



Boletim Epidemiológico

MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO SERVIÇOS DE SAÚDE PÚBLICA

COORDENADORIA DE EPIDEMIOLOGIA E
INFORMAÇÕES DE SAÚDE

VOLUME (ANO) XVIII NºS 21 / 26
SEMANAS NºS 41 a 53 - (1986)

Este Boletim contém dados recebidos do Ministério da Saúde, das Secretarias de Saúde dos Estados, Territórios e Distrito Federal e de outras entidades. - COORDENADORIA DE EPIDEMIOLOGIA E INFORMAÇÕES DE SAÚDE - Av. Rio Branco, 251 - 12º andar - Caixa Postal 1530 - Telegrama "FSESP" - Tel.: 297-0177 - Rio de Janeiro, RJ - BRASIL.

IMPRESSO

VACINA CAM-70 CONTRA O SARAMPO, PRODUZIDA NO BRASIL AVALIAÇÕES DE CAMPO EM CRIANÇAS COM 6 - 12 MESES DE IDADE

INTRODUÇÃO

O sarampo ainda é a doença infecciosa mais freqüente nos países em desenvolvimento, em especial nas áreas tropicais, onde apresenta alto índice de mortalidade^{1,2}. O Brasil não é exceção. Segundo Risi, Jr.³, o sarampo é uma doença altamente letal entre as crianças jovens. Aquelas com menos de um ano de idade concorrem com 11% de todos os casos relatados, 21% dos casos de pacientes internados e 42% das mortes relacionadas com o sarampo.

Apesar da vacinação conduzida pelo Governo Brasileiro ter sido iniciada em fins da década de 60, foi somente em 1976 que uma lei federal tornou compulsória a aplicação da vacina em crianças no decorrer de seu primeiro ano de vida⁴. A vacina contra o sarampo, necessária para o programa de imunização, vinha sendo totalmente importada.

Visando reduzir a total dependência externa no suprimento dos produtos, os quais estavam sujeitos à disponibilidade no mercado internacional, o Governo Brasileiro passou a apoiar decisivamente projetos voltados para o desenvolvimento e produção de produtos biológicos. Seguindo as diretrizes governamentais, um laboratório de produção da vacina contra o sarampo foi instalado na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, em 1980, mediante cooperação técnica e científica com a Fundação de Pesquisas para Doenças Bacterianas da Universidade de Osaka (Fundação BIKEN), com o Instituto de Pesquisas em Doenças Microbianas da Universidade de Osaka (BIKEN) e o Instituto Nacional de Saúde do Japão, com o apoio da Agência de Cooperação Internacional do Japão (JICA). Este projeto foi implementado por um período de 4 anos, dentro do Acordo de Cooperação Técnica firmado entre os Governos do Brasil e do Japão.

Cinco consecutivos lotes experimentais de vacina contra o sarampo foram produzidos com sucesso e aprovados por controle de qualidade em 1982, sendo avaliados em crianças com idades compreendidas entre 6 e 12 meses, habitantes de regiões tropicais situadas no Norte e Nordeste do Brasil. O motivo pelo qual crianças com menos de 1 ano foram selecionadas para este estudo, relaciona-se com a avaliação da eficiência da vacina sobre indivíduos nos quais a prevenção do sarampo é considerada prioritária. Neste estudo, relatamos os resultados clínicos e sorológicos desta avaliação de campo.

MATERIAL E MÉTODOS

Vacina

A vacina contra o sarampo utilizando vírus vivo atenuado, CAM-70/FIOCRUZ, foi produzida no Instituto de Tecnologias em Imunobiológicos/Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Ministério da Saúde, Rio de Janeiro. O lote semente primário da vacina CAM-70 foi doado pela Fundação BIKEN, Osaka, Japão. A vacina, liofilizada em pequenos frascos, foi reconstituída imediatamente antes da vacinação e 0,5 ml da vacina foi injetado por via subcutânea no braço ou nádega. Os títulos infectantes dos lotes teste da vacina estavam entre $10^{4.4}$ e $10^{4.9}$ dose infecciosa para cultura de tecido/dose (DICT 50/dose).

Indivíduos vacinados

Um total de 341 crianças na faixa etária de 6 a 12 meses, sem história prévia de sarampo, foram vacinadas. Elas residiam em 9 municípios do interior dos Estados do Pará e Pernambuco, nas regiões norte e nordeste do Brasil. A maioria dos pais destas crianças trabalhavam em fazendas de cana de açúcar.

Avaliação sorológica

A avaliação sorológica da vacina foi realizada através da determinação dos títulos de anticorpos de inibição da

hemaglutinação (HI) e de neutralização (NT). As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa imediatamente antes e um mês após a vacinação. Apenas soros pareados foram analisados em relação à resposta de anticorpos.

Os títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação foram medidos pela micro-técnica preconizada pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS). O soro foi diretamente diluído 5 vezes com suspensão de Kaolin à 25% em salina Dulbeco fosfatada e tamponada O.OIM (PBS) adsorvido em globos vermelhos de macaco verde africano, sendo o sobrenadante desta, após centrifugação em baixa rotação, usado na titulação dos anticorpos inibidores da hemaglutinação. O antígeno HI (cepa Edmonston) foi obtido do NIH, Bethesda, USA, sendo usadas 2 unidades hemaglutinantes. Os títulos de anticorpos neutralizantes foram medidos usando-se a cepa Nagahata e células Vero, através de um micro-método⁵. O efeito citopático (CPE) foi prontamente e rapidamente detectado, sem auxílio de microscópio, após reação de hemadsorção usando hemácias de macaco verde africano.

Avaliação clínica

As crianças vacinadas foram visitadas pelo menos 1 vez por dia, durante 2 semanas após vacinação, por visitadoras de saúde, enfermeiras que trabalham em postos de saúde locais. A temperatura corporal tomada na região axilar e todas as alterações observadas nos vacinados foram registradas em ficha clínica. Quando os indivíduos vacinados, que não apresentavam anticorpos maternos e respondiam sorologicamente à vacinação ("pega" da vacina), desenvolveram quaisquer sintomas ou revelaram qualquer sinal clínico no período compreendido entre 6 e 12 dias após a aplicação da vacina, tais sintomas ou sinais foram incluídos na análise como reações clínicas devidas à vacinação. Sinais ou sintomas em outros períodos (dias 1 a 5, dias 13 e 14) e aqueles de indivíduos vacinados que apresentavam anticorpos maternos, bem como dos não vacinados (sem "pega"), foram consi-

derados como sinais ou sintomas atribuídos a causas desconhecidas não devidas à vacinação e serviram como controles.

RESULTADOS

Resposta de anticorpo

Dos 341 indivíduos vacinados, foram obtidas 333 (97,7%) amostras de soros pareados. Dentre os vacinados com soros pareados, 245 (73,6%) não apresentavam anticorpos de neutralização do sarampo antes da vacinação. Eles compreendiam totais de 20, 37, 36, 71, 41, 27 e 13, com idades de 6 a 12 meses respectivamente.

A figura 1 mostra as taxas de soroconversão dos indivíduos vacinados que apresentaram 1:4 ou mais, em títulos de anticorpos neutralizantes, e 1:5 ou mais, em títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação, nos soros colhidos 1 mês após a vacinação ("pega" da vacina). Os vacinados sem anticorpos maternos detectáveis, em quase todos os grupos de idade, revelaram taxas de soroconversão de 100% através do teste de neutralização, mas a taxa daqueles com 6 meses de idade manteve-se em 90% pelo teste de inibição da hemaglutinação.

As médias dos títulos de anticorpos (geométrica, para o teste de neutralização – NT, e aritmética, para o teste de inibição da hemaglutinação – HI, foram menores nos grupos com idade inferior a 8 meses. Por outro lado, aqueles com mais de 9 meses exibiram títulos de anticorpos neutralizantes entre $2^{5,6}$ a $2^{6,2}$ e de 37 a 70 para os anticorpos inibidores da hemaglutinação (fig. 2). Os títulos de anticorpos neutralizantes nos grupos de crianças com mais idade foram 2 a 4 vezes maiores do que nos mais jovens (fig. 3). Resultados semelhantes foram observados com os títulos dos anticorpos inibidores da hemaglutinação (dados não mostrados).

Reações clínicas

Febre, sintomas catarrais e exantema foram examinados em conjunto com convulsões e mal-estar. Não

houve diferença considerável nos sintomas (além da febre) entre o grupo vacinado e o grupo-controle, porque estes sintomas eram, em geral, causados por outras doenças infecciosas prevalentes na área.

Com base nos critérios descritos no tópico Material e Métodos, 204 crianças foram incluídas no grupo vacinado e 298 no grupo-controle. A febre apresentou-se principalmente no 8º dia após vacinação, o que era esperado pelo título infeccioso da vacina. Na figura 4 comparam-se as incidências de febre superior a $37,5^{\circ}\text{C}$ entre os 2 grupos.

Embora tenham ocorrido pequenas diferenças na incidência de febre entre as crianças vacinadas do Pará e de Pernambuco, tais incidências por meses de idade, variaram entre 0 e 31,8% nos grupos de indivíduos vacinados e entre 3,9 e 16,3% nos grupos-controle. Entre as crianças que tiveram febre, 75% tiveram febre com temperaturas inferiores a $38,4^{\circ}\text{C}$ no grupo vacinal e 78% nos controles. Não houve casos de febre superior a $39,5^{\circ}\text{C}$ em ambos os grupos e nem mesmo, diferenças significantes quanto à média das máximas de temperatura corporal entre eles. A média foi de $38,1^{\circ}\text{C}$ no grupo vacinado e de $38,0^{\circ}\text{C}$ no grupo-controle. Em relação à duração da febre, em 34% dos casos ela durou 2 dias e em 30% 1 dia, no grupo vacinado, sendo os valores para o grupo-controle respectivamente de 16% e 68%. A duração média da febre foi de 2,3 dias no grupo vacinado e de 1,8 dias no grupo-controle, com diferença entre eles de apenas 0,5 dia.

Efeito do anticorpo materno na resposta de anticorpo a vacina

Neste estudo, um dos principais objetivos foi examinar o efeito do anticorpo materno na resposta à vacinação, visto que os vacinados eram crianças com idade inferior a 1 ano. Pelo teste de neutralização (NT), a prevalência de anticorpos maternos alcançou 62% em crianças com 6 meses de idade. Embora tal prevalência decrescesse em crianças mais velhas, era ainda de 13% naquelas

com 11 meses de idade. A diferença entre 4% (para 10 meses de idade) e 13% (para 11 meses de idade) talvez seja devida ao tamanho das amostras (fig. 5). Por outro lado, a prevalência do anticorpo materno pelo teste de inibição da hemaglutinação (HI) – pouco sensível para detectar pequenas quantidades de anticorpo materno residual – foi muito baixa, de apenas 12% para o grupo com 6 meses de idade. A taxa de soroconversão pelo teste de inibição da hemaglutinação (HI), que era de menos de 70% aos 6 meses, aumentou com a idade e alcançou 90% ou mais após 9 meses (fig. 6). Tais resultados sugerem que mesmo uma pequena quantidade de anticorpo materno residual, que deixou de ser detectado pelo teste de inibição da hemaglutinação (HI), interferiu na multiplicação do vírus vacinal nessas crianças.

Os títulos de anticorpos maternos foram maiores em crianças de menor faixa etária (fig. 7). Os títulos de anticorpos neutralizantes foram os mais elevados no grupo com 6 meses de idade, o maior título sendo de 1:16 e a média geométrica dos títulos, 1:4. Já que títulos menores que 1:5 não são detectáveis pelo teste de inibição da hemaglutinação (HI), muitas crianças anticorpo-positivas pelo teste de neutralização eram tidas como anticorpo-negativas pelo teste de inibição da hemaglutinação. Assim, somente 9 entre 80 crianças com anticorpos neutralizantes positivos foram classificadas também como anticorpo-positivas segundo o outro teste (HI).

Como efeito do anticorpo materno sobre a vacinação, crianças vacinadas, com baixos títulos de anticorpos neutralizantes, revelaram um aumento nos títulos destes, após a vacinação, que poderiam ser classificados como “pega” da vacina. Todavia aquelas com títulos de 2^{1,5} mostraram percentual de conversão sorológica de 47% e as com títulos maiores não mostraram nenhum aumento nos títulos de anticorpos neutralizantes. (Fig. 8).

DISCUSSÃO

Uma vacina contra o sarampo usando vírus vivo atenuado foi, pela primeira vez, produzida no Brasil com

cooperação japonesa. Uma avaliação de campo da vacina foi feita em mais de 300 crianças na faixa etária de 6 a 12 meses em distritos rurais e urbanos de áreas tropicais do Brasil. As respostas de anticorpo e as reações clínicas das crianças soronegativas para anticorpos maternos revelaram ser comparáveis àquelas observadas no Japão em crianças com mais de 1 ano de idade. Isto sugere que a vacina produzida no Brasil pode ser usada eficazmente em crianças sem maiores problemas.

No Brasil, o programa preventivo contra o sarampo está em andamento visando reduzir a morte das crianças com menos de 1 ano de idade, especialmente entre 9 meses e 1 ano. Todavia, o sucesso desta estratégia pode ser parcialmente dificultado pela presença de anticorpos maternos residuais. Como é mostrado na fig. 6, as taxas de soroconversões podem atingir 90% entre 9 e 12 meses, em alguns casos. Aquelas crianças que não responderam à vacina, devem ter tido anticorpos maternos detectáveis somente pelo teste de neutralização. Pode-se esperar que tais anticorpos desapareçam em alguns meses, deixando estas crianças desprotegidas para enfrentar o sarampo. Assim, se a vacinação é realizada com apenas 1 única dose em crianças desta idade, é óbvio que a infecção pelo vírus do sarampo pode vir a ocorrer em 10% dos vacinados que não responderam à vacinação. Tal problema tem sido discutido em vários países^{6,7}. Se fosse possível vacinar crianças 2 vezes, a primeira com menos de 1 ano de idade e a segunda com 15 ou mais meses de idade, o problema poderia ser solucionado.

Black e col.⁸ relataram imunidade não adequada em crianças que tinham sido vacinadas numa idade muito jovem. Considerando, entretanto, a severidade da doença no Brasil, 90% de soroconversão é bastante significativa para reduzir a taxa de mortalidade infantil para 1/20 do número atual, o que apoia a política adotada no país de iniciar a vacinação contra o sarampo em crianças a partir dos 9 meses de idade.

FIGURA 1: Percentuais de conversão sorológica de crianças vacinadas, sem anticorpos neutralizantes maternos, um mês após a vacinação com CAM-70/FIOCRUZ.

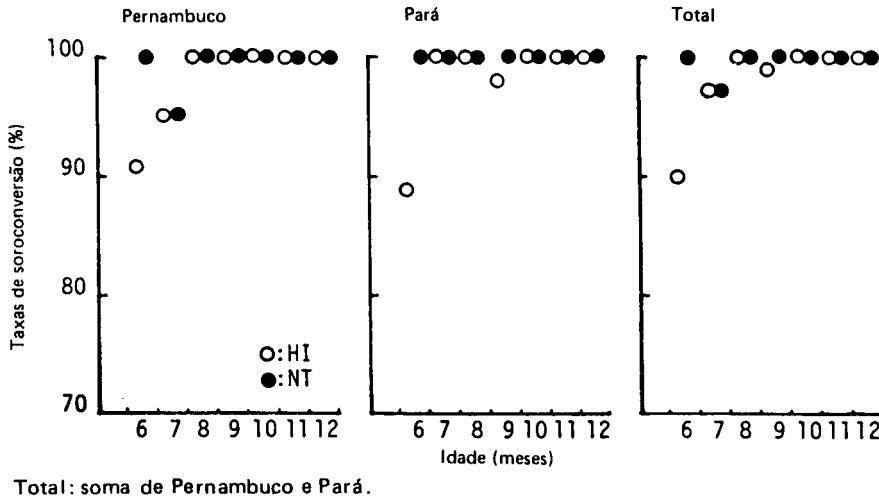


FIGURA 2: Títulos médios de anticorpos (Média geométrica para anticorpos neutralizantes e média aritmética para anticorpos inibidores da hemaglutinação) por meses de idade das crianças vacinadas que apresentaram conversão sorológica um mês após a vacinação.

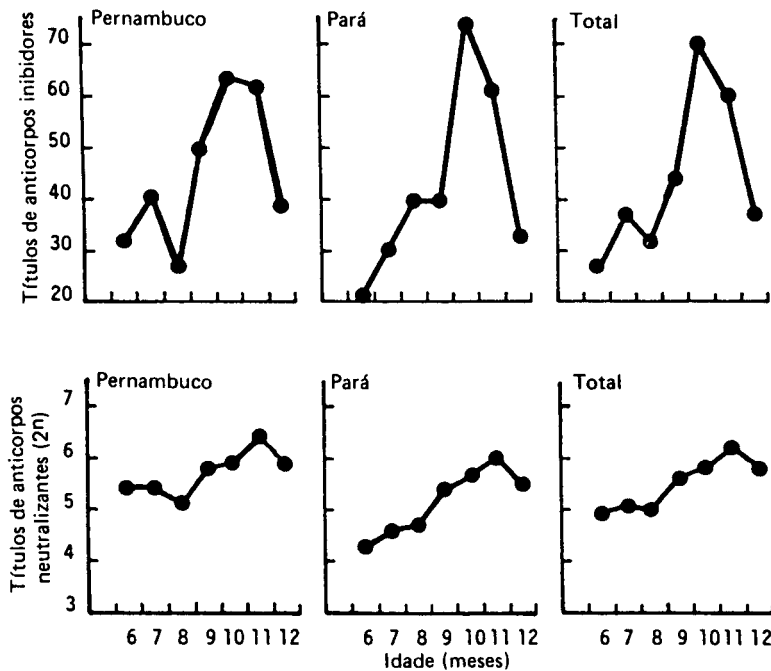


FIGURA 3: Distribuição dos títulos de anticorpos neutralizantes de acordo com a idade das crianças vacinadas que apresentaram conversão sorológica um mês após a vacinação.

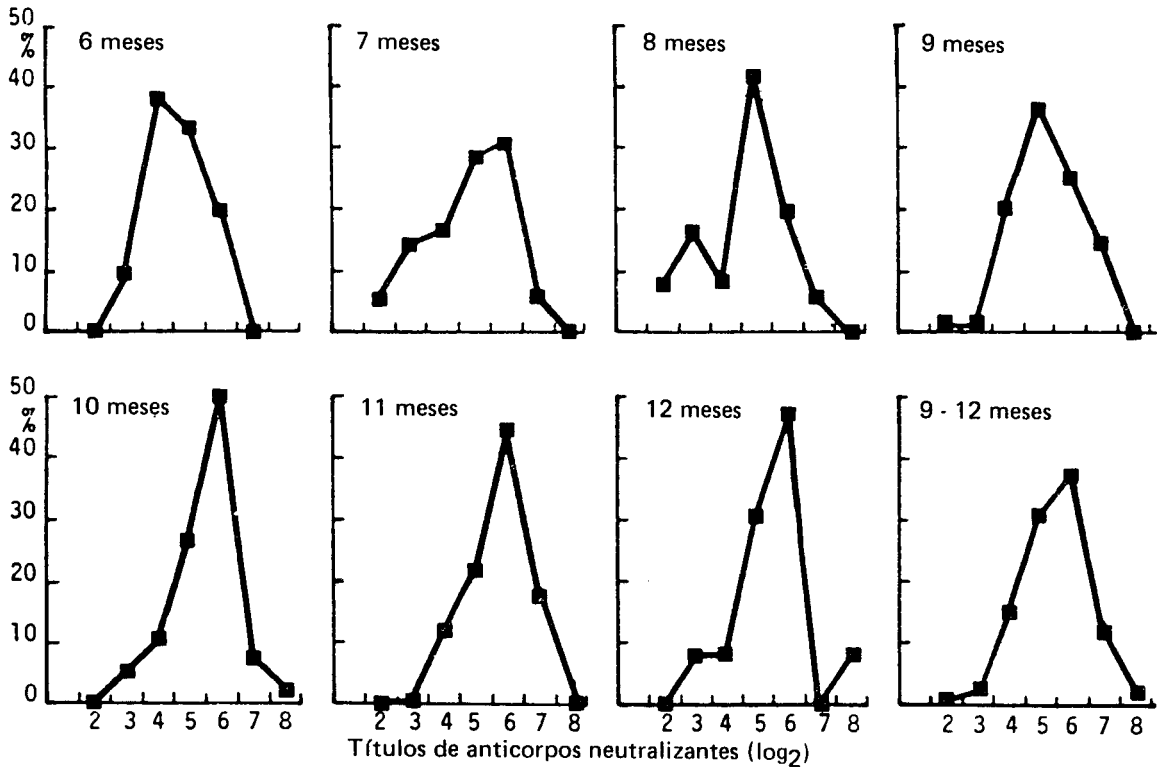


FIGURA 4: incidência de reação febril por faixa etária (acima de 37,5° C). Linhas espessas: grupo vacinado, linhas finas: grupo-controle.

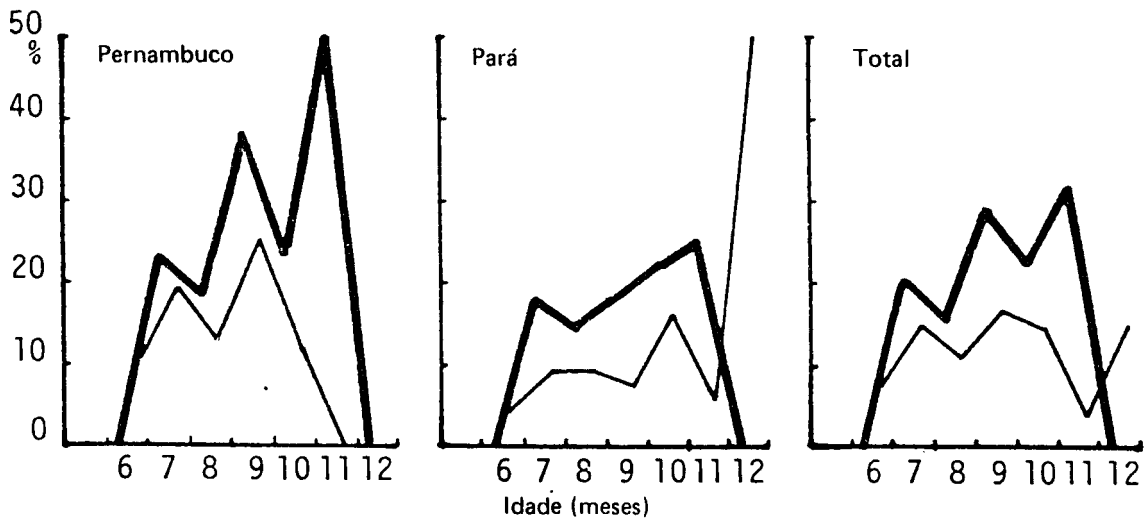


FIGURA 5: Percentual de anticorpos maternos positivos

Linhas espessas: anticorpo neutralizante (1:1 ou superior)

Linhas finas: anticorpos inibidores de hemaglutinação (1:5 ou superior)

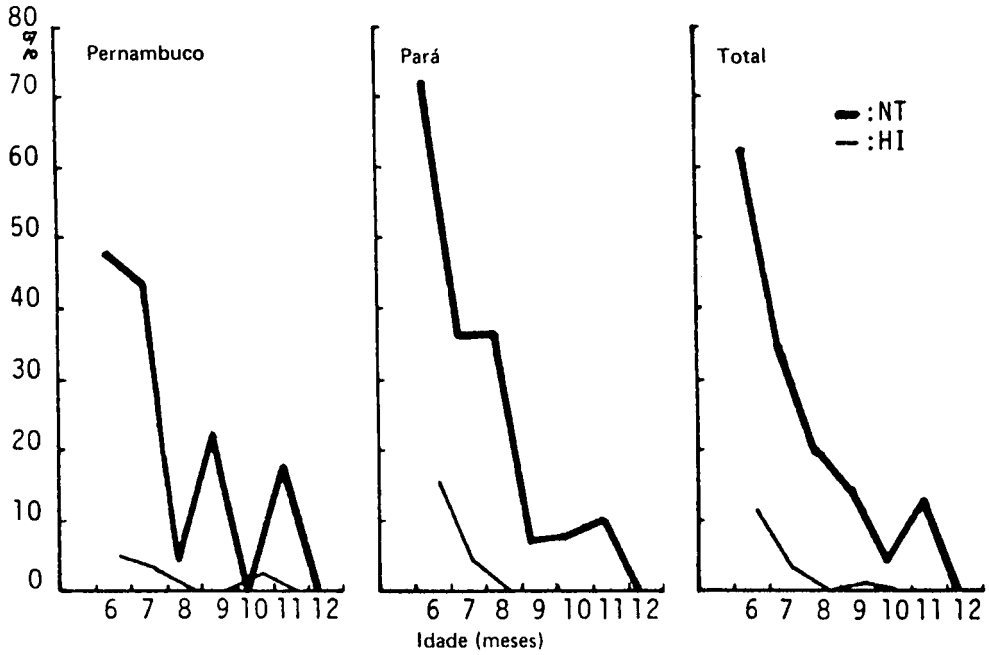


FIGURA 6: Percentuais de conversão sorológica de acordo com a idade em meses quando, tanto os títulos de anticorpos maternos como os de anticorpos após a vacinação, foram medidos apenas através da reação de inibição da hemaglutinação.

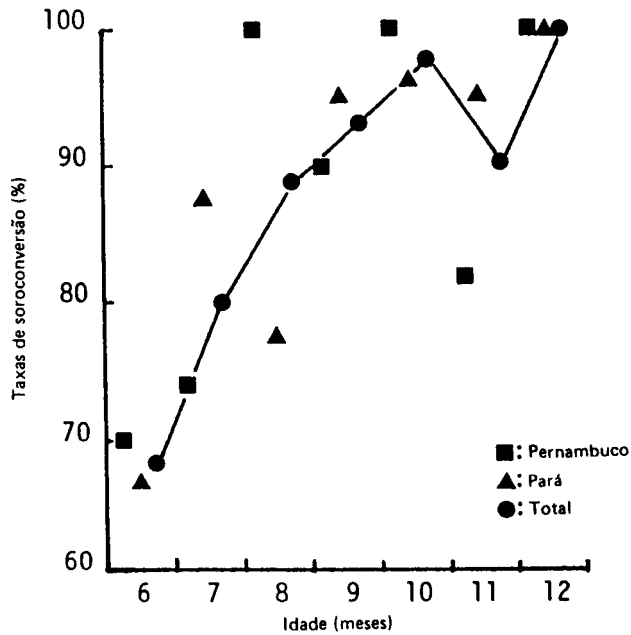
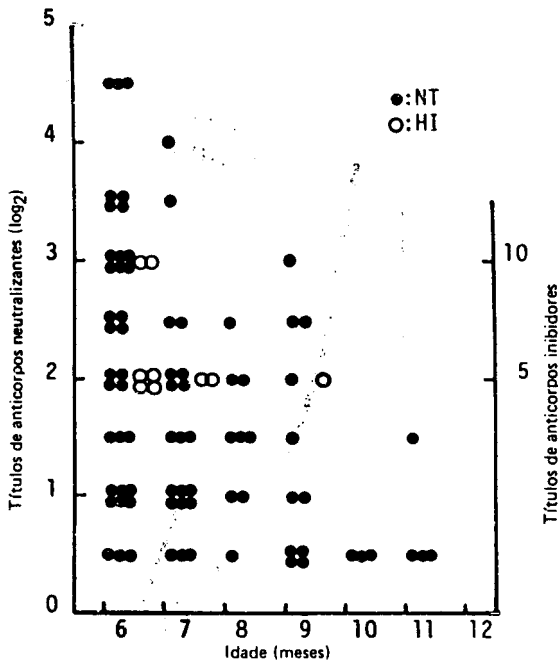


FIGURA 7: Títulos de anticorpos maternos por idade em meses. Os títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação são mostrados na escala antilogarítmica.

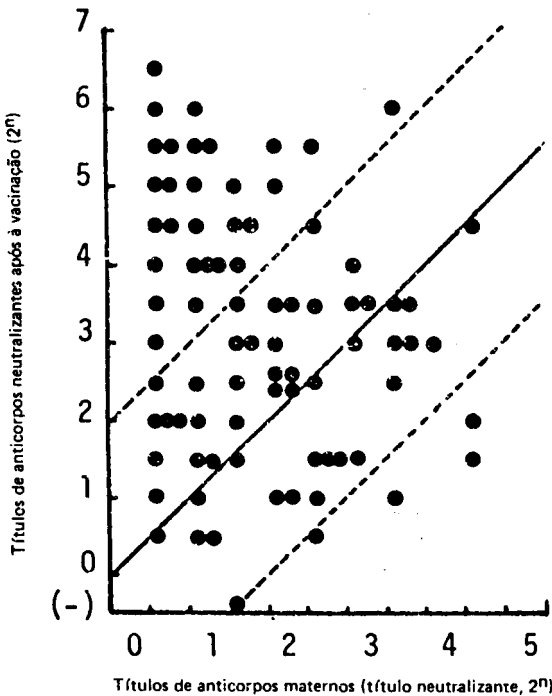


O mesmo soro teve seus títulos de anticorpos medidos pelas 2 reações, de neutralização e inibição da hemaglutinação.

Círculos fechados (ou cheios): títulos de anticorpos neutralizantes.

Círculos abertos: títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação.

FIGURA 8: Efeito inibidor do anticorpo materno residual nas respostas de anticorpo à vacinação.



A proporção de conversão serológica em relação ao título de anticorpo materno de $2^{1,5}$ foi de 47%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KATZ, S. Meacles – Forgotten but not gone. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 577.
2. HULL, H. F., Williams, P. J. e Oldfield, F. Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa. *Lancet* 1983, 1, 972.
3. RISI, Jr., J.B. Control of measles in Brazil. *Rev. Infect. Dis.* 1983, 5, 583.
4. OKUNO, Y., Ueda, S., Kurimura, T., Suzuki, N., Yamanishi, K., Baba, K., Takahashi, M., Konobe, T., Sasada, T., Onishi, K. and Takaku, K. Studies on further attenuated live measles vaccine. VII. Development and evaluation of CAM-70 measles vaccine. *Biken J.* 1971, 14, 253.
5. UEDA, S., Takahashi, M., Kurimura, T., Minekawa, Y., Suzuki, N., Yamanishi, K., Baba, K., Okuno, Y., Sasada, T., Onishi, K., Konobe, T., Takaku, K., Yamada, Y., Tanami, Y., Kusano, F., Hayakawa Y. and Kurose, T. Development of extremely attenuated live measles vaccine (CAM-EX). *Biken J.* 1972, 15, 173.
6. SHELTON, J. D., Jacobson, J.E., Orenstein, W.A., Schulz, K. F. and Donnell, Jr., H. D. Measles vaccine efficacy: Influence of age at vaccination vs. duration of time since vaccination. *Pediatrics* 1978, 62, 961.
7. JUDELSON, R.G., Fleissner, M.L. and O'Mara, D.J. School-based measles outbreaks: Correlation of age at immunization with risk of disease. *Amer. J. Publ. Health* 1980, 70, 1162.
8. BLACK, F.L., Berman, L.L., Libel, M., Reichelt, C. A., Pinheiro, F. de P., Travassos da Rosa, A., Figueira, F. and Gonzales, E. S. Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination. *Bull. W.H.O.* 1984, 62, 315.

FONTE: Otavio P. Oliva, José Roberto S. Chaves, Maria Lucília P. Loureiro, Luiz A. Pereira e Akira Homma, pesquisadores do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio- Manguinhos), Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil;
 Jorge Travassos da Rosa e Amelia T. da Rosa, pesquisadores do Instituto Evandro Chagas, Fundação Serviços de Saúde Pública, Pará, Brasil;
 Fernando J. P. Gomes, epidemiologista da Fundação Serviços de Saúde Pública, Rio de Janeiro, Brasil;
 Takeo Konobe, Iwao Yoshida, Akihisa Takamizawa, Kuniaki Koyama, Hideo Goda, Hisashi Okada, Masataka Akiyama e Terumasa Otsuka, pesquisadores do Kan-onji Institute, Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Kan-onji, Kagawa, Japan;
 Shigeharu Ueda, Michiaki Takahashi, Yoshiomi Okuno e Konosuke Fukai, pesquisadores do Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan.