**: 1401– 41.

- 29- Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992; **267**: 1237–41.
- 30- Black FL, Rosen L. Patterns of measles antibodies in residents of Tahiti and their stability in the absence of re-exposure. *J Immunol*, 1962; **88**: 725–31.
- 31- Van Binnendijk RS, Poelen MCM, Kuijpers KC, Osterhaus AD, Uytdehaag FG. The predominance of CD8+ T cells after infection with measles virus suggests a role of CD8+ class 1 MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes (CTL) in recovery from measles. *J Immunol* 1990; **144**: 2394–99.
- 32- Wu VH, McFarland H, Mayo K, Hanger L, Griffin DE, Dhib-Jalbut S. Measles virus-specific cellular immunity in patients with vaccine failure. *J Clin Microbiol* 1993; **31**: 118–22.
- 33- Hummel, K. et al. Baculovirus expression of the nucleoprotein gene of measles virus and utility of the recombinant protein in diagnostic enzyme immunoassays. *J. Clin. Microbiol*, 1992: 30: 2874-80.
- 34- Hope SRE. Infectiousness of communicable diseases in the household (Measles, Chickenpox and Mumps). *Lancet* 1952, i :549-52.
- 35- Dietz K. The transmission and control of arbovirus diseases, in: D. Ludwig, K.L. Cooke (Eds.), *Epidemiology*, SIAM, Philadelphia, 1975, p. 104.
- 36- Hethcote HW. Measles and rubella in the US. *Amer. J. Epidemiol*, 1983; 117 (2); 2.
- 37- Leoning WE, Coovadia HM. Age-specific occurrence rates of measles in urban, peri-urban, and rural environments: implications for time of vaccination. *Lancet* 1983; **2**: 324–26.
- 38- Aaby P. Assumptions and contradictions in measles and measles immunization research: Is measles good for something? *Soc Sci Med*, 1995: 41(5); 673-86.
- 39- de Francisco A, Fauveau V, Sarder AM, Chowdhury HR, Chakraborty J, Yunus MD. Measles in rural Bangladesh: issues of validation and age distribution. *Int J Epidemiol* 1994; **23**: 393–99.
- 40- Mgone J, Mgone C, Duke T, Frank D, Yeka W. Control measures and the outcome of the measles epidemic of 1999 in the Eastern Highlands Province. *PNG Med J* 2000; **43**: 90–97.
- 41- Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, et al. Coinfection is common in measles associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**: 89–93.
- 42- Duclos P, Redd SC, Varughese P and Hersh Bradley. Measles in adults in Canada and the United States: implications for measles elimination and eradication. *Int J Epidemiol* 1999; (28): 141-146.

- 43- Fine PEM, Clarkson JA. Measles in England and Wales – II: The impact of the Measles Vaccination Programme on the distribution of immunity in the population. *Int J Epidemiol* 1982; 11(1); 15-25.
- 44- Camargo MCC, Moraes JC, Souza VAUF, Matos MR and Pannuti CS. Predistors related to the occurrence of a measles epidemic in the city of São Paulo in 1997. *Rev. Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*, 2000; 7(6); 359-65.
- 45- Barata, P L M. Distribuição etária do sarampo e vacinação: consideração sobre alguns dados do município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 1985; 1 (1); 50-57.
- 46- Henao-Restrepo AM, Strebel P, Hoekstra EJ, Birmigham M, Bilous J. Experience in Global Measles Control, 1990-2001. *The Journal of Infectious Diseases* – Global Measles Mortality Reduction and Regional Elimination: a Status Report, 2003; 187 (Suppl 1), S15-21.
- 47- Chakravarti A. Measles control: Current trends & recommendations. *Indian J Med Res* February 2005; 121; pp 73-76.
- 48- Progress in reducing global measles deaths: 1999-2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 3 : 20-1.
- 49- The World Health Report 1999 - making a difference. Geneva: **World Health Organization**; 1999.
- 50- Strebel P, Cochi S, Grabowsky M, Bilous J, et al. The unfinished measles immunization agenda. *The Journal of Infections Diseases*, 2003; 187(Suppl 1): S1-7.
- 51- Meissner HC, Strebel PM, and Orenstein WA. Measles Vaccines and the Potential for Worldwide Eradication of Measles. *PEDIATRICS* , 2004; Vol. 114.
- 52- Izurieta H, Venczel L, Dietz V, Tambini G et al. Monitoring measles eradication in the Region of the Americas: Critical Activities and Tool. *The Journal of Infection Diseases*, 2003; 187(1); 133-39.
- 53- OPS. *Boletim Epidemiológico*, 2005; 11(46); 11-12.
- 54- Puffer RR e Serrano CV. Características de la 1ª Mortalidad en la Niñez. New York, *OPS*, 1973; 145-68.
- 55- Risi Junior JB. Considerações sobre a publicação de dados epidemiológicos pelo Ministério da Saúde. *Informe Epidemiológico do SUS*, 1992; Ano I(4); 27-32.
- 56- FUNASA. Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998. *Boletim Epidemiológico*, 1999, Ano III; 22-23.
- 57- Ministério da Saúde. *Guia de vigilância para a erradicação do sarampo e controle da rubéola*. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2000.

- 58- Faversani MCSS, Kupek e Westrupp MHB. Perfil epidemiológico do sarampo no Estado de Santa Catarina, Brasil, de 1996 a 2000. **Cad. Saúde Pública**, 2005, 1(2):535-544.
- 59- Santos ED. Eliminação o sarampo no Brasil. In: Veras RP, Barreto ML, Almeida Filho N, Barata B. **Epidemiologia: Contextos e Pluralidades**. ABRASCO. 1998, p.103-112.
- 60- Stiehm ER, Ashida E, Kim KS, Winston DJ, Haas A, Gale RP. Intravenous immunoglobulin as therapeutic agents. **Ann Intern Méd** 1987; **107**: 367–82.
- 61- Anon. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from the IUS/WHO meeting. **Bull World Health Organ** 1982; **60**: 43–47.
- 62- World Health Organization. *Requirements for measles vaccine (Live)*. Annex 5. Geneva;1988. (WHO **Technical Report Series**, 771).
- 63- Camacho LAB, Freire MS, Yamamura AM, Leal ML e Mann G. Estudo de soroconversão com formulações da vacina Biken CAM-70 contra sarampo. **Rev. Saúde Pública**, 2000 ;34 (4): 358- 66.
- 64- Amato Neto V, Baldy LS, Silva LJ. Imunização contra o sarampo. In **Imunizações**, 1991; 3ª. ed Savier, São Paulo.
- 65- Andrade AMS. **Fatores de risco da soronegatividade para anticorpos Igg contra o sarampo** [Dissertação de Mestrado]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 1999.
- 66- WHO. Vaccines and biologicals: WHO vaccine-preventable diseases—2002 **GlobalSummary**.<http://www.who.int/vaccinesdocuments/GlobalSummary/GlobalSummary.pdf> (accessed Nov 9, 2005).
- 67- Schnorr JJ, Cutts FT, Wheeler JG, et al. Immune modulation after measles vaccination of 6-9 months old Bangladeshi infants. **Vaccine** 2001; **19**: 1503–10.
- 68- Metintas S, Akgum Y, Arslantas D, Kalyoncu C, Ucar B. Decay of maternally derived measles antibodies in central Turkey. **Public Health** 2002; **116**: 50–54.
- 69- Cutts FT, Nyandu B, Markowitz LE, et al. Immunogenicity of high-titre AIK-C or Edmonston-Zagreb vaccines in 3.5-month-old infants, and of medium- or high-titre Edmonston-Zagreb vaccine in 6-month old infants, in Kinshasa, Zaire. **Vaccine** 2002; **12**: 1311–16.
- 70- Cutts FT, Grabowsky M, Markowitz LE. The effect of dose and strain of live attenuated measles vaccines on serological responses in young infants. **Biologicals** 1995; **23**: 95–106.
- 71- Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunization in Greece: retrospective survey and systematic review. **BMJ** 1999; **319**:1462–67.

- 72- Plotkin SA. Rubella eradication. **Vaccine** 2001; **19**: 3311–19.
- 73- Immunization Safety Review Committee BoHPaDP. Immunization safety review: Measles mumps-rubella vaccine and autism. Washington: National Academy Press, 2001.
- 74- Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. **BMJ** 2001; **322**:460–63.
- 75- Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. **Lancet** 1998; **351**: 1327–28.
- 76- Helfand RF, Moss WJ, Harpaz R, Scott S and Cutts F . Evaluating the impact of the HIV pandemic on measles control and elimination. **Bulletin of the World Health Organization** | May 2005, 83 (5)..
- 77- Andrade MAS, Teixeira MGLC, Barreto ML. Fatores preditores da soronegatividade para anticorpos IgG contra o sarampo: resultados de um estudo caso-controle.
- 78- Fox JP, Elveback L et al. Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices. **Am. J Epidemiol**, 1971: 94(3); 179-189.
- 79- Black FL. The role of herd immunity in control of measles. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, 1982 (55); 351-360.
- 80- Permar SR, Moss WJ, Ryon JJ, et al. Prolonged measles virus shedding in human immunodeficiency virus-infected children, detection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **J Infect Dis** 2001; **183**: 532–38.
- 81- Yaméogo KR, Perry RT, Yaméogo A, Kambiré C, Kondé MK, Nshimirimana D, Kezaala R, Hersh BS, Cairns KL and Strebel P. Migration as a risk factor for measles after a mass vaccination campaign, Burkina Faso, 2002†. **International Journal of pidemiology**, 2005; **34**:556–564.
- 82- Manfredi P, Williams JR. Realistic population dynamics in epidemiological models: the impact of population decline on the dynamics of childhood infectious diseases: Measles in Italy as an example. **Mathematical Biosciences**, 2004; 192; 153–175.
- 83- Prevots DR, Parise MS, Segatto TCV et al. Interruption of measles transmission in Brazil, 2000-2001. **The Journal of Infectious Diseases**, 2003: 187 (Supl 1); 111-20.

Conclusões

A elevada imunidade de grupo contra o vírus do sarampo encontrada na população de Salvador revelou a efetividade das ações do Plano de Eliminação do Sarampo que vem sendo implementado neste grande complexo urbano. Possivelmente, esta elevada imunidade é semelhante a de muitos outros centros brasileiros, haja vista a interrupção da circulação do vírus selvagem do sarampo no Brasil desde 2000, ano de realização do inquérito de soroprevalência deste estudo.

Esta é mais uma grande conquista da nossa Saúde Pública, bem como de todos os países das Américas que, mesmo tendo registro de alguns episódios pontuais, vêm mantendo este continente quase que inteiramente livre desta doença. Esta vitória instou a Organização Panamericana de Saúde a propor aos seus países membros a meta de Erradicação do Sarampo.

Erradicar, que significa “arrancar pela raiz”, é uma proposição questionável à luz do conhecimento atual e da situação epidemiológica da doença em outros continentes. Esta proposição nos parece pouco realista e, possivelmente, não irá favorecer o fortalecimento dos programas de prevenção desta virose de outros países fora do continente Americano, em particular daqueles mais subdesenvolvidos.

A razão desta afirmação tem suas bases nos achados do nosso estudo de caso controle, onde foi possível evidenciar a dispersão dos indivíduos soronegativos em decorrência das falhas primárias de vacinação, mesmo quando a imunidade de grupo supera a casa dos 95%. Acresce-se a este estoque de susceptíveis a coorte de nascidos vivos que no atual estado da arte não dispõe de imunógeno eficaz, pelo menos até o final do primeiro ano de vida. Estas são dificuldades exigem investimentos operacionais, técnicos e financeiros que podem ultrapassar a capacidade dos Programas Nacionais de Eliminação do Sarampo.

A discussão da real necessidade de Erradicação desta doença em escala continental e/ou mundial se impõe, tendo em vista os esforços sociais e financeiros que serão despendidos em uma proposição cuja factibilidade técnica ainda é questionada.

Enquanto os países em vias de desenvolvimento e desenvolvidos das Américas, bem como de outros continentes, estabelecem a meta de erradicação, mais de 1.500.000 casos e 250.000 óbitos de crianças nos países africanos continuam ocorrendo anualmente. Esta é uma forte evidência para se abrir o debate sobre a possibilidade de ter um Programa mais universal de controle e/ou eliminação do sarampo, a depender da situação epidemiológica de cada região, na perspectiva de redução desta desigualdade, passível de ser enfrentada tendo em vista a disponibilidade de um potente e seguro instrumento de prevenção que é a vacina contra o sarampo de vírus vivo atenuado, que pode ser utilizado de forma mais solidária.