

ELIANE MARA CESÁRIO PEREIRA MALUF

Avaliação da Resposta à Vacina Anti-Sarampo em Crianças de 06 a 24 meses de idade

Dissertação ao Nível de Mestrado em
Pediatria, apresentada à Universidade
Federal do Paraná. Departamento de
Pediatria.

CURITIBA
ESTADO DO PARANÁ
1984

Dedico este trabalho

A meus pais, ELAINE e OCTÁVIO, fontes
permanentes de amor e estímulo,
e a IVAN e JÚNIOR, eles sabem porque.

AGRADECIMENTOS

A autora expressa seu agradecimento a todos aqueles que, de alguma maneira, colaboraram na realização deste trabalho, e, de maneira particular:

Ao professor RAUL CORRÊA RIBEIRO, pela amizade, apoio e orientação deste trabalho.

Ao professor DR. IZRAIL CAT, coordenador do curso de pós-graduação - Mestrado em Pediatria, pelo estímulo e apoio na realização deste trabalho.

À IRENE SKRABA E MIGUEL ANGEL LINO RODRIGUEZ, técnicos do Laboratório de Pesquisas Biológicas do Estado do Paraná, FSCMR-SESB, pela inestimável colaboração com a realização das técnicas laboratoriais para a determinação dos anticorpos anti-sarampo.

Ao professor JOSÉ FERREIRA CARVALHO, livre docente do Instituto de Ciências Matemáticas de São Carlos - U.S.P., pela preciosa colaboração na análise estatística dos resultados.

À professora BEATRIZ DEFREITAS, farmacêutica responsável pelo setor de bioquímica do Laboratório do Hospital de Clínicas, e MITOKO KURIKI, farmacêutica do setor de Imunopatologia Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, responsáveis pelo estudo laboratorial do grupo de desnutridos.

À equipe do setor de Vigilância Epidemiológica e do setor de Imunizações do Distrito Sanitário Metropolitano, pelo agradável convívio e interesse demonstrado.

À equipe do Departamento de Saúde da Prefeitura Municipal de Curitiba que entendeu o sentido do trabalho e colaborou.

Aos médicos do Pronto Socorro Infantil São Luiz, que tanto contribuíram.

Ao DR. ORLEI CABRINI, diretor do Laboratório de Pesquisas Biológicas do Estado do Paraná, por ter permitido a utilização do Laboratório de Virologia para a realização deste trabalho.

Ao DR. JORGE ANTÔNIO ZEPEDA-BERMUDEZ, diretor da Divisão Nacional de Laboratórios de Saúde Pública do Ministério da Saúde, por ter permitido a utilização do laboratório de virologia da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, para a realização de parte deste trabalho.

Ao DR. AKIRA HONMA, Superintendente da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, por ter permitido que parte das técnicas laboratoriais fosse aprendida nos laboratórios dessa Fundação.

À DRA. AMÉLIA P. A. TRAVASSOS DA ROSA, chefe da Seção de Vírus-Arbovírus do Instituto Evandro Chagas, Belém-PA, que nos cedeu as hemácias de Macaco Rhesus para a realização das técnicas laboratoriais.

À NÁDIA PÁDUA DE MATTOS, funcionária da Secretaria de Saúde e Bem-Estar Social do Paraná - Grupo de Planejamento Seto-

rial - área de informações técnicas, pelo auxílio na obtenção de dados estatísticos referentes ao Paraná.

Aos colegas sanitaristas do Departamento de Epidemiologia e Controle de Doenças da Secretaria de Saúde e Bem-Estar Social do Paraná, pelo apoio e incentivo.

À ANTÔNIA SCHWINDEN, pelas sugestões a correção no texto.

Às funcionárias da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio na obtenção das referências bibliográficas.

À OLÍRIA VALENTINI, pela dedicação e paciência na datilografia deste trabalho.

Aos colegas do mestrado, pela amizade e união.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares de São Paulo que permitiu a utilização do computador IBM/370-155 para a realização dos cálculos matemáticos desse estudo.

SUMÁRIO

<u>INTRODUÇÃO</u>	1
1. <u>OBJETIVOS</u>	18
2. <u>CASUÍSTICA E METODOLOGIA</u>	20
2.1. CASUÍSTICA	21
2.2. MATERIAL	22
2.2.1. Equipamentos	22
2.2.2. Reagentes e soluções	24
2.3. Procedimento	27
2.3.1. Obtenção do peso	28
2.3.2. Classificação do estado nutricional	28
2.3.3. Colheita do material	28
2.3.4. Vacinação	29
2.3.5. Determinação do título de anticorpos anti-sarampo pela técnica de Inibição da Hemaglutinação	30
2.3.6. Soroneutralização	34
2.3.7. Determinação da Potência da Vacina	38
2.3.8. Dosagem de Proteínas Totais	39
2.3.9. Dosagem de Albumina	39
2.3.10. Dosagem de Imunoglobulinas	39
3. <u>RESULTADOS</u>	40
3.1. Comparação entre os títulos obtidos pela técnica de Inibição da Hemaglutinação e Soroneutralização	41
3.2. Apresentação dos títulos de anticorpos anti-saram- po pré e pós-vacinação	43
4. <u>DISCUSSÃO</u>	67
5. <u>CONCLUSÕES</u>	79
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	82
<u>ANEXOS</u>	104

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O sarampo constitui uma doença infecciosa extremamente contagiosa, caracterizada por febre, erupção cutânea e inflamação catarral dos olhos e aparelho respiratório 16, 19, 22, 30, 55, 64, 80, 90, 102, 103, 133. Usualmente, confere imunidade que dura a vida toda 80, 90, 133, 134.

O vírus do sarampo pertence ao grupo paramixovírus 12, 19, 30, 80, 102, 133, 136, tem aspecto esférico e mede 100 a 200 nanômetros de diâmetro. Possui envoltório externo de proteína e uma parte central de ácido ribonucleico 80, 133.

É um vírus pouco resistente. Fora do organismo, sua existência é limitada. À temperatura ambiente perde 60% de sua infectividade em três a cinco dias. À 37°C, sua meia vida é de duas horas e a 56°C de apenas 30 minutos. Sobrevive bem no frio. Em meio protéico, a -70°C, resiste cinco anos e meio. Na ausência de meio protéico, é destruído rapidamente pelos raios ultra-violeta e mesmo pela luz espectral visível. À temperatura ambiente, em 10 minutos é destruído por éter a 20% e em 30 minutos pela acetona 30.

Anderson e Goldberg, no ano de 1911, estabeleceram a etiologia viral da doença retirando material da orofaringe e sangue de pacientes com sarampo e inoculando em macacos 45, 64, 80, 92, 136.

Enders, em 1954, demonstrou a presença de um vírus no lavado faríngeo e no sangue de pacientes com sarampo nas primeiras 72 horas da doença ⁴⁵. Esse vírus, cultivado em células de rim de macaco Rhesus e em tecido embrionário humano, determinou um efeito citopatogênico caracterizado pelo aparecimento de células gigantes multinucleadas, vacuolização do citoplasma sincicial, presença de corpos de inclusão intranucleares e intracitoplasmáticos ^{43, 45, 64, 90, 133, 136}. Notou também que o soro de convalescentes reagia com um antígeno fixador de complemento desenvolvido em meio líquido de cultura, e que esse soro possuía anticorpos neutralizantes, capazes de eliminar o efeito citopatogênico desenvolvido pelo vírus ^{44, 64, 80, 133, 136}. Esses anticorpos não estavam presentes no período inicial da doença.

O sarampo é doença de distribuição cosmopolita, endêmica em todos os povos, exceto naqueles que vivem isolados. Pode ocorrer em qualquer época do ano, porém é mais frequente no final do inverno e início da primavera. Na maioria das comunidades estudadas, a doença adquire proporções epidêmicas a intervalos de dois a três anos. Essa periodicidade epidêmica é explicada pela introdução de novos indivíduos suscetíveis nessas comunidades, que nasceram ou ingressaram nas mesmas a partir de outras áreas ^{30, 80, 90, 102, 133, 136}.

É doença comum da infância; nas sociedades tecnologicamente avançadas a maior incidência de casos coincide com o início da vida escolar (aos seis anos), porém, na maioria dos países subdesenvolvidos, a doença ocorre entre as idades de dois a três anos ^{30, 80, 103, 133}.

O sarampo continua um sério problema de Saúde Pública nos

países em desenvolvimento 3, 19, 47, 54, 63, 64, 71, 73, 98, 99, 100, 102, 126, 132, 135, 136, 140. Nesses países, a letalidade pela doença está em torno de 5 a 10% 45, 102.

No Brasil, os dados existentes sobre morbi-mortalidade por sarampo não permitem uma análise aprofundada das características epidemiológicas da doença, permitindo apenas que se estabeleça suas tendências gerais. Isso decorre principalmente da deficiência no sistema de notificação 4, 88, 129, 135, 136.

Dados disponíveis a partir de 1968 mostraram que, até 1973, eram registrados em média cerca de 40.000 casos anualmente. A partir de 1973, com a introdução da vacinação anti-sarampo em larga escala, houve acentuada redução, sendo que em 1974 foram notificados cerca de 16.000 casos e 23.000 casos em 1975. A partir daí, verificou-se que o número de casos notificados anualmente tornou-se constante, até que, nos últimos três anos, observou-se um aumento importante no número de casos: 49.000 em 1978, 50.000 em 1979 e 75.000 casos em 1980 92, 129.

A notificação dos casos de óbito em pacientes com sarampo é muitas vezes incompleta. O médico que notifica o óbito não inclui o sarampo como causa básica ou associada. Dessa forma, muitas crianças que tiveram como diagnóstico principal do óbito a broncopneumonia, que ocorreu após o sarampo, não possuem no atestado de óbito o diagnóstico de sarampo. Outro fator de subnotificação que deve ser levado em conta em nosso meio é a grande ocorrência de óbitos ainda sem assistência médica 4, 92, 99, 129.

Os dados mais confiáveis que permitem quantificar a par-

participação do sarampo como causa de morte em nosso meio, foram obtidos em pesquisa realizada de 1968 a 1972 em vários países, inclusive no Brasil, pela Organização Pan Americana de Saúde. Nessa pesquisa, os dados obtidos mostram que nas crianças de três a quatro anos, nas três cidades brasileiras incluídas no projeto (Recife, São Paulo e Ribeirão Preto), o sarampo constituiu a principal causa de morte, não apenas entre as doenças infecciosas, mas entre todas as causas de óbito relacionadas 19, 88, 99, 108.

O sarampo é causa de óbito quando ocorrem complicações 4, 136, principalmente quando associadas à desnutrição 7, 53, 55, 129, 135, 136. A maioria dos estudos mostra que a letalidade por sarampo é realmente mais alta na faixa etária inferior a um ano, 1, 3, 5, 21, 54, 55, 64, 71, 78, 98, 99, 136, 142, 146, e em crianças desnutridas 7, 21, 25, 35, 42, 47, 55, 62, 63, 64, 73, 98, 100, 117, 129, 135, 136, 137, 139, 142, 143.

No Paraná, constatamos pelos dados das tabelas 1 e 2 e figura A que a incidência e a mortalidade por sarampo continuam elevadas apesar de, nos últimos anos, a cobertura vacinal atingir teoricamente 100% dos suscetíveis 138.

Isso nos mostra que os programas de vacinação não têm conseguido de fato imunizar e, conseqüentemente, prevenir a doença em nosso meio.

O fato de o sarampo ser uma das mais graves doenças infantis com alta transmissibilidade, haja vista que, em populações não imunizadas, aproximadamente 90% das pessoas que atingem os 20 anos de idade já tiveram sarampo 102, justifica os esforços empreendidos na busca de um imunobiológico capaz de prevenir a

TABELA 1-CASOS DE SARAMPO E COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA POR
100.000 HABITANTES, PARANÁ - 1965 - 1983*

ANO	CASOS	COEF. INCIDÊNCIA
1965	2.259	41,5
1966	4.255	74,5
1967	3.556	59,3
1968	5.462	86,8
1969	3.415	51,7
1970	5.030	72,7
1971	4.432	63,4
1972	2.962	42,0
1973	5.515	77,4
1974	3.421	47,5
1975	2.499	34,4
1976	7.222	98,4
1977	6.729	90,8
1978	3.988	53,3
1979	9.694	128,4
1980	21.276	279,3
1981	7.106	92,4
1982	5.168	66,6
1983*	8.833*	109,7

* Dados preliminares

PVE-DECD/FSCMR - SESB

AIT-GPC/FSCMR - SESB

Março/84

TABELA 2 - ÓBITOS POR SARAFITO E COEFICIENTE DE MORTALIDADE
 POR 100.000 HABITANTES, PARANÁ - 1965 - 1983*

ANO	ÓBITOS	COEF. MORTALIDADE
1965	270	5,0
1966
1967
1968	283	4,5
1969
1970	228	3,3
1971	253	3,6
1972	158	2,2
1973	360	5,0
1974	187	2,6
1975	244	3,4
1976	456	6,2
1977	404	5,4
1978	195	2,6
1979	332	4,4
1980	342	4,5
1981	162*	2,1
1982	70	0,9
1983*	61*	0,8

*Dados preliminares

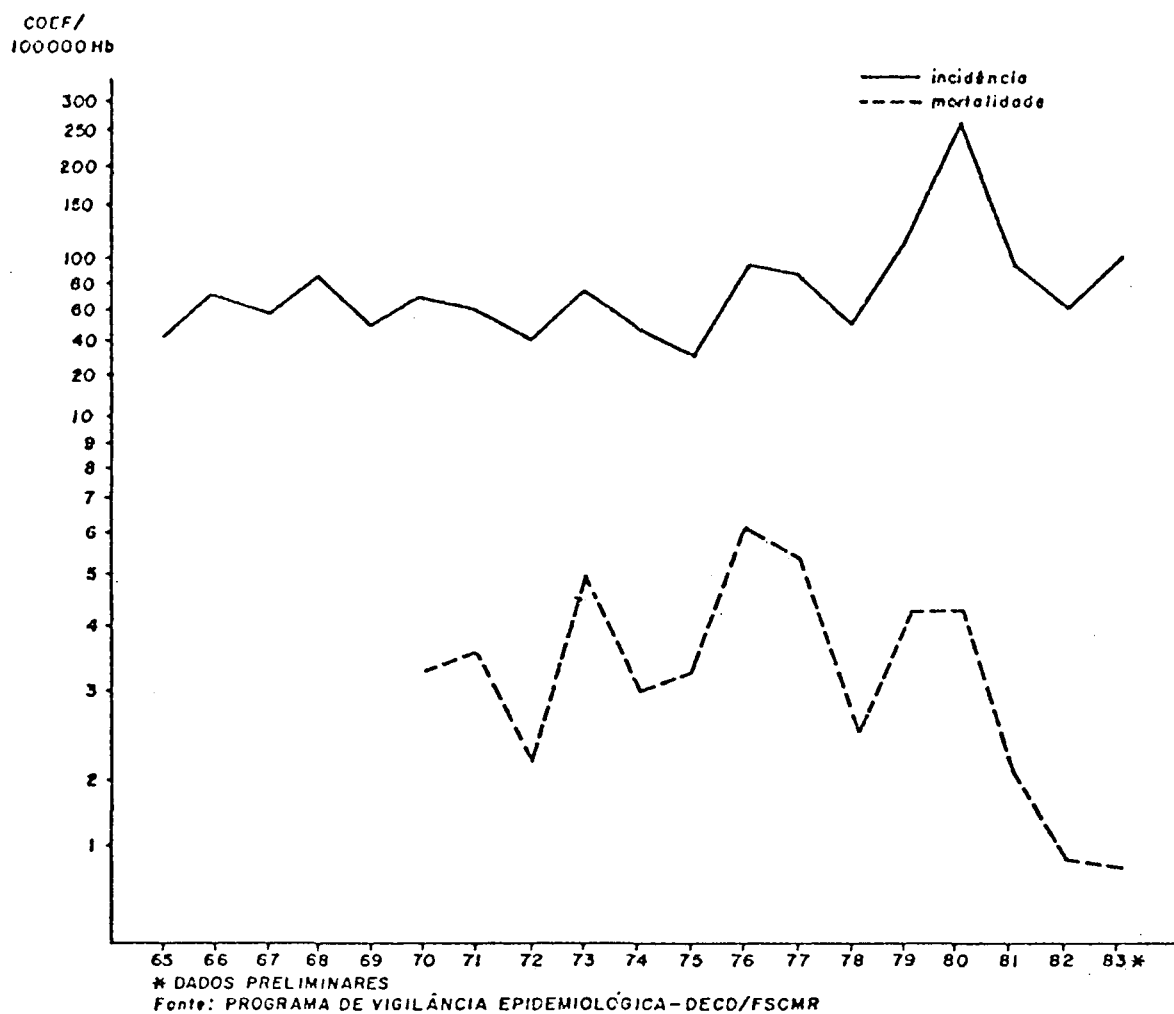
... Dados não disponíveis

PVE-DECD/FSCMR-SESB

AIT - GPC/FSCMR-SESB

Março/84

Figura A - Coeficientes de incidência e mortalidade por sarampo -
Paraná 1965 - 1983.



doença.

As principais tentativas de prevenção do sarampo foram feitas mediante o uso do soro de convalescentes. A efetividade desse procedimento variava com o tempo decorrido entre a exposição ao sarampo e a administração do soro. Os melhores resultados foram obtidos quando o soro de convalescente foi administrado dentro de um a três dias após o contato (61% de proteção) ¹³³.

Embora as tentativas de imunização vinham sendo feitas há mais de 200 anos, a grande conquista neste campo só surgiu em 1954, quando Enders e Peebles isolaram uma cepa selvagem do vírus do sarampo, a qual recebeu a denominação de "cepa Edmonston" ^{30, 41, 43, 45, 64, 76, 80, 90, 91, 127, 133, 135, 136, 137}. Essa cepa, após várias passagens através de embrião de galinha, apresentava alteração na sua virulência porém conservava sua antigenicidade. Essa cepa atenuada foi distribuída a pesquisadores de todo o mundo e a partir dela se produziu a quase totalidade das vacinas atualmente em uso. As primeiras vacinas foram produzidas em 1959 por Katz e Enders et alii, tendo eles produzido dois tipos de vacina - A e B ^{30, 43, 45, 133, 135}, observando 96% de conversões sorológicas em 400 crianças ^{133, 135}. O licenciamento da primeira vacina ocorreu nos Estados Unidos (Edmonston B, vírus vivo), em março de 1963 ⁸².

Notou-se, entretanto, que essa vacina produzia intensas reações adversas (febre, exantema) na maioria dos vacinados. Com o objetivo de impedir essas reações, foi proposta a associação de gamaglobulina, porém esse esquema encarecia sobremaneira o programa de imunização, o que representava um empecilho para sua aplicação em massa ^{64, 76, 92, 133}.

Ainda com o objetivo de reduzir os inconvenientes das vacinas já existentes, foram experimentadas vacinas de vírus inativados, mas os resultados iniciais foram desanimadores ^{76, 133, 135, 136}. Mesmo com a utilização de vacinas de vírus inativados superconcentradas e com a obtenção de conversões sorológicas entre 80 e 100% dos vacinados, verificou-se que o título de anticorpos caía após 6 meses a um nível não protetor, embora permanesse um estado de hiperreatividade capaz de reagir prontamente quando ocorria o contágio com o vírus selvagem, ou então por ação de uma dose de reforço da vacina ^{29, 64, 133, 136}. Porém, surgiram vários obstáculos ao emprego das vacinas inativadas, principalmente aqueles relacionados à aplicação de múltiplas doses, óbice este que também dificultava a imunização em massa ^{135, 136, 137}.

Finalmente, a alternativa que resolveu o problema foi a que surgiu com o emprego de vacinas de vírus vivos "superatenuados". A vacina preparada por Schwarz foi obtida a partir da cepa Edmonston A, a qual foi submetida a 77 passagens em cultura de embrião de galinha. Nos Estados Unidos, a partir de 1966, essa vacina denominada Schwarz foi testada com êxito em grande número de indivíduos ^{76, 77, 133, 135}.

Em 1968, outra vacina superatenuada foi licenciada nos Estados Unidos, a denominada Attenuvax ou vacina Enders mais atenuada. Posteriormente, vários outros países desenvolveram uma cepa atenuada do vírus para a própria produção da vacina anti-sarampo ^{66, 135, 136}.

Inúmeros trabalhos realizados em diversas partes do mundo demonstram a redução nas taxas de morbi-mortalidade da doença como resultado da vacinação em massa, implicando conseqüentemente,

importante economia para essas comunidades 4, 9, 19, 27, 28, 49, 51, 61, 63, 66, 77, 83, 109, 118, 130, 131, 132.

Portanto, a vacina é um meio altamente eficaz para se diminuir a incidência da doença. Entretanto, os resultados finais de uma vacinação em massa dependem de vários fatores, incluindo-se entre os principais a qualidade da vacina aplicada e as condições de resposta do vacinado⁹.

Como a vacina anti-sarampo contém vírus vivo, ela requer maior cuidado na estocagem, transporte e manuseio. Isto decorre também da extrema sensibilidade do vírus do sarampo, atenuado ou não, à temperatura e à luz. A dosagem e a via de aplicação, bem como a qualidade e o tipo de material usado nessa aplicação também são fatores importantes na efetividade da vacina^{22, 25, 28, 76, 78, 92, 101, 106, 140}. É óbvio, portanto, que os resultados finais vão depender do cumprimento de todas as recomendações técnicas^{22, 74}.

Entre os fatores relacionados com o vacinado, observou-se que a presença de anticorpos maternos anti-sarampo tem fundamental importância, pois interfere na resposta à vacina, neutralizando o vírus vacinal. Esses anticorpos são adquiridos passivamente e diminuem progressivamente com a idade^{2, 21, 28, 29, 40, 46, 50, 55, 75, 76, 78, 82, 83, 85, 87, 91, 92, 98, 106, 115, 144, 145, 147, 148}.

A idade da criança em que há diminuição desses anticorpos a nível não protetor é variável de região para região geográfica^{71, 147}. Notou-se que nos Estados Unidos grande parte das crianças com 12 meses de idade ainda possui níveis desses anticorpos protetores.

res ¹⁵². Já no México, a maioria das crianças com 12 meses de idade é suscetível ao sarampo, uma vez que a redução desses anticorpos a nível não protetor ocorre em torno dos sete meses de idade ¹.

Por isso, na determinação da idade ótima para a vacinação é necessário estudar, em cada área, a eficácia da vacina naquela idade considerada. Dessa forma, dever-se-ia levar em conta a taxa de soroconversão e a morbi-mortalidade específicas por idade 23, 28, 130.

Nos Estados Unidos, foi observado que os anticorpos maternos estavam presentes em níveis protetores durante todo o primeiro ano de vida. Yeager et alii ¹⁴⁹ demonstraram a interferência desses anticorpos na resposta à vacinação anti-sarampo. Eles vacinaram crianças com idade inferior a 12 meses e não obtiveram resposta satisfatória. Os insucessos da vacinação foram evidenciados numa grande proporção de crianças ¹⁴⁸ e foram atribuídos à presença de anticorpos maternos. Com o objetivo de se excluir esse fator de interferência, foi recomendado que a vacina anti-sarampo fosse realizada aos 12 meses de idade. Entretanto, os mesmos autores acima citados demonstraram que ainda 14,6% das crianças vacinadas aos 12 meses não apresentaram título de anticorpos protetores, taxa essa que diminuía para 5,2% quando as crianças foram vacinadas a partir dos 13 meses ⁵¹. Krugman et alii ⁷⁵ também apresentaram dados consubstanciando a reduzida eficácia da vacina anti-sarampo abaixo dos 12 meses. Devido a isso, desde 1976, o Comitê de Doenças Infecciosas da Academia Americana de Pediatria vem recomendando que a vacina anti-sarampo seja aplicada a partir dos 15 meses de idade ^{34, 51, 109, 122, 148}. Somente em condições especiais ela a recomenda a partir dos

seis meses de idade, e a revacinação após aos 15 meses ^{50, 51, 75, 77, 92, 144}.

Essa última recomendação pode ser válida para países em desenvolvimento, já que neles se observa alta incidência de sarampo no primeiro ano de vida, decorrente do desaparecimento precoce dos anticorpos maternos protetores ⁷¹.

Nos países da América Latina, verificou-se uma incidência de 100 casos de sarampo por 100.000 hab., sendo que 16% ocorriam antes de um ano de idade, proporção 10 vezes mais elevada que nos Estados Unidos ⁸⁷.

Na África, por exemplo, o sarampo é uma das principais causas de morbi-mortalidade em crianças menores de dois anos; 2 a 3% das crianças adquirem a doença antes dos seis meses de idade, 25 a 30% antes dos 12 meses e 55 a 60% antes dos dois anos ⁹⁷.

Um estudo realizado no Quênia ⁹⁷ demonstrou que 90% das crianças já não tinham anticorpos maternos anti-sarampo entre sete e oito meses de idade, período em que a incidência da doença começava a aumentar. Foi demonstrado, ainda, que a taxa de soroconversão, como resposta à vacina anti-sarampo, foi de 100% no grupo etário de oito meses. No México também foi verificada alta taxa de soroconversão para crianças vacinadas com idade entre seis e oito meses ¹.

A idade gestacional também influencia no tempo de desaparecimento desses anticorpos adquiridos passivamente. Há estudos demonstrando que as crianças prematuras apresentavam soro-

conversão com a vacina anti-sarampo em idade menor do que aquelas nascidas a termo, presumivelmente porque receberam menos anticorpos maternos ao nascer ²¹, 97, 146.

Além disso, observou-se que o desaparecimento dos anticorpos adquiridos passivamente tem aspectos peculiares nos desnutridos. Em quatro países da América do Sul, incluindo o Brasil, foi realizado um estudo que procurou avaliar o estado nutricional e a eficácia da vacina anti-sarampo ²¹. Esse trabalho mostrou resultados diferentes em relação à idade da criança. Para as crianças de sete meses, a taxa de soroconversão obtida com a vacina anti-sarampo entre os desnutridos foi de 87,4% enquanto para os nutridos foi de 69,4%. Para as crianças de 12 meses, a taxa de soroconversão entre os desnutridos foi de 85,7% enquanto para os nutridos foi de 92,4%. Esses resultados sugerem que a desnutrição favorece uma perda precoce dos anticorpos adquiridos passivamente e com isso favoreceria a eficácia da vacina; porém, a desnutrição mais prolongada poderia alterar a resposta da criança à vacina ²¹.

Outra dúvida com relação à imunização do desnutrido é o conceito de que este teria sua capacidade de resposta imunológica alterada ^{25, 35, 93, 94, 96, 100, 107}. Essa teoria é baseada em estudos recentes que demonstraram uma resposta imunologicamente alterada do desnutrido frente a diferentes agentes infecciosos ^{42, 62}. Katz e Stiehm citam que há um risco potencial no uso de vacina de vírus vivo em desnutridos, pois esses vírus ficariam em estado de latência e posteriormente levariam a infecção tipo pan-encefalite esclerosante subaguda ⁶². É citado também um risco teórico dos desnutridos desenvolverem complicações severas pela disseminação do próprio vírus vacinal ^{100, 143}.

É importante salientar que a intensidade da desnutrição pode estar associada às complicações acima referidas. McMurray et alii⁹⁶ demonstraram que crianças moderadamente desnutridas não apresentaram complicações da vacina e produziam anticorpos em níveis considerados protetores.

Outro fator ainda não esclarecido, e que tem sido observado recentemente em crianças vacinadas antes do primeiro ano de vida, é que muitas dessas crianças que não responderam à administração da vacina, também não responderam à revacinação após os 12 meses de idade^{50, 85, 144}.

Este fato é importante e necessita esclarecimento, pois há esquemas de vacinação recomendando que as crianças vacinadas antes dos 12 meses, recebam uma segunda dose após completarem os 12 meses de idade. Os resultados dessas observações recentes chamam a atenção para o fato de que grande parte das crianças vacinadas com essa segunda dose pode não estar sendo protegida, e por isso essas crianças merecem ser seguidas e ter avaliado o seu comportamento em situação de exposição ao vírus selvagem.

Para se atingir a meta do controle do sarampo são necessários o estudo epidemiológico da doença e a avaliação dos programas de imunização, através de análise da cobertura vacinal e de medidas laboratoriais para a verificação das soroconversões obtidas com a vacina.

O estudo epidemiológico baseia-se nos dados obtidos através do Programa de Vigilância Epidemiológica. A ação da Vigilância Epidemiológica compreende a coleta de informações, investigações e levantamentos necessários à programação e à avaliação

das medidas de controle de determinada doença. Esse sistema de informação, tanto com relação à morbidade como à mortalidade por sarampo, ainda possui graves falhas em nosso meio, como já foi citado acima em relação à subnotificação.

A cobertura vacinal tem como meta imunizar todos os suscetíveis, e no caso do sarampo a cobertura desejada é de 100%. Entretanto, na prática, mesmo que se consiga vacinar todos os suscetíveis, a imunização poderá não ocorrer em todos os vacinados. Por isso é importante avaliar a taxa real de soroconversão nos programas de imunização.

A literatura cita que as duas melhores técnicas para a avaliação sorológica do sarampo são: Inibição da Hemaglutinação e Soroneutralização¹², havendo indicação de que a Soroneutralização possa ser mais sensível^{29, 97, 128, 136}, e por isso seria a ideal, principalmente para se detectar a presença de anticorpos em pequenas quantidades^{29, 64, 128}.

A técnica de Inibição da Hemaglutinação, por outro lado, embora menos sensível que a Soroneutralização, é a mais utilizada, por ser mais simples, mais rápida e tão confiável quanto a Soroneutralização para propósitos de estudos epidemiológicos^{12, 29, 38, 61, 78, 113, 136}.

No presente estudo optou-se por utilizar as duas técnicas, a Inibição da Hemaglutinação e a Soroneutralização.

Visto que há vários fatores que influenciam na resposta à vacina anti-sarampo, e que esses fatores variam de região para região, é exatamente essa variação que faz com que qualquer re-

comendação seja avaliada e adequadamente adaptada às necessidades de uma nação, um grupo populacional, uma região geográfica ou um quadro ambiental particular¹, 66.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS

1. Avaliar a taxa de soroconversão obtida em crianças vacinadas contra o sarampo entre seis e 24 meses de idade em nossa comunidade.
2. Avaliar se os fatores sexo, estado nutricional e idade à vacinação influenciam a taxa de soroconversão à vacina anti-sarampo.
3. Avaliar as principais alternativas para um esquema de vacinação contra o sarampo e suas conseqüências em termos epidemiológicos.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

2. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

2.1. CASUÍSTICA

A casuística é composta de 283 crianças com idade variando entre 06 e 24 meses, de ambos os sexos. Duzentas e setenta e uma dessas crianças foram estudadas durante a visita programada para receberem a vacina nos postos de imunização e doze crianças desnutridas foram estudadas após alta hospitalar.

Antes de serem vacinadas, as crianças foram submetidas a uma triagem que consistia num breve interrogatório sobre as suas condições atuais de saúde, realizada pela própria atendente do setor de imunização, e dependendo dessa avaliação a criança era submetida à vacinação.

O critério utilizado para inclusão foi:

- a) crianças de seis meses a 24 meses que não haviam recebido a vacina anti-sarampo (comprovada pela carteira de vacina).

Já para exclusão, foram utilizados os seguintes critérios:

- a) crianças que haviam tido sarampo;
- b) crianças em vigência de quadro febril ou com qualquer manifestação de doença aguda;
- c) criança sob tratamento imunossupressor;
- d) crianças prematuras (história materna de interrupção

da gestação antes de 37.^a semana);

- e) crianças que tivessem recebido sangue, plasma ou soroglobulina imune até seis semanas antes ou após a vacinação;
- f) crianças cujo título de anticorpos anti-sarampo na amostra colhida pré-vacinação fosse considerado protetor.

A casuística foi composta por 223 crianças, sendo 108 (48,4%) do sexo masculino e 115 (51,6%) do sexo feminino.

A formação dos grupos foi baseada no estado nutricional e foram caracterizados dois grupos: um composto por 201 crianças nutridas e outro composto por 22 crianças desnutridas.

Posteriormente, foram estudadas também crianças revacinadas após os 12 meses de idade por não terem apresentado soroconversão após a vacinação realizada antes dos 12 meses de idade.

2.2. MATERIAL

2.2.1. Equipamentos:

- Balança Filizola.
- Pesos padronizados de 2,3 e 5 quilogramas (pesos de metal marca Marte-São Paulo).
- Lancetas estéreis descartáveis (Inlab.).
- Discos de papel filtro medindo 14 mm de diâmetro.
- Pinça anatômica.
- Tubos com tampa rosqueável, com dimensão de 13 x 100mm, marca pyrex.
- "freezer" (congelador gelomatic) à temperatura de -20°C.

- Tubos de hemólise com dimensão de 13x100mm de diâmetro.
- Seringas descartáveis de 10ml.
- Agulhas descartáveis.
- Placas de microtitulação contendo 96 escavações com fundo em U (Titerk-Limbro).
- Placas de microtitulação contendo 96 escavações com fundo chato (Titerk-Limbro).
- Placas de microtitulação contendo 96 escavações com fundo em V (Interlab).
- Pipetas de 1 e 2ml.
- Pipetas gotejadoras (0,025ml e 0,05ml) - Interlab.
- Microdiluidores (0,025ml) - Cooke engineering company.
- Microdiluidores (with tip ejector, 0,025ml) titerk.
- Go no Go (0,25ml) - Cooke engineering company.
- Pipetador automático com ponteiras descartáveis de 0,05 ml (titerk).
- Tubos para cetrifugação, graduados, forma cônica, com dimensão de 17x108mm, marca pyrex.
- Centrífuga refrigerada-Janetzki K23 - (até 8.000 r.p.m).
- Agitador Kline-modelo 255-Fanem Ltda, São Paulo-Brasil.
- Agitador Phoenix-mod. At:56, ind. bras.
- Estufa (37°C) - Soc. Fabbe Ltda.
- Estufa (37°C) contendo 5% de CO₂.

- Câmara de Neubauer.

- Microscópio óptico - Olympus - Tóquio.

2.2.2. Reagentes e Soluções:

Vacina anti-sarampo: vacinas fornecidas pela Ceme (Central de Medicamentos), preparadas com uma cepa superatenuada do vírus do sarampo, designada Schwarz, cultivada em células de embrião de galinha.

Parte dos lotes da vacina utilizada era originária do Institut Merieux - Lyon, França, já liofilizada e fracionada, e outra parte, da mesma origem, foi fracionada e liofilizada pelo laboratório de Biomanguinhos (Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro).

Lotes utilizados

a) Rouvax (provenientes do Institut Merieux - Lyon, França:

V 1187

V 0221

V 0891

V 1018

V 0909

V 0859

V 0972

V 0911

V 0838

b) Lotes fracionados e liofilizados pelo Laboratório de Biomanguinhos (Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro):

8207852

8208911

Apresentação: frasco-ampola fechado a vácuo, com rolha de borracha, contendo 5 doses de vacina liofilizada e acompanhada de uma ampola contendo 2,5ml de diluente.

Cada dose de vacina continha pelo menos 1000TCID₅₀ (dose infecciosa em cultura de tecido) de vírus vivo atenuado.

Essa determinação da potência da vacina foi realizada no laboratório de virologia da Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro-RJ).

- Gelatina (DIFCO)
- Antígeno para o teste de Inibição da Hemaglutinação, do Instituto Behring, derivado da cepa 1677 do Dr. Enders.
- Antígeno para o teste de Soroneutralização; vírus do sarampo - cepa Naghata, cedido pela Fundação Oswaldo Cruz.
- Albumina bovina: fração V - Sigma.
- Meios de cultura: Meio 199 (Nassui).
Tripsina a 0,25%.
- Bicarbonato de Sódio a 7,5%.
- Suspensão de hemácias de Macaco Rhesus (macaca Mulatta): cedida pelo Instituto Evandro Chagas - Belém-PA, e pela Fundação Oswaldo Cruz (Biomanguinhos, Rio de Janeiro-RJ).

Apresentação: frascos de 50ml contendo solução estéril de Alsever. A concentração das hemácias no frasco é de 5%. A conservação é feita mantendo-se a suspensão entre 2 a 8°C de temperatura. Este material, quando estocado adequadamente, tem uma validade de até 20 dias a partir da coleta.

Solução de Alsever:

dextrose	20,50 gr
citrato de sódio	8,00 gr
ácido cítrico	0,55 gr
cloreto de sódio	4,20 gr
azida sódica	0,2 gr
água bidestilada q.s.p.	1 000 ml

Esta solução é conservada entre 2 e 8°C.

O pH deve estar entre 6,0 e 6,2. Se o pH estiver abaixo de 6,0, deve ser ajustado com solução 1N de NaOH; se o pH estiver acima de 6,2 deve ser ajustado com solução 1N de HCl. A solução é filtrada em membrana microporosa (medida do poro: 0,22u) para esterilização ou colocada em autoclave a 115°C por 15 minutos.

- P.B.S. (fosfato salino tamponado): pH 7,2.

fosfato dissódico (Na_2HPO_4)	1,096 gr
fosfato monossódico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$)	0,315 gr
NaCl	8,500 gr
água destilada q.s.p.	1 000 gr

Este P.B.S. contém 0,0077 M de Na_2HPO_4 , 0,0023 M de

NaH_2PO_4 , $\text{H}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$, 0,146 M de NaCl, e tem pH de 7,2 + 0,2.

- Antibióticos: Eritromicina (concentração de 3×10^4 ug/ml).
Kanamicina (concentração de 10^5 ug/ml).
Fungizon (concentração de 1 000 ug/ml).
- Células da linhagem VERO, células de rim de macaco Verde Africano (*Cercopithecus aethiops*).
- Soro bovino (cedido pela Fundação Oswaldo Cruz).
- Soro Controle Positivo:

Foram incluídos no teste de Inibição da Hemaglutinação dois soros controle positivos, com títulos conhecidos, cedidos pelo Instituto Evandro Chagas - Belém-PA.

A título 1:80

B título 1:160

Foi incluído no teste de Soroneutralização um soro controle positivo, com título conhecido de 1:8, cedido pela Fundação Oswaldo Cruz.

- Soro Controle Negativo:

Foi incluído no teste de Inibição da Hemaglutinação um soro controle, cujo título era conhecido anteriormente como sendo negativo.

2.3. PROCEDIMENTO

Dados de identificação, história e exame físico foram

obtidos pela autora mediante um questionário padrão que consta no anexo 1.

2.3.1. Obtenção do peso

As crianças foram pesadas utilizando balança Filizola da própria unidade em que estava sendo realizado o trabalho. O aparelho foi sempre calibrado previamente com pesos padrões de 2,3 e 5 quilogramas.

Foi verificado, cuidadosamente, a cada pesagem, se a balança estava nivelada; as crianças foram pesadas sempre despidas. O peso foi comparado com os dados de Marcondes - Santo - André (Classe IV) ⁸⁵, ¹²⁴, ¹⁵⁰, e assim obtidos os percentis correspondentes.

2.3.2. Classificação do Estado Nutricional

Os pesos obtidos foram comparados com os de Marcondes ⁸⁹, ¹⁵⁰. Foram consideradas desnutridas aquelas crianças cujo peso encontrava-se abaixo do 2º desvio padrão negativo, e nutridas as que estivessem acima desse limite.

2.3.3. Colheita do material

O material foi colhido no período de maio de 1982 a março de 1983. Todas as amostras foram obtidas pela autora, e muitas vezes a segunda coleta foi realizada na própria moradia da criança.

A amostra foi obtida por punção digital e o sangue absor-

vido com disco de papel filtro, o qual tem a capacidade de absorver 0,1ml de sangue, correspondente a 0,05ml de soro.

O disco era preso por uma pinça e completamente saturado por aplicação direta no dedo puncionado. Foram colhidos pelo menos dois discos de cada criança, os quais foram colocados em vidros com tampa rosqueada, identificado e estocado a -20°C .

Foram colhidas amostras pré e pós-vacinação, com intervalos de aproximadamente quatro semanas entre elas. Na revacinação, o procedimento foi o mesmo.

Com relação ao grupo de desnutridos, a primeira amostra foi obtida por punção de veia jugular externa, da qual era obtido aproximadamente 5ml de sangue para ser usado na dosagem de anticorpos anti-sarampo e dosagem de proteínas totais, albumina e imunoglobulinas. A dosagem das proteínas totais e albumina foi usada para a classificação dos desnutridos segundo os critérios de McLaren ⁹⁵.

No retorno dos desnutridos, foi realizada somente a punção digital.

2.3.4. Vacinação

As crianças foram vacinadas pela atendente do Setor de Imunização. As vacinas foram diluídas imediatamente antes da administração, e utilizadas somente durante a primeira hora, sendo então desprezadas. Eram protegidas da luz e calor, e observada rigorosamente a data de expiração do prazo.

Dose a administração: foi administrado 0,5ml de vacina

por via subcutânea na face externa da parte superior do braço. Esta dose corresponde a pelo menos 1 000 T.C.D.I.₅₀ (dose infecciosa em cultura de tecidos sensíveis) de vírus do sarampo hipera-tenuado (cepa Schwarz).

2.3.5. Determinação dos anticorpos anti-sarampo pela técnica de Inibição da Hemaglutinação (Rosen, L.¹¹³, modificada)

2.3.5.1. Preparo dos eritrócitos

A suspensão de hemácias foi filtrada através de 2 camadas de gaze, em tubos cônicos graduados, com tampa de rosca; 15ml dessa suspensão foi colocada em um tubo para preparar a suspensão a 4,0% e 50ml em outro tubo para preparar a suspensão a 50%.

Os dois tubos foram centrifugados a 1 500 r.p.m.. Removeu-se o sobrenadante e re-suspenderam-se as células em P.B.S.

As células foram lavadas três vezes, e após a terceira lavada foi verificado o volume de cada tubo e preparada a suspensão a 4,0% e a 50%.

Padronização da suspensão de eritrócitos: a suspensão a 0,4% de células foi preparada com uma solução de P.B.S. com albumina bovina a 1%.

2.3.5.2. Tratamento do soro

Os discos foram retirados do "freezer" (à temperatura de -20°C) e descongelados à temperatura ambiente.

Foi colocado 0,4ml de P.B.S. em cada tubo de vidro contendo os discos que foram mantidos em agitação constante por 1 hora. Em seguida os soros foram inativados em banho-maria a 56°C por 30 minutos.

Com o auxílio de um bastão de vidro completou-se a eluição do soro, esmagando-se o disco no fundo do tubo. O disco foi retirado com uma pinça estéril e desprezado.

Esse soro foi centrifugado a 1.500 r.p.m. e em seguida aspirado 0,2ml do mesmo que foi colocado em tubo de hemólise.

Adicionou-se 0,05ml de suspensão de hemácias de macaco Rhesus a 50% em cada tubo contendo soro, os quais foram então mantidos a 4°C por uma hora, com agitação ocasional.

Foi centrifugado novamente a 1.500 r.p.m. durante 15 minutos e retirado 0,05ml do sobrenadante, que correspondia a uma diluição do soro a 1:10, e colocado na microplaca com fundo em v.

2.3.5.3. Titulação de Antígeno

O antígeno foi preparado a uma diluição de 1:5, combinando-se 0,2ml de antígeno com 0,8ml da solução de P.B.S. com albumina bovina a 1% e mantido a 4°C por 15 minutos.

Foi colocado 0,025ml da solução de P.B.S. com albumina bovina a 1% da 2.^a à 9.^a escavação em três fileiras da placa de microtitulação e 0,05ml do antígeno diluído a 1:5 na 1.^a escavação das três fileiras.

Diluiu-se o antígeno, por passagens sucessivas dos microdiluidores da 1.^a à 9.^a escavação, obtendo-se as diluições de 1:5 até 1:1280.

Adicionou-se 0,025ml da solução de P.B.S. com albumina bovina a 1% a cada escavação contendo antígeno diluído e 0,05ml dessa solução em três escavações adicionais para o controle de células.

Pipetou-se 0,05ml da suspensão de hemácias de macaco Rhesus a 0,4% em cada escavação de antígeno diluído e nas três escavações adicionais para o controle de células.

Examinou-se a placa para se verificar a não existência de bolhas.

A placa coberta foi mantida a 37°C por 1 hora, e removida para a temperatura ambiente por 15 minutos, quando então realizou-se a leitura e foram registrados os resultados pelos padrões de aglutinação.

Considerou-se hemaglutinação completa a presença de um depósito granular vermelho desenhando difusamente a concavidade da placa.

Determinou-se o título do antígeno como a mais alta diluição que causa completa aglutinação das células. Essa determinação foi realizada em triplicata, sendo que os títulos nas três fileiras não podiam diferir mais que duas diluições (se as diferenças fossem maiores, a titulação era repetida). O título que coincidissem em pelo menos duas fileiras, era o título que cor-

respondia a uma unidade hemaglutinante.

O título do antígeno usado no trabalho foi 1:80 (o antígeno foi titulado todas as vezes que o teste foi realizado). Na realização do teste, foram utilizadas quatro unidades hemaglutinantes do antígeno.

2.3.5.4. Realização do teste de Inibição da Hemaglutinação para o sarampo

Foi usada uma fileira da microplaca para cada amostra de soro, sendo as 11 primeiras escavações de cada fileira para as diluições séricas a partir da diluição 1:10, e o 12º orifício para o controle do soro.

Pipetou-se 0,05ml do soro tratado (diluição, 1:10) na 1ª escavação e 0,025ml na última escavação da placa (para controle do soro).

Foi colocado 0,025ml da solução de P.B.S. com albumina bovina a 1% em todas as escavações, exceto na primeira escavação de cada fileira.

Diluiu-se o soro por passagens sucessivas dos microdiluidores da 1ª à 11ª escavação.

Adicionou-se 0,025ml do antígeno diluído contendo quatro unidades hemaglutinantes em cada escavação, exceto no controle do soro, e manteve-se à temperatura ambiente por uma hora.

Após a adição de 0,05ml da suspensão de hemácias de maca-

co Rhesus a 0,4% em todas as escavações, colocou-se a 37°C por 1 hora.

A placa foi mantida à temperatura ambiente por 15 minutos antes de se realizar a leitura.

Considerou-se que o título de anticorpo sérico é a mais alta diluição que inibe completamente a hemaglutinação. A inibição da hemaglutinação foi indicada pela presença de um botão vermelho compacto no fundo da placa, que era confirmada pelo aparecimento da imagem em forma de "lágrima" obtida pela inclinação da placa a 30° por 15 segundos.

Considerou-se o título de 1:10, após quatro semanas da vacinação, como o limite mais baixo de resposta positiva, levando-se em conta que, após o declínio de duas a quatro vezes do título inicial (que ocorre normalmente durante o ano após a vacinação), este era o título mais baixo que se correlacionara com imunidade sólida ^{21, 136}.

Para controle da técnica, cada vez que o teste foi realizado o antígeno foi retitulado, bem como foram titulados os soros controles (positivo e negativo).

2.3.6. Soroneutralização

2.3.6.1. Preparo das células VERO

As células VERO foram cultivadas em meio 199 com antibiótico e 5% de soro bovino e foram mantidas em estufa a 37°C até a formação da monocamada celular.

Após a formação da monocamada, o meio 199 foi retirado e a seguir adicionada solução de tripsina 0,25% que foi desprezada logo que se iniciava o descolamento das células.

Foi então adicionado novamente meio 199 com antibiótico e 2% de soro bovino, e com a ajuda de uma pipeta as células foram completamente descoladas da parede de vidro.

A suspensão de células foi ajustada com o auxílio de uma câmara de Neubauer à concentração de 20×10^4 células por ml e mantidas a 4°C até a hora do uso.

2.3.6.2. Preparo dos Eritrócitos

A suspensão de hemácias foi filtrada através de duas camadas de gaze, em tubos cônicos graduados, com tampa de rosca. Os tubos foram centrifugados a 1 500 r.p.m. O sobrenadante foi removido e re-suspenderam-se as células em P.B.S.. As células foram lavadas três vezes e ajustadas à concentração de 0,5%.

2.3.6.3. Titulação do vírus

Em sete tubos de hemólise foi colocado 1,8ml de meio 199 com antibiótico.

No primeiro tubo foi adicionado 0,2ml da suspensão viral (cepa Naghata), descongelada imediatamente antes do uso. A mistura foi agitada até que houvesse uma completa homogeneização, obtendo-se uma diluição de 10^{-1} do vírus. Dessa diluição, foi retirado 0,2ml e adicionado no tubo seguinte, obtendo-se a diluição de 10^{-2} , e assim sucessivamente até o sétimo tubo, quan-

do se obteve uma diluição a 10^{-7} . Esse processo foi realizado em banho de gelo para evitar queda no título do vírus.

Em todas as escavações de uma microplaca de fundo em U foi colocado 0,025ml de meio 199. A seguir foi adicionado 0,025ml da suspensão viral nas diferentes concentrações nas primeiras escavações de cada fileira. A 11^a e 12^a escavações de cada fileira foram utilizadas como controle de células, e nelas foi colocado 0,05ml de meio 199. Para cada diluição viral foi utilizada uma fileira diferente da microplaca. A suspensão já referida foi homogeneizada com auxílio de um vibrador e em seguida a microplaca foi colocada a 37°C por 1 hora, em ambiente a 5% de CO₂.

Após a incubação foi adicionado em todas as escavações da microplaca 0,1ml da suspensão de células VERO com 2% de soro bovino (20 x 10⁴ células por ml).

A seguir a microplaca foi incubada a 37°C durante sete dias em ambiente de 5% de CO₂.

Ao final desse período as microplacas foram examinadas com o auxílio de microscópio, para a avaliação do efeito citopático.

Em seguida, 0,025ml de hemácias de macaco Rhesus foi colocado em todas as escavações e a microplaca incubada a 36°C por uma hora. Após isso, as escavações foram lavadas em P.B.S. e a aderência dos eritrócitos ao lençol celular foi avaliada com o auxílio de microscópio óptico (Hemadsorção).

A diluição que continha 100 T.C.D.I.₅₀/0,1ml, foi obtida

pelo método de Reed-Muench 11, 110.

Foi adicionada gelatina a 0,5% ao vírus diluído em meio 199 para manter sua estabilidade.

2.3.6.4. Tratamento do soro

Os soros adsorvidos foram retirados do "freezer" e colocados em tubos de hemólise e descongelados à temperatura ambiente.

Em cada um dos tubos foi colocado 0,2ml de meio 199 obtendo-se a diluição de 1:5. Os tubos foram mantidos em agitação constante por 1 hora e em seguida os soros foram inativados em banho-maria a 56°C por 30 minutos.

Com o auxílio de um bastão de vidro, completou-se a eluição do soro esmagando-se o disco no fundo do tubo. O disco foi retirado com pinça estéril e desprezado.

Este soro foi centrifugado a 1.500 r.p.m. e o sobrenadante foi conservado a 4°C até a realização do teste.

2.3.6.5. Realização do teste

O teste foi realizado no Laboratório de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz - Riode Janeiro.

Na primeira escavação de cada fileira de uma microplaca com fundo em U foi adicionado 0,05ml do soro em estudo. Nas demais escavações foi adicionado 0,025ml de meio 199 com antibió-

tico. A seguir, com auxílio de microdiluidores procede-se a diluição do soro de 1:5 até 1:640.

Após isso, 0,025ml da suspensão viral foi adicionado em todas as escavações e a suspensão homogeneizada mediante o uso de vibrador e incubada a 37°C por uma hora em ambiente a 5% de CO₂.

Em seguida, 0,1ml de células VERO com 2% de soro bovino foi adicionado em todas as escavações da placa e a suspensão foi homogeneizada e incubada a 37°C por quatro dias, em 5% de CO₂.

Posteriormente, o efeito citopático foi avaliado e considerou-se como título de anticorpos séricos a mais alta diluição do soro em que não ocorreu o efeito citopático, isto é, em que houve a completa neutralização do vírus.

Todas as vezes que o teste foi realizado, usou-se como controle sua realização em duplicata, a retitulação do vírus, o controle dos soros de referência, o controle de células e a prova de hemadsorção.

Considerou-se positivo títulos de anticorpos neutralizantes anti-sarampo \geq 1:5.

2.3.7. Determinação da Potência da Vacina

2.3.7.1. Diluição da vacina

Em sete tubos de hemólise foi colocado 1,8ml de meio 199 com antibiótico. No primeiro tubo foi adicionado 0,2ml da vaci-

na previamente diluída com 2,5ml de meio 199, obtendo-se então a diluição 10^{-1} . Foi retirado 0,2ml do conteúdo desse tubo e adicionado no tubo seguinte, obtendo-se a diluição 10^{-2} , e assim sucessivamente até a diluição 10^{-7} .

2.3.7.2. Determinação da Potência

Nas primeiras 10 escavações de cada fileira de uma placa de fundo chato foi adicionado 0,1ml da vacina diluída, utilizando-se uma fileira para cada diluição. A 11.^a e 12.^a escavações foram utilizadas para controle de células. Foi adicionado 0,1ml da suspensão de células VERO em soro bovino a 2% a cada escavação, sendo que nas duas últimas escavações de cada fileira foi colocado 0,2ml da suspensão.

A mistura foi incubada a 37°C por sete dias em ambiente a 5% de CO₂. Após esse período, determinou-se o efeito citopático com o auxílio de microscópio óptico e o título da vacina foi calculado pelo método de Reed-Muench ^{11, 110}.

2.3.8. Dosagem de Proteínas Totais pelo método do Biureto

2.3.9. Dosagem de Albumina sérica pelo método do Verde Bromocresol.

2.3.10. Dosagem de Imunoglobulinas: IgA, IgM, IgG por radioimuno-difusão.

RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. COMPARAÇÃO ENTRE OS TÍTULOS OBTIDOS PELA TÉCNICA DE INIBIÇÃO DA HEMAGLUTINAÇÃO E DE SORONEUTRALIZAÇÃO

Das 283 crianças estudadas, foram obtidas 864 amostras de soro. Duzentas e oitenta e nove amostras foram tituladas simultaneamente pelas técnicas de Inibição da Hemaglutinação (HI) e Soroneutralização (NT).

A tabela 3 apresenta os resultados dessas determinações, comparando os títulos obtidos por ambas as técnicas.

Tabela 3 - Comparação entre os títulos obtidos com 289 amostras submetidas aos testes de Inibição da Hemaglutinação e Soroneutralização.

NT	HI							TOTAL
	<1:10	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	
<1:5	176	2	0	0	0	0	0	178
1:5	4	6	2	0	0	0	0	12
1:7,5	10	1	0	1	0	0	0	12
1:10	3	5	2	0	1	0	0	11
1:15	3	8	3	0	0	0	0	14
1:20	1	4	4	1	0	0	0	10
1:30	2	4	5	3	0	0	0	14
1:40	0	1	5	3	1	0	0	10
≥1:60	0	2	7	12	5	1	1	28
Total	199	33	28	20	7	1	1	289

3.1.1. RELAÇÃO ENTRE OS TÍTULOS OBTIDOS PELA TÉCNICA DE INIBIÇÃO DA HEMAGLUTINAÇÃO E DE SORONEUTRALIZAÇÃO

Para se verificar a possível relação entre os títulos determinados por ambas as técnicas, tentamos ajustar um modelo de regressão que exprimisse os valores esperados de NT, dado um valor de HI. A avaliação do modelo foi acompanhada de gráficos de resíduos e de completa análise descritiva desses resíduos.

Verificou-se, na amostra estudada, que há apenas 11,5% de discordância entre os resultados obtidos pelas duas técnicas quando os títulos determinados pela técnica de Inibição da Hemaglutinação foram considerados negativos ($\leq 1:10$).

Quando os títulos obtidos por HI foram considerados positivos, isto é, $\geq 1:10$, e estavam compreendidos entre 1:10 e 1:80, encontrou-se que a relação com a Soroneutralização pode ser expressa pela equação:

$$\log (NT) = -3,75 + 2,31 \log (HI). \quad (1)$$

Entretanto, a proporção da variância explicada pelo modelo foi de 0,29, indicando que o valor preditivo dessa equação não é muito grande, não existindo, portanto, uma relação matematicamente bem determinada entre os valores obtidos pelas duas técnicas.

3.1.2. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DO TESTE DE INIBIÇÃO DA HEMAGLUTINAÇÃO EM RELAÇÃO AO TESTE DE SORONEUTRALIZAÇÃO

Se considerarmos os resultados como variáveis binárias, ou seja, positivas e negativas, ou protegidas e suscetíveis respec-

tivamente, poderemos verificar a sensibilidade e a especificidade do HI com relação ao NT. A tabela 4 apresenta os resultados obtidos por ambas as técnicas.

Tabela 4 - Comparação entre os resultados obtidos com 289 amostras submetidas aos testes de Inibição da Hemaglutinação e Soroneutralização.

NT	HI	
	NEGATIVO (<1:10)	POSITIVO (≥1:10)
NEGATIVO (<1:5)	176	2
POSITIVO (≥1:5)	23	88

Observamos que 176 amostras foram simultaneamente negativas para HI e para NT. Oitenta e oito amostras foram positivas quando tituladas pelas duas técnicas. As 25 amostras restantes foram discordantes em seus resultados.

Utilizando a técnica de soroneutralização como referencial, observamos que a sensibilidade da técnica HI foi de 88%, enquanto a especificidade foi de 98%.

Considerando que a finalidade é estudar a proteção obtida e não a quantificação dos títulos, e concordando com o que foi constatado por Cutchins e outros autores sobre a validade da utilização da técnica de Inibição da Hemaglutinação em estudos epidemiológicos, optamos em trabalhar com essa técnica laboratorial em nosso estudo.

3.2. APRESENTAÇÃO DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTI-SARAMPO PRÉ E PÓS-VACINAÇÃO

Das 283 crianças submetidas à coleta da primeira amostra, incluímos no estudo 242 delas, conforme os critérios de seleção apresentados anteriormente. A tabela 5 mostra a distribuição das crianças segundo a faixa etária. Observa-se que a maioria pertenceu à faixa etária dos sete meses.

Tabela 5 - Distribuição segundo a faixa etária das crianças estudadas por ocasião da realização da vacina.

idade (meses)	nº de crianças	porcentagem
06 - 07	108	44,6
08	53	13,6
09	27	11,2
10 - 11	29	12,0
12 - 24	45	18,6
Total	242	100

A tabela 6 apresenta a distribuição dos títulos de anticorpos anti-sarampo obtidos antes da vacinação, por faixa etária. Observou-se que apesar da história negativa de vacinação, 19 (7,8%) crianças apresentavam título de anticorpos anti-sarampo (inibidores da hemaglutinação) $\geq 1:10$, considerado protetor. Essas crianças também foram excluídas do estudo.

Tabela 6 - Distribuição dos títulos de anticorpos (HI) anti-sarampo pré-vacinação, por faixa etária.

HI	Idade (meses)					
	06	07	08	09	10-11	12-24
< 1:10	4	99	31	27	26	36
1:10	-	5	1	-	1	4
1:20	-	-	1	-	1	4
1:40	-	-	-	-	-	1
1:80	-	-	-	-	1	-

Considerando o critério peso, 33 crianças foram classificadas como desnutridas e 209 como nutridas.

Vinte e duas crianças desnutridas que retornaram e que preenchem os critérios de inclusão foram estudadas com relação a parâmetros clínicos e bioquímicos. Nenhuma delas apresentava sinais clínicos de Kwarshiokor (edema, dermatose, alterações de cabelo e hepatomegalia).

A tabela 7 mostra os valores de proteínas totais, albumina e imunoglobulinas encontrados nesse grupo.

Tabela 7 - Resultados das dosagens de proteínas totais, albumina e imunoglobulinas encontradas nos desnutridos.

Proteínas totais (g%)	Albumina (g%)	Imunoglobulinas		
		IgG	IgA	IgM
6,4	4,2	550	48	120
6,4	3,4	990	145	192
7,0	3,9	1150	98	272
6,6	3,6	990	145	192
6,0	4,1	700	72	177,5
6,2	4,1	575	124	98
6,8	4,7	670	145	130
7,0	4,8	790	88	97
6,7	3,8	1101	275	250
6,0	4,5	420	60	200
6,5	3,8	605	106	153
6,0	3,3	832	88	200
7,3	4,7	1011	232	217
6,6	4,3	770	160	177,5
6,9	3,7	1113	176	130
6,7	4,4	902	182	169
6,0	3,9	880	98	185
7,1	4,1	950	320	280
6,1	3,9	1360	88	90,5
6,2	4,1	1280	88	82,9
6,1	4,1	1280	80	177
5,9	4,1	1300	84	110
MÉDIA 6,47	4,06	919,04	131,90	168,20
D.P. 0,42	0,39	267,63	70,08	56,99

Os valores das proteínas totais variaram de 5,9 a 7,3 g%, tendo como média 6,4 g%. Os valores da albumina variaram de 3,3 a 4,8 g%. tendo como média 4,0 g%.

Considerando tanto os valores da albumina como os valores das proteínas totais, todos os desnutridos foram classificados Marasmáticos (critérios de McLaren) ⁹⁵.

Com relação às imunoglobulinas G, os valores variaram entre 420,0mg% a 1300,0 mg%, tendo como média 919,0mg%. Os valores das imunoglobulinas A variaram de 48,0mg% a 320,0mg%, tendo como média 131,9mg%. Os valores das imunoglobulinas M variaram de 82,9 mg% a 280,0mg%, tendo como média 168,2 mg%. Quando comparados esses valores com aqueles de uma população de desnutridos (anexo 2), observamos que um deles apresentava nível de IgG, dois apresentavam níveis de IgA e três apresentavam níveis de IgM anormalmente aumentados.

3.2.1. AVALIAÇÃO DA SOROCONVERSÃO

Na avaliação da soroconversão à vacina do sarampo, procurou-se estabelecer a influência do estado nutricional, sexo e idade à vacinação na taxa final dessa soroconversão. Dessa forma, empregou-se um modelo estatístico e considerou-se a proteção ou soroconversão como uma variável binária, onde:

$y = 0$ criança não protegida

$y = 1$ criança protegida

Sendo a probabilidade de soroconversão (p), podemos verificar a dependência dessa probabilidade (p) das variáveis nutrição, sexo e idade à vacinação mediante regressão logística (Cox, D. R. The Analysis of Binary Data (1970), London: Methuen) ³⁵, que consiste em ajustar o modelo:

$$x = \log \frac{p}{1-p} \quad (2)$$

e a equação

$$x = b_0 + \sum_{i=1}^K b_i z_i \quad \text{onde,} \quad (3)$$

z_i representa as variações sexo, nutrição e idade à vacinação. Observa-se pela equação que quando b_i for próximo de zero, essa variável z_i não influenciará o resultado final, ou seja, a taxa de soroconversão. Assim podemos interpretar todos os parâmetros b_i do modelo. O ajuste é feito pelo método da verossimilhança.

Usamos para os cálculos o procedimento LOGIST no SAS (Statistical Analysis Systems) o qual demonstrou que as variáveis nutrição e sexo não revelaram ser importantes (seus parâmetros b foram próximos de zero). Apenas a variável tempo à vacinação foi importante, resultando na equação:

$$x = -1,397 + 0,187 T \quad (4)$$

Vê-se dessa equação que a probabilidade da criança tornar-se protegida aumenta com a idade à vacinação.

Verificamos, então, a adequabilidade do modelo comparando o valor da probabilidade de soroconversão pelo modelo (\hat{p}_t), com aquele obtido diretamente das observações (\bar{p}_t) em cada mês de idade (T), onde:

$$\bar{p}_t = \frac{\text{crianças protegidas}}{\text{total de crianças vacinadas em T}} \quad (5)$$

como $x = \text{log} \frac{p}{1-p}$, temos

$$\hat{p}_t = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)} \quad (6)$$

A tabela 8 apresenta os dados de soroconversão obtidos a partir da observação direta comparados com aqueles obtidos pelo modelo de regressão logística. Nota-se que existe uma boa concordância entre esses dados. Na observação direta houve flutuação nos valores obtidos em algumas idades, enquanto, pelo modelo teórico, a probabilidade de soroconversão aumenta progressivamente com a idade. Entretanto, deve-se ressaltar que o valor obtido pela observação direta pode ser impreciso quando o número de crianças naquela faixa etária é pequeno.

A tabela 9 mostra a distribuição dos títulos de anticorpos anti-sarampo pós-vacinação, por idade e estado nutricional. Observamos que das 223 amostras estudadas, 94 (42,1%) permaneceram com títulos de anticorpos anti-sarampo $<1:10$. Os títulos considerados positivos estavam compreendidos entre 1:10 e 1:320, sendo que 96,8% estavam incluídos no intervalo de 1:10 a 1:80, independente da faixa etária e do estado nutricional.

Tabela 8 - Comparação entre as probabilidades de soroconversão para os valores ajustados e os estimados diretamente nas diferentes faixas etárias.

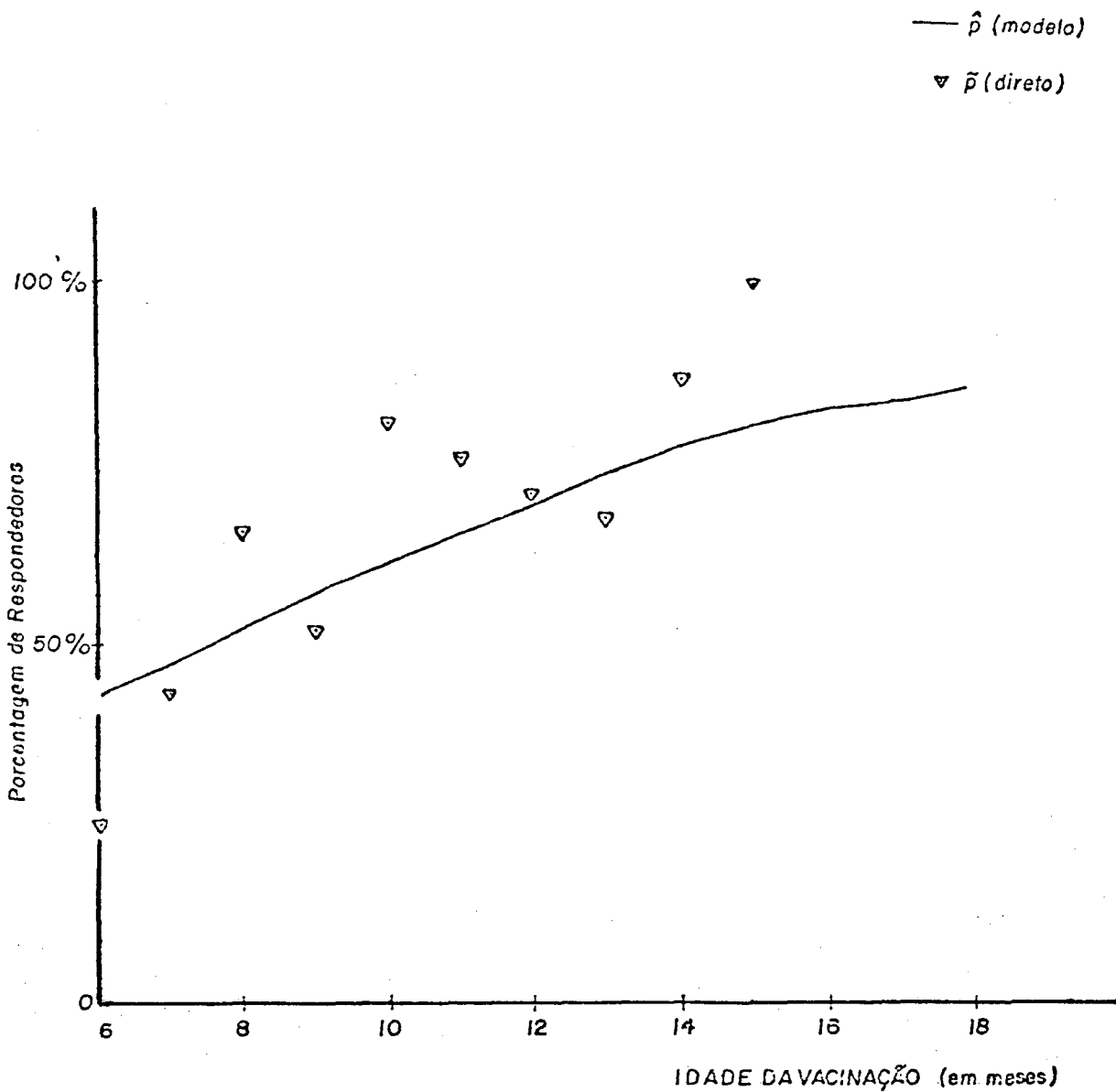
Idade (meses)	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15
ajustado	.43	.47	.52	.57	.61	.65	.69	.73	.77	.80
direto	.25	.43	.65	.52	.80	.75	.70	.67	.86	1.00
N	4	99	31	27	10	16	10	3	7	2

Tabela 9 - Distribuição dos títulos de anticorpos anti-sarampo pós-vacinação, por idade e estado nutricional.

Título de anticorpos	IDADE EM MESES											
	06		07		08		09		10-11		12-24	
(HI)	Nutr.	Desn.	Nutr.	Desn.	Nutr.	Desn.	Nutr.	Desn.	Nutr.	Desn.	Nutr.	desn.
<1:10	1	-	52	4	10	-	13	-	5	1	5	3
1:10	3	-	14	2	8	-	2	1	8	1	3	1
1:20	-	-	10	1	6	-	2	-	4	1	5	4
1:40	-	-	9	-	5	-	5	-	5	-	13	1
1:80	-	-	6	-	1	-	2	1	-	-	1	-
1:160	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
1:320	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-
TOTAL	4	0	91	8	31	0	25	2	23	3	27	9

A figura B apresenta as probabilidades de soroconversão estimadas pelo modelo e as taxas de soroconversão observadas nas diferentes idades.

FIGURA B - Comparação da probabilidade de soroconversão das crianças vacinadas estimada pelo modelo de regressão logística e da observação direta



A tabela 10 apresenta a taxa de soroconversão obtida no grupo de crianças nutridas e a obtida no grupo de crianças desnutridas. Observamos que a taxa de soroconversão para as crianças nutridas foi de 57,2%, enquanto para as crianças desnutridas foi de 63,6%.

Tabela 10 - Comparação entre a taxa de soroconversão obtida no grupo de crianças nutridas e aquela obtida no grupo de crianças desnutridas.

	Total de crianças	nº de crianças com Soroconversão	Porcentagem de crianças com Soroconversão
Nutridas	201	115	57,2%
Desnutridas	22	14	63,6%
Total	223	129	57,8%

A tabela 11 apresenta os valores de proteínas, albumina e imunoglobulinas das crianças desnutridas em relação à resposta à vacina anti-sarampo. Observamos que a média dos níveis de proteínas, albumina e imunoglobulinas é inferior no grupo que apresentou soroconversão, embora essa diferença não seja estatisticamente significativa. ($p > 0,05$, teste t de Student).

Tabela 11 - Dosagem das proteínas totais, albumina e imunoglobulinas dos desnutridos relacionadas à resposta à vacina.

	Desnutridos que apresentaram Soroconversão	Desnutridos que não apresentaram Soroconversão
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Proteínas Totais	6,27 \pm 0,31	6,83 \pm 0,33
Albumina	4,02 \pm 0,36	4,13 \pm 0,47
IgG	914,64 \pm 303,66	915,5 \pm 200,13
IgA	116,78 \pm 56,52	158,37 \pm 86,86
IgM	158,20 \pm 49,34	185,68 \pm 68,36

Quando os resultados obtidos com a vacinação dos desnutridos foram comparados entre dois grandes grupos etários, encontrou-se que, das 13 crianças vacinadas entre sete e 11 meses, 8 (61,5%) apresentaram soroconversão, e das nove crianças vacinadas entre 12 e 24 meses, 6 (66,6%) apresentaram soroconversão.

Essa diferença não foi estatisticamente significativa. ($p > 0,05$).

As crianças que eram soronegativas quatro semanas após a administração da vacina anti-sarampo, foram revacinadas após o primeiro ano de vida. O intervalo entre a primeira e a segunda vacinação foi de no mínimo seis meses. Dessa forma, 31 crianças que retornaram foram re-estudadas, e dessas, embora negassem contato com sarampo, quatro delas possuíam título de anticorpos anti-sarampo pré-revacinação $\geq 1:10$ e foram excluídas. Portanto, esse grupo foi constituído por 27 crianças que receberam a vacina anti-sarampo antes dos 12 meses e por não apresentarem soroconversão foram revacinadas. O resultado obtido com a revacinação é apresentado na tabela 12.

Tabela 12 - Resultados da revacinação nas crianças que não apresentaram título de anticorpos anti-sarampo considerados protetores após terem recebido uma dose da vacina antes dos 12 meses.

Idade da Revacinação	nº total de crianças	nº de crianças com Soroconversão	Porcentagem de crianças com Soroconversão
13-18 m	27	17	62,96

A tabela 13 apresenta a idade em que foi realizada a primeira dose da vacina relacionada com a soroconversão obtida com a segunda dose aplicada após os 12 meses de idade. Não houve diferença na taxa de resposta entre os grupos, independente da faixa etária na qual a criança havia recebido a primeira dose.

Tabela 13 - Relação entre a idade em que foi realizada a primeira dose da vacina anti-sarampo e a resposta à segunda dose.

Idade da 1. ^a dose	Nº de crianças	Soroconversão com a 2. ^a dose	
		Nº	%
07 m	19	12	63,15
08-10 m	8	5	62,50
Total	27	17	62,96

Nota-se que mesmo com a revacinação após os 12 meses de idade, a porcentagem de crianças que não apresentou soroconversão é ainda de 37,1%.

Considerando que a porcentagem de resposta obtida com a revacinação é de 62,9%, se todas as crianças soronegativas com a primeira dose da vacina recebessem uma dose adicional após o primeiro ano de vida, o número de crianças protegidas aumentaria teoricamente de 129 para 188, ou seja, a taxa de soroconversão passaria de 57,8% para 84,3%.

Comparando a taxa de soroconversão da população que recebeu apenas uma dose da vacina após os 12 meses com aquela que recebeu as duas doses, verificamos que a diferença entre as taxas dos dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). A taxa de soroconversão para as crianças vacinadas entre 12 e 24 meses foi de 77,7%, enquanto para as crianças que receberam duas doses essa taxa foi de 84,3%.

3.2.2. DETERMINAÇÃO DA IDADE ÓTIMA PARA A REALIZAÇÃO DA VACINA ANTI-SARAMPO

A idade ótima para a vacinação anti-sarampo é aquela que resulta em alta taxa de soroconversão e em redução nas taxas de morbi-mortalidade por essa doença.

Altas taxas de soroconversão são obtidas quando se aplica a vacina em idade na qual já não se encontra os anticorpos maternos. Entretanto, quando se determina a idade para a aplicação da vacina considerando-se apenas a resposta imunológica, pode-se teoricamente aumentar a taxa de mortalidade naquelas idades anteriores à idade ótima para a vacinação, visto que a letalidade por sarampo é maior abaixo de um ano de idade.

Pos isso incluímos como parte desse estudo uma avaliação da repercussão da escolha da idade para a vacinação nas taxas de

mortalidade por sarampo.

Os dados de mortalidade específicos por idade foram fornecidos pelo Ministério da Saúde e os dados de população pelo IBGE (Censo de 1980).

A tabela 14 apresenta o número de óbitos e a taxa de mortalidade por sarampo específicos por idade referente ao ano de 1979. Observamos que a taxa de mortalidade tende a diminuir a partir dos sete meses, idade em que a vacina vem sendo realizada. Corrigimos essa taxa de mortalidade com o objetivo de se obter esses dados, caso a vacina não fosse realizada a partir dos sete meses. Verificamos que retirando-se a vacinação das crianças com sete meses de idade a taxa de mortalidade passaria teoricamente de 92,0 para 173,6 por 100 000. Observamos que esse fato se repete nas idades subsequentes.

Tabela 14 - Distribuição por faixa etária da taxa real dos óbitos e comparação com a taxa corrigida, caso a vacinação não tivesse sido realizada aos sete meses.

Idade	População	Óbitos	Taxa (/10 ⁵)	Taxa corrigida (2) (p/vacinação aos 7m)
< 1m	19.528	1	5,1	5,1
1m	18.079	2	11,1	11,1
2m	17.185	7	40,7	40,7
3m	18.211	4	22,0	22,0
4m	17.105	9	52,6	52,6
5m	17.754	24	135,2	135,2
6m	16.253	23	141,5	141,5
7m	17.386	16	92,0	173,6
8m	18.770	18	95,9	180,9
9m	17.345	19	109,5	206,6
10m	18.352	13	70,8	133,6
11m	18.702	16	85,6	161,5
1a	199.544	87	43,6	82,3
2a	206.072	44	21,4	40,4
3a	203.786	16	7,9	14,9
4a	201.757	4	2,0	3,8
5a	202.495	7	3,4	6,3
6a	196.347	6	3,1	5,8
7a	198.527	3	1,5	2,8
8a	198.225	3	1,5	2,8
9a	197.093	-	-	-
10a	204.324	1	0,5	0,9
> 10a	(1)	6

(1) - Não figuram nos cálculos

(2) - Taxas a serem obtidas se não houvesse a vacinação aos sete meses

3.2.2.1. Descrição do modelo matemático utilizado

Considerou-se uma população com N_t indivíduos com t meses de idade. Seja p_t a probabilidade de uma criança de t meses de idade vir a óbito por sarampo. Seja T_v a idade à vacinação e PT_v a probabilidade de soroconversão de um indivíduo vacinado aos T_v meses de idade.

Se supusermos que todas as crianças são vacinadas aos T_v meses de idade, teremos que o número esperado de óbitos DT_v nessa população é:

$$DT_v = \sum_{t=0}^{T_v-1} N_t p_t + (1-PT_v) \sum_{t=T_v} N_t p_t \quad (7)$$

A primeira soma corresponde aos não vacinados, onde, em princípio, todos estão expostos ao risco. A segunda corresponde aos vacinados, onde apenas $(1-PT_v) N_t$ indivíduos de idade t estão expostos ao risco.

A minimização do número de óbitos (DT_v) depende da probabilidade p_t e tamanhos populacionais N_t . Se as taxas p_t para t pequeno forem baixas, dever-se-ia vacinar em idades maiores. Ao contrário, se nas idades menores, p_t fosse relativamente grande, dever-se-ia vacinar precocemente. Procuramos encontrar uma idade intermediária que resultasse na redução da taxa de mortalidade.

Os parâmetros PT_v (probabilidade de soroconversão em de-

terminada idade) foram estimados anteriormente.

Os parâmetros p_t (probabilidade de óbito são estimadas por:

$$p_t = \frac{d_t}{N_t},$$

onde: d_t é o número de óbitos por sarampo de pessoas de idade t .

A figura C apresenta um esquema da realização desse cálculo matemático.

Os resultados da tabela 15 mostram que o número de óbitos é menor quando se aplica a vacina aos sete meses e esse número aumenta quando a vacina é aplicada em idades posteriores.

Figura C - Esquema do modelo matemático utilizado para o cálculo do número de óbitos esperados para diferentes idades de realização da vacina.

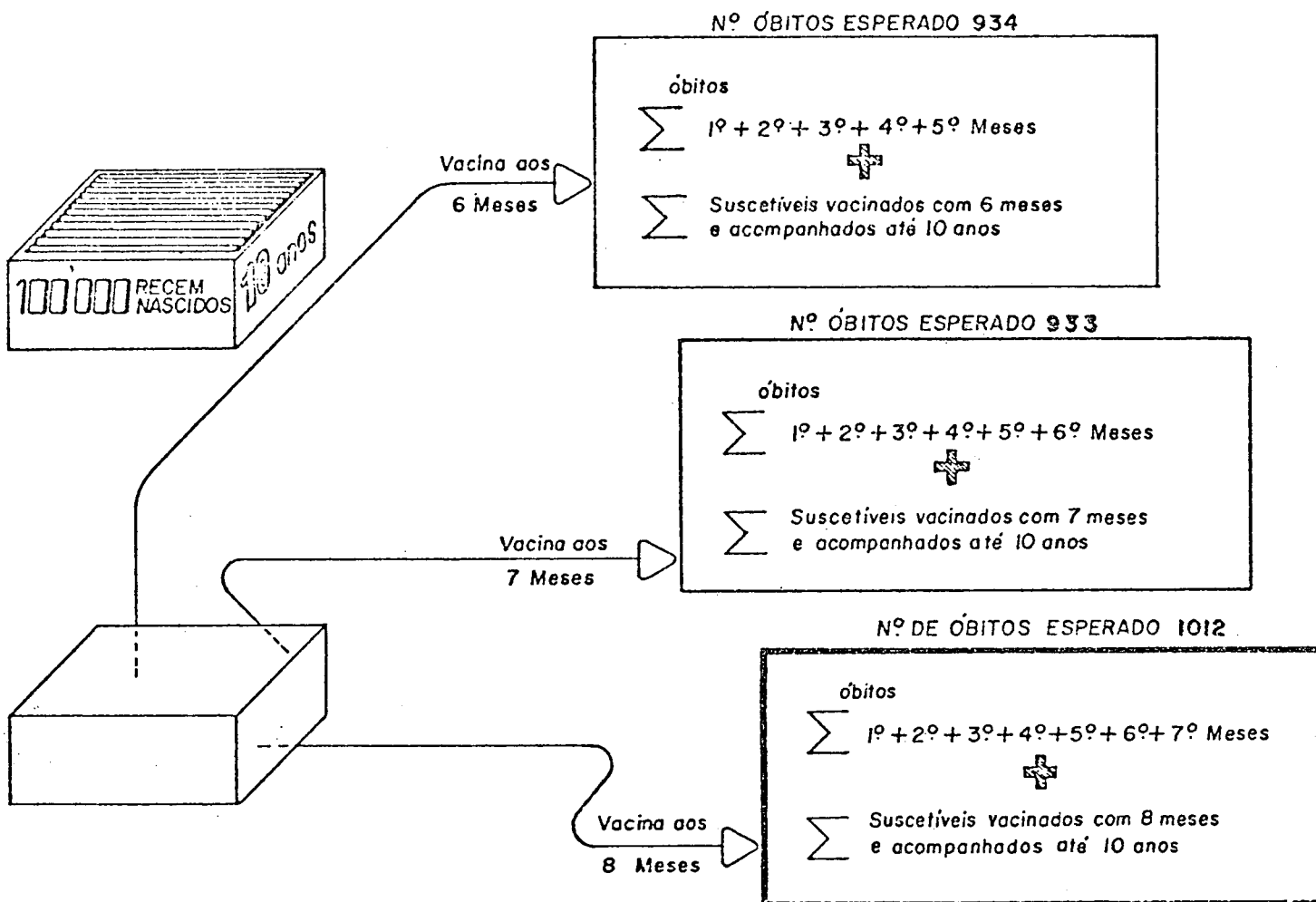


Tabela 15 - Total de óbitos esperado para diferentes idades de realização da vacina.

T_v (meses)	DT_v (Total esperado de óbitos) (1)
06	934
07	933
08	1012
09	1064
10	1137
11	1234

(1) em Coorte de 100 000

DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Nossos dados permitiram comparar os resultados obtidos pela técnica de Inibição da Hemaglutinação (HI) com aqueles obtidos pela técnica de Soroneutralização (NT). Vários autores ^{12,29,38,61} colocam que a técnica HI é mais simples e rápida de ser realizada. A técnica NT, por sua vez, é mais sensível na detecção dos anticorpos anti-sarampo, porém despence mais tempo e trabalho para sua execução ^{12, 38}.

Cutchins, E.C. ³⁸ comparou os resultados obtidos por três técnicas laboratoriais: HI, NT e Fixação de Complemento (FC), para a avaliação da resposta humoral ao sarampo. Ele verificou que não existiu uma correlação entre os títulos de anticorpos determinados pelas três técnicas. De nove crianças previamente soronegativas, com diagnóstico de infecção natural, estudadas 2 semanas a 2 1/2 meses após o início da doença, ele verificou que os títulos de anticorpos anti-sarampo detectados pelas técnicas citadas variaram, sendo que para HI os títulos estavam compreendidos entre 1:20 e 1:320, para NT entre 1:8 e 1:120 e para FC entre 1:47 e 1:160. A tabela 16 apresenta os resultados dessas determinações. Como pode ser notado, existe uma tendência à concordância quando se consideram os títulos extremos, ou seja, os mais altos e os mais baixos.

Tabela 16 - Comparação das respostas de crianças à infecção do sarampo avaliada pelas técnicas: HI, NT e FC.

Paciente Nº	Idade (anos)	Dias após o início	Título de anticorpos pós-infecção		
			HI	NT	FC
16	8	72	160	40	74
24	5	79	40	30	47
26	2	46	80	>40	>160
28	6	40	160	>40	>160
30	3	37	320	>40	160
32	<1	51	80	>40	160
33	4	19	160	60	>160
35	1	13	20	8	74
41	3	39	160	120	100

O mesmo autor estudou a resposta imunológica em seis macacos soronegativos e inoculados com o vírus não-atenuado. Foram colhidas amostras de soro nos dias 0, 7, 14, 21 e 35, e os títulos de anticorpos anti-sarampo foram determinados pelas três técnicas. Não foram detectados anticorpos por nenhuma das técnicas, sete dias após a infecção. No 14º dia, cinco dos seis macacos tinham anticorpos detectáveis por HI e NT, sendo que um deles era positivo para NT e negativo para HI, e em outro ocorria o inverso. Porém, em ambos os casos os títulos de anticorpos eram baixos. Nas amostras subsequentes não houve discordância entre os títulos obtidos por HI e NT. O mesmo não ocorreu para FC, pois, no 35º dia, quando todas as amostras eram positivas para HI e NT, duas delas permaneciam negativas para FC.

Albrecht et alii ² estudaram a taxa de soroconversão em

34 crianças vacinadas contra sarampo. Seus resultados mostraram que 27 (79%) dessas crianças apresentaram soroconversão quando foi utilizada a técnica HI e 28 (82%) apresentaram soroconversão quando foi utilizada NT. Apesar de todos os soros testados pré-vacinação por ambas as técnicas tivessem sido negativos para HI (<1:4), apenas 11 amostras (32%) foram negativos para NT (<1:4). Isso significa que embora 68% das crianças possuíssem anticorpos neutralizantes pré-vacinação (NT > 1:4), muitas dessas responderam à vacina.

Já, os resultados de nosso estudo demonstraram que os valores obtidos por ambas as técnicas são comparáveis. Entretanto, mostramos que a relação entre os resultados não é matematicamente bem determinada, porque os erros são diferentes conforme a taxa de título obtida. Observamos que, quando o título HI era <1:10, os resultados de NT eram quase sempre <1:5 (obtivemos 11,5% de resultados discordantes). Quando os títulos HI eram \geq 1:10 e os títulos obtidos estavam compreendidos entre 1:10 e 1:80, os resultados apresentavam correlação com os títulos encontrados pelo NT; essa correlação está determinada na equação:

$$\log (NT) = -3,75 + 2,31 \log (HI)$$

A proporção da variância explicada pelo modelo foi de 0,29, indicando que o valor preditivo dessa equação não é muito grande.

Considerando que do ponto de vista epidemiológico o importante é saber se a criança está ou não protegida contra o sarampo, pode-se assumir que a partir de um determinado título de anticorpos essa criança está protegida. Dessa forma, estabelecemos como protegidas aquelas crianças que possuíam título de anticorpos HI \geq 1:10 ou NT \geq 1:5, e suscetíveis quando os títulos se encontravam abaixo desse limite estabelecido.

Considerando o NT como referência, verificamos que a sensibilidade do HI em relação ao NT é de 88%, havendo apenas 23 casos HI negativos e NT positivos (falsos negativos), e 98% de especificidade, ocorrendo dois casos de HI positivos e NT negativos (falsos positivos). Tabela 4.

A escolha de um determinado título de anticorpos a partir do qual se considera a criança protegida é de certa forma arbitrária, visto que parece não haver uma correlação absoluta entre imunidade e níveis de anticorpos detectados¹³⁶. Alguns autores acreditam que títulos de anticorpos, mesmo pequenos, significam proteção contra o sarampo.

Bass⁹ argumenta que a utilização do título de HI de 1:10 como limite para se considerar uma criança protegida pode acarretar uma superestimação dos suscetíveis na população estudada. Em 318 crianças estudadas, e cujos títulos de anticorpos anti-sarampo foram determinados por HI a partir da diluição 1:10, o autor encontrou uma grande proporção de suscetíveis, e quando repetiu o teste com diluições inferiores, muitas dessas crianças demonstraram presença de anticorpos.

Porém, o significado biológico de baixos títulos de anticorpos anti-sarampo não está bem estabelecido. Albrecht et alii² verificaram que 23 crianças com títulos de anticorpos neutralizantes 1:4 pré-vacinação responderam à vacina, sugerindo que títulos de anticorpos muito baixos poderiam estar relacionados com anticorpos inespecíficos ou mesmo anticorpos maternos em níveis tão baixos incapazes de interferir na resposta à vacina.

Como não existem informações definidas sobre o título a

partir do qual haveria interferência com a vacina ou proteção contra o sarampo, e considerando a praticidade e facilidade de realização da técnica HI, além da comparabilidade existente entre os resultados de HI e NT, em nosso estudo optamos pela utilização da técnica HI na diluição igual ou maior que 1:10 para a caracterização das crianças protegidas.

4.1. Avaliação da resposta à vacina

A taxa de soroconversão à vacina anti-sarampo nas 223 crianças estudadas entre seis e 24 meses de idade foi de 57,8%. Essa taxa difere dos 90-95% teoricamente esperados, quando se atribui apenas 5 a 10% à chamada "falha primária à vacina" 67, 104, 109. Entretanto, outros estudos realizados no Brasil também têm demonstrado que a resposta à vacina é inferior à esperada. Schatzmayr et alii¹¹⁹, em estudo realizado no Rio de Janeiro, encontrou uma taxa de soroconversão de 78,5% em 403 crianças vacinadas entre seis e 24 meses de idade.

A resposta à vacina depende fundamentalmente de fatores relacionados à própria vacina, tais como a sua qualidade e sua técnica de aplicação, bem como de fatores relacionados às condições do vacinado.

Em nosso estudo, a baixa taxa da soroconversão não se deveu a fatores relacionados à vacina ou sua aplicação, pois a potência das vacinas utilizadas estava dentro dos padrões exigidos, como também as normas referentes à técnica da aplicação foram rigorosamente observadas.

O efeito do estado nutricional sobre a resposta à vacina

também foi avaliado em nosso trabalho. Para isso, selecionamos um grupo de crianças desnutridas, cujo peso era inferior a dois desvios padrões negativos, tomando como referência a tabela de desenvolvimento ponderal correspondente à classe IV de Santo André ¹⁵².

Consideramos o peso como critério de seleção desse grupo visto que esse é aceito como um dos indicadores do estado nutricional e que está alterado na maioria das vezes nas crianças desnutridas. Salientamos ainda a facilidade de sua determinação, a qual faz parte da avaliação geral da criança.

Os desnutridos foram avaliados posteriormente pelos critérios de McLaren ⁹⁵ e todos foram classificados como Marasmáticos (0 a 3 pontos).

Encontramos que a taxa de soroconversão à vacina anti-sarampo no grupo de desnutridos foi discretamente superior àquela obtida no grupo de crianças nutridas. Entretanto, quando avaliamos por um modelo estatístico de regressão logística a influência do estado nutricional na taxa de soroconversão, verificamos que ela não tinha significado estatístico. Nossos achados concordam com aqueles obtidos em estudo semelhante realizado na Tanzânia ⁴⁶, que mostrou que os desnutridos apresentavam taxa de soroconversão no mínimo tão boa quanto a dos nutridos.

McMurray et alii ⁹⁶ também verificaram que o estado nutricional não influenciou na resposta à vacina em um grupo de crianças estudadas.

Analisando especificamente a idade de vacinação no grupo

de desnutridos, comparamos as taxas de soroconversão obtidas nas crianças vacinadas entre sete e 11 meses e aquelas vacinadas entre 12 e 24 meses de idade. Os resultados mostraram que a taxa de soroconversão foi semelhante nos dois grupos. Porém, esses grupos eram muito pequenos, o que dificulta qualquer tentativa de se tirar conclusões a partir desses dados.

Verificamos também se existia alguma relação entre a resposta à vacinação e os níveis de proteínas, albumina e imunoglobulinas nesse mesmo grupo. Observamos que não houve diferença entre esses níveis nos grupos de desnutridos que responderam ou não à vacina.

Os níveis de proteínas, albumina e imunoglobulinas encontrados em nossas crianças desnutridas são semelhantes àqueles encontrados em desnutridos marasmáticos relatados por outros autores⁶. Brown, R.E.²⁵ reportou que a maioria dos desnutridos apresentam níveis de imunoglobulinas normais ou discretamente elevados, e por isso não apresentam comprometimento da imunidade humoral. Portanto, os resultados sugerem que os desnutridos que possuem níveis séricos adequados de proteínas apresentam resposta à vacina anti-sarampo.

A última variável analisada e que poderia estar associada à baixa taxa de soroconversão encontrada na população em estudo, é a idade de realização da vacina. Já está bem demonstrado que uma melhor resposta à vacina anti-sarampo é obtida em idades maiores, quando não existem anticorpos maternos capazes de inativar a vacina.

Entretanto, sabe-se que a idade na qual não mais se encontra esses anticorpos adquiridos passivamente varia em função da população

estudada. A maioria dos estudos realizados em países em desenvolvimento ^{1, 71, 87, 97} tem demonstrado altas taxas de soroconversão em crianças vacinadas entre sete e oito meses de idade, indicando que a perda dos anticorpos maternos é importante nesse grupo etário. Por outro lado, nos Estados Unidos a vacina anti-sarampo é preconizada para crianças com 15 meses de idade, por ter sido demonstrada a interferência de anticorpos maternos na resposta à vacina, quando realizada em idades anteriores ^{34, 51, 109, 148}.

Em nosso estudo, verificamos que a taxa de soroconversão aumenta progressivamente com a idade, sendo que para as crianças de seis meses de idade a taxa de soroconversão obtida foi de 43% e para as crianças de 15 meses de idade foi de 80% (Tabela 8).

Esses resultados indicam que, entre os fatores estudados, foi a idade da vacina aquele que influenciou nas baixas taxas de soroconversão obtidas. Observamos que 53% das crianças com sete meses de idade não responderam à vacina, e isso provavelmente deve ser atribuído à presença de anticorpos maternos protetores, e que aos 15 meses, quando a taxa de soroconversão foi de 80%, esses anticorpos adquiridos passivamente já não estão presentes em uma grande proporção de crianças nessa faixa etária. Esse comportamento se assemelha ao observado nos países desenvolvidos, onde o tempo de persistência desses anticorpos maternos parece ser mais longo.

É de fundamental importância que esse fato seja conhecido pelos responsáveis pela elaboração dos programas de vacinação, cujo objetivo é imunizar todos os suscetíveis, pois só assim conseguiremos mudar o comportamento epidemiológico da doença,

reduzindo suas taxas de morbi-mortalidade.

Analisando os resultados em termos de morbi - mortalidade por sarampo obtidos com o esquema de vacinação vigente no Estado e preconizado pela Secretaria de Saúde e Bem-Estar Social, a qual recomenda a aplicação da vacina aos sete meses, podemos observar que não vem ocorrendo a esperada redução nos coeficientes de incidência dessa doença. Ao contrário, no ano de 1983 ocorreu um surto de sarampo em nosso Estado (tabela 1). Esse aumento considerável no coeficiente de incidência do sarampo pode ser explicado pela baixa taxa de eficácia da vacina quando administrada em idades precoces, visto que a cobertura vacinal nos últimos anos foi considerada ideal ¹³⁸.

Entretanto, quando analisamos a taxa de mortalidade, observamos nitidamente que esta diminuiu nos últimos anos (tabela 2). Obviamente, muitos fatores, entre eles o estado nutricional das crianças e a maior disponibilidade de recursos médicos, podem ter influenciado na redução do coeficiente de mortalidade, porém acreditamos que esse fato pode também estar refletindo a proteção conferida pela vacina, embora num grupo pequeno, naquela idade em que a letalidade pela doença é mais alta.

Utilizando os dados de mortalidade por sarampo específicos por idade fornecidos pelo Ministério da Saúde sobre o Paraná no ano de 1979 (tabela 14), elaboramos um modelo estatístico para verificar a taxa de mortalidade por essa doença considerando a vacina aplicada em diferentes idade.

Esse modelo utilizou o método de Coorte supondo o que aconteceria em termos de mortalidade a 100 000 crianças acompa-

nhadas desde o nascimento até os 10 anos com a aplicação da vacina em diferentes idades (tabela 15).

Dessa forma, observamos que se a vacina fosse aplicada aos seis meses o número total de óbitos esperado para essas 100 000 crianças acompanhadas seria 934. O número esperado de óbitos aumenta progressivamente quando a vacina é realizada em idades maiores.

Portanto, se a escolha da idade da vacinação é baseada somente na resposta imunológica, isto é, na mais alta taxa de soroconversão, existe o risco de ocorrer um aumento na taxa de mortalidade pela doença, principalmente devido ao maior número de óbitos em idades inferiores à escolhida. Sabe-se que nas comunidades onde há precárias condições de saneamento básico e altos níveis populacionais, a criança tem maior risco de adquirir a doença em idade em que a mortalidade é mais alta.

A análise dos dados obtidos em nosso estudo sugere alternativas para o esquema atual, haja vista a necessidade de sua reestruturação. Uma delas seria a de vacinar as crianças aos sete meses e desse modo influenciar na taxa de mortalidade, e revacinar a partir dos 12 meses para se obter uma maior taxa de soroconversão. Porém, considerar um esquema que inclui a revacinação implica alguns problemas: um deles está relacionado com aspectos imunológicos; tem sido relatado com certa frequência que algumas crianças não respondem à revacinação e que este fato estaria relacionado à aplicação de uma primeira dose em idade muito precoce. Isso tem servido de argumento contra a utilização desse esquema. Em nossa amostra, embora pequena, os resultados mostraram que realmente cerca de 40% das crianças que não res-

ponderam à primeira dose também não responderam à revacinação. Entretanto, de 100 crianças que recebem a vacina anti-sarampo aos sete meses, 53 permanecem suscetíveis. Dessas 53 crianças, se forem revacinadas após aos 12 meses, 32 delas provavelmente ficarão imunizadas e teremos no total 79 crianças protegidas. Com a revacinação a taxa de soroconversão elevou-se para 84,3% enquanto essa taxa para as crianças vacinadas pela primeira vez acima de 12 meses foi de 77,7%. Essa diferença não foi estatisticamente significativa, portanto não houve concordância com os dados de literatura que apontam que a vacinação em idade precoce interfere na resposta à revacinação após o primeiro ano. O outro problema está relacionado a dificuldades operacionais, tais como o custo de uma revacinação e necessidade dos pais retornarem para uma segunda dose.

A outra alternativa seria a escolha de uma idade em que se obtivesse uma maior taxa de soroconversão, e ao mesmo tempo se imunizasse todas as crianças maiores de um ano, consideradas fonte de infecção para as crianças de baixa idade ¹⁰.

Enfim, o sucesso de uma estratégia de um programa de vacinação dependerá da análise de três pontos fundamentais: a resposta imunológica, a repercussão epidemiológica e a operabilidade do esquema.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

1. As técnicas de Inibição da Hemaglutinação e de Soro-neutralização são comparáveis, porém a relação entre elas não é matematicamente bem determinada.
2. As taxas de soroconversão à vacina anti-sarampo são inferiores a aquelas teoricamente esperadas, mostrando-se compatíveis com os dados de morbi - mortalidade por sarampo encontrados em nosso meio.
3. A idade de realização da vacina influenciou na taxa de soroconversão obtida. Houve um aumento progressivo na porcentagem de respondedores à medida que a idade avança, sugerindo indiretamente a presença de anticorpos maternos em níveis capazes de interferir na resposta à vacina em crianças menores de um ano.
4. O sexo e o estado nutricional não influenciaram na taxa de soroconversão obtida.
5. A taxa de soroconversão obtida nas crianças desnutridas vacinadas acima de 12 meses foi semelhante à obtida naquelas vacinadas abaixo de 12 meses.
6. Os níveis de proteínas totais, albumina e imunoglobulinas dos desnutridos estudados não influenciaram na taxa de soroconversão.

7. A taxa de soroconversão calculada para as crianças revacinadas foi de 84,3% enquanto para as crianças vacinadas pela primeira vez acima de 12 meses foi de 77,7%. Essa diferença não foi estatisticamente significativa, portanto não houve concordância com os dados de literatura que apontam que a vacinação em idade precoce interfere na resposta à revacinação após o primeiro ano.
8. Considerando os dados de mortalidade específicos por idade fornecidos pelo Ministério da Saúde e nossos dados relacionados às taxas de soroconversão, inferimos que a idade de realização da vacina pode influenciar nas taxas de mortalidade.
9. Considerando particularmente a mortalidade, a idade ótima para a vacinação seria aos sete meses; entretanto, se considerarmos que grande parte dessas crianças vacinadas nessa idade fica suscetível, está demonstrada a necessidade da revacinação a partir dos 12 meses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ACEVES-SAINOS, D.A. Estudio de la persistencia de la inmunidad transplacentaria antisarampion. Salud Publica de Mexico, 18:973-80, 1976.
02. ALBRECHT, P.; ENNIS, F. A.; SALTZMAN, E. J.; KRUGMAN, S. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. J. Pediatr., 91:715-8, 1977.
03. ALLOWOOD-PAREDES, J. El impacto del sarampion en centroamerica. Bol. Of. Sanit. Panam., 76:503-11, 1974.
04. ALVIN, E. & MESQUITA, J. F. Estudo de custo-efeito do controle do sarampo. Revista da Fundação SESP, 24: 26-31, 1979.
05. ASPECTOS epidemiológicos del sarampión en el estado de Rio Grande do Sul, Brasil. Pai-Boletim Informativo, Washington, 3:3-6, 1981.
06. ASSESMENT of protein nutritional status. A committee report¹. Am. J. Clin. Nutr., 23:807-19, 1970.
07. AXTON, J. H. M. Measles and the state of nutrition. S. Afr. Med. J., 55:125-6, 1979.

08. BALCH, H. H. Relation of nutritional deficiency in man to antibody production. J. Immunol., 64:397-410, 1950.
09. BASS, J. W.; HALSTEAD, S. B.; FISHER, G. W.; PODGORE, J.K.; PEARL, W. R.; SCHYDLOWER, M.; WIEBE, R. A.; CHING, F. M. Booster vaccination with further live attenuated measles vaccine. J. A. M. A., 235:31-4, 1976.
10. BECKER, R. A. & OLIVEIRA, R. C. Eficácia da vacina e outros aspectos do Sarampo em surto ocorrido em Planaltine-D.F., Brasília, Divisão Nacional de Epidemiologia do Ministério da Saúde, edição preliminar, 1983, 18 p. datilografadas.
11. BIER, O. Infecção e resistência. In:____. Bacteriologia e Imunologia. 17. ed. São Paulo, Ed. Melhoramentos e Ed. da USP, 1975.p. 168-206.
12. BLACK, F. L. Measles. In:____. LENNOTTI, E. H.; SPALDING, E. H.; TRUANT, J. P. Manual of clinical Microbiology, 2. ed., Eds. Am. Soc. Microbiol., 1974. p. 709-15.
13. BLACK, F. L. & SHERIDAN, S. R. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. IV. Administration of vaccine by several routs. N. Engl. J. Med., 263:165-9, 1960.
14. BLACK, F. L. & YANNET, H. Inapparent measles after gamma globulin administration. J. A. M. A., 173:1183-8, 1960.
15. BOTTIGER, M.; LITVINOV, S.; ASSAAD, F.; LUNDBECK, H.,HELLER, L., BEAUSOLETL, E. G. Antibodies against poliomyelitis

- and measles viruses in immunized and unimmunized children, Ghana 1976-78. Bull. WHO, 59: 729-36, 1981.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação SESP. Divisão de Epidemiologia. Complicações pulmonares do sarampo. Bol. Epidemiol., 9:11-6, 1977.
 17. _____. Custo do sarampo em Massachusetts - 1965-1971. Bol. Epidemiol., 4:49-53, 1972.
 18. _____. Eficácia da vacina contra o sarampo. Bol. Epidemiol., 13:1-5, 1981.
 19. _____. O controle do sarampo e a possibilidade de sua erradicação nos Estados Unidos da América. Bol. Epidemiol., 13:26-32, 1981.
 20. _____. Programa Nacional de Imunizações - resultados observados em 1978. Bol. Epidemiol., 11:107-16, 1979.
 21. _____. Taxas de soroconversão e títulos de anticorpos anti-sarampo em crianças da América Latina de 6 - 12 meses de idade. Bol. Epidemiol., 14:69-83, 1982.
 22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de ações básicas de saúde. Ação de Controle do Sarampo. Brasília, 1981, 14 p. (Ação de controle de doenças evitáveis por imunizantes, 2).
 23. BREMAN, J. G.; COFFI, E.; BOMBA-IRE, R.; FOSTER, S.O.; HERRMANN, K. L. Evaluation of a measles-smallpox vaccination

- campaign by a sero-epidemiologic method. Am. J. Epidemiol., 102:564-71, 1975.
24. BRODY, J. A. Haemagglutination-inhibition and neutralization tests using whole blood dried on filterpaper discs. Lancet, 2:616, 1963.
25. BROWN, R. E. Interaction of nutrition and infection in clinical practice. Pediatr. Clin. North. Am., 24:141-51, 1977.
26. BRUNET, M. R. & JUDICELO, P: Risultati preliminari sul dosaggio degli antimorbillosi nell' infanzia. Minerva-Pediatr., 31:1047, 1979.
27. BURGASOV, P. N.; ANDZAPARIDZE, D. G.; POPOV, V. F. The status of measles after five years of mass vaccination in the URSS. Bull WHO, 49:571-6, 1973.
28. CALDERON, E.; MARTIN-SOSA, S.; MILOVANOVIC, M. V.; ALVAREZ, A. Inmunidad contra el sarampión en binomios madre-hijo. Bol. Med. Hosp. Infant., 34:1-12, 1977.
29. CARTER, C. H.; CONWAY, T. J.; CORNFELD, D.; IEZZONI, D. G.; KEMPE, C. H.; MOSCOVICI, C.; RAUH, L. W.; VIGNEC, A. J.; WARREN, J.; HAUTE, T. Serologic response of children to inactivated measles vaccine. J. A. M. A., 179:108-13, 1962.
30. CHAGAS, A. J. & FREIRE, L. M. S. Sarampo. In: NEVES, J. Diagnóstico e tratamento das doenças infectuosas e parasitárias, Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1978, p. 120-55.

31. CHERRY, J. D.; FEIGIN, R. D.; LOBES, L. A.; HINTHORN, D. R.; SHACKELFORD, P. G.; SHIRLEY, R. H.; LINS, R. D.; CHOI, S. C. Urban measles in the vaccine era: a clinical, epidemiologic, and serologic study. J. Pediatr., 81:217-37, 1972.
32. CHERRY, J. D.; FEIGIN, R. D.; SHACKELFORD, P. G.; SCHIMIDT, R. R. A clinical and serologic study of 103 children with measles vaccine failure. J. Pediatr., 82:802-8, 1973.
33. CLARKE, D. H. & CASALS, J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. Am. J. Hyg., 7:561-73, 1958.
34. CONFUSION and clarification of current recommendations for measles vaccination. J. Pediatr., 91:846-7, 1977.
35. COOVADIA, H. M.; PARENT, M. A.; LOENING, W. E. K.; WESLEY, A.; BURGESS, B.; HALLET, F.; GRACE, J.; NAIDOO, J.; SMYTH, P. M.; VOS, G. H. An evaluation of factors associated with the depression of immunity in malnutrition and in measles. Am. J. Clin. Nutr., 27:665-9, 1974.
36. COX, D. R. The analysis of Binary Data, London, ed Methuen, 1970.
37. CURRIER, R. W.; HARDY, G. E. Jr.; CONRAD, J. L. Measles in previously vaccinated children. Evaluation of an outbreak. Am. J. Dis. Child., 124:854-7, 1972.
38. CUTCHINS, E. C. A comparison of the hemagglutination-inhi-

- bition, neutralization and complement fixation tests in the assay of antibody to measles. J. Immunol. 88:788-95, 1962.
39. DESEDA-TOUS, J.; CHERRY, J. D.; SPENCER, M.J.; WELLS, R. C.; BOYER, K.M.; DUDLEY, J. P.; ZAHRADNIK, J. M.; KRAUSE, P. J.; WALBERG, E. W. Measles revaccination -Persistence and degree of antibody titer by type of immune response. Am. J. Dis. Child., 132:287-90, 1978.
40. DICK, B.; SMITH, T.; KIPPS, A. A minimum age for measles vaccine administration to coloured children. S. Afr. Med. J., 49:1951-4, 1975.
41. DOLGIN, J.; LEVINE, S.; MARKHAN, F. S.; CABASSO, V.; WEICHSEL, M.; RUEGSEGGER, J. M. Immunizing properties of live attenuated measles virus. J. Pediatr., 57:36-41, 1960.
42. DOSSETOR, J.; WHITTLE, H. C.; GREENWOOD, B. M.; Persistent measles infection in malnourished children. Br. Med. J., 1:1633-5, 1977.
43. ENDERS, J. F.; KATZ, S. L.; MILOVANOVIC, M. V.; HOLLOWAY, A. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. I. Development and preparation of the vaccine: technics for assay of effects of vaccination. N. Engl. J. Med., 263:153-9, 1960.
44. ENDERS, J. F. & PEEBLES, T. C. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 86:277-86, 1954.

45. ENDERS, J. F.; PEEBLES, T. C.; MCCARTHY, K.; MILOVANOVIC, M.; MITUS, A.; HOLLOWAY, A. Measles virus, a summary of experiments concerned with isolation, properties, and behavior. Am. J. Pub. Health., 47:275-82, 1957.
46. EXPANDED programme on immunization. Seroconversion after measles immunization. Wkly. Epidem. Rec., 30-31:234-7, 1981.
47. FOEGE, W. H. Programas de vacunacion contra el sarampion en Africa Occidental. Bol. Of. Sanit. Panam., 77:500-8, 1974.
48. FOX, J. P.; ELVEBACK, W. S.; GATEWOOD, L.; ACKERMAN, E.; Herd immunity: basic concept and relevance to public health immunization practices. Am. J. Epidemiol., 94:179-89, 1971.
49. FRANK, J. A.; GOODMAN, R. A.; HINMAN, A. R.; Measles again. Br. Med. J., 1:1185-6, 1980.
50. FULGINITI, V. Commentary: measles immunization. J. Pediatr., 94:1019-20, 1979.
51. FULGINITI, V. A. Immunizations: current controversies. J. Pediatr., 101:487-94, 1982.
52. GEME, J. W.; GEORGE, B. L.; BUSH, B. M. Experience and reason-briefly recorded: exaggerated natural measles following attenuated virus immunization. Pediatrics, 57:148-50, 1976.

53. GONZALEZ-CORTÉZ, A.; ZARATE-AQUINO, M. L.; FERNÁNDEZ DE CASTRO, D.; MARROQUIN, H.; GUZMÁN-BAHENA, J. Seroconversión insatisfactoria para poliomielitis y sarampión en niños inmunizados con cinco antígenos. Gaceta Medica de Mexico, 115:187-95, 1979.
54. GORDON, J. E.; ASCOLI, W.; MATA, L. J.; GUZMAN, M.A.; SCRIMSHAW, M. S. Nutrition and infection field study in Guatemalam villages, 1959-1964. VI acute diarrheal disease and nutritional disorders in general disease incidence. Arch. Environ. Health., 16:424-37, 1968.
55. GRASSI, J. & SALINAS, V. Sarampion en Paraguai: experiencia en el hospital de enfermedades infecciosas y tropicales de Asuncion. Bol. Of. Sanit. Panam., 85:210-9, 1978.
56. GUNBY, P. Measles immunization. J. A. M. A., 240:2714-5, 1978.
57. GUYER, B.; ATANGANA, S. A programme of multiple - antigen childhood immunization in Yaoundé, Cameroon: first year evaluation, 1975-1976. Bull. WHO, 55:633-42, 1977.
58. HAGGERT, R. J.; MEYER, R. J.; LENHANS, E.; KATZ, S. L. studies on attenuated measles-virus vaccine. N. Engl. J. Med., 263:168-80, 1960.
59. HEFFNER, R. R. Jr. & SCHLUEDERBERG, A. Specificity of the primary and secondary antibody responses to myxovirus. J. Immunol., 98:668-72, 1967.

60. HIERHOLZER, J. C.; SUGGS, M. T.; HALL, E. C. Standardized viral hemagglutination and hemagglutination - inhibition tests. Appl. Microbiol., 18:816-33, 1969.
61. HORSTMANN, D. M. Need for monitoring vaccinated population for immunity levels. Progr. Med. Virol., 16:215-40, 1973.
62. IFEKWUNIGWE, A. E.; GRASSET, N.; GLASS, R.; FOSTER, S. Immune response to measles and smallpox vaccinations in malnourished children. Am. J. Clin. Nutr., 33:621-4, 1980.
63. INFLUENCE of measles vaccination on survival pattern of 7-35 month-old children in Kasongo, Zaire. Lancet, 1:764-7, 1981.
64. INTERNATIONAL Conference on measles immunization. Bethesda, 1961. Am. J. Dis. Child., 103:43-386, 1962.
65. KARSTAD, L.; SPALATIN, J.; HANSON, R. P. Application of paper disc technique to the collection of whole blood and serum samples in studies on earsten equine encephalomyelitis. J. Infect. Dis., 101:295-9, 1957.
66. KATZ, S. L. Sarampo: a situação mundial. A Saúde do Mundo: 14-5, dez., 1982.
67. KATZ, S. L. & ENDERS, J. F. Immunization of children with a live attenuated measles virus. Am. J. Dis. Child., 98: 605-7, 1959.
68. KATZ, S. L.; ENDERS, J. F.; HOLLOWAY, A. Studies on an

- attenuated measles-virus vaccine. II. Clinical, virologic and immunologic effects of vaccine in Institutionalized children. N. Eng. J. Med., 263:159-61, 1960.
69. KATZ, S. L.; KEMPE, C. H.; BLACK, F. L.; LEPOW, M. L.; KRUGMAN, S.; HAGGERTY, R. J.; ENDERS, J. F. Studies on attenuated measles-virus vaccine. VIII. General summary and evaluation of the results of vaccination. N. Engl. J. Med., 263:180-4, 1960.
70. KEMPE, C. H.; OTT, E. W.; VINCENT, L. S.; MAISEL, J. C. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. III. Clinical and antigenic effects of vaccine in institutionalized children. N. Engl. J. Med., 263:162-5, 1960.
71. KIMATI, V. P.; LORETU, K.; MUNUBE, G. M. R.; KIMBOI, F. The problem of measles virus response with reference to vaccine viability, age, protein energy malnutrition and malaria in the tropics. J. Trop. Pediatr., 27:205-9, 1981.
72. KOCH, R. M. & WALTER, R. L. Estudo comparativo entre a idade recomendada para a vacinação obrigatória e a época em que essa é efetivamente realizada. In: _____ CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM, 33. Manaus, 1981. 23 p. datilografadas.
73. KOSTER, F. T.; CURLIN, G. C.; AZIZ, K. M. A.; HAQUE, A. Synergistic impact of measles and diarrhoea on nutrition and mortality in Bangladesh. Bull. WHO, 59:901-8, 1981.
74. KRUGMAN, R. D.; MEYER, B. C.; PARKMAN, P. D.; WITTE, J. J.;

- MEYER, H. M.; Impotence of live-virus vaccine as a result of improper handling in clinical practice. J. Pediatr., 85:512-4, 1974.
75. KRUGMAN, R. D.; ROSEMBERG, R.; McINTOSH, K.; HERRMANN, K.; WITTE, J. J.; ENNIS, F. A.; MEYER, B. C. Further attenuated live measles vaccine: the need for revised recommendations. J. Pediatr., 91:766-7, 1971.
76. KRUGMAN, S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. J. Pediatr., 76:1-16, 1971.
77. _____. Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. J. Pediatr., 90:1-12, 1977.
78. KRUGMAN, S.; GILES, J. P.; FRIEDMAN, H.; STONE, S. Studies on immunity to measles. J. Pediatr., 66:471-80, 1965.
79. KRUGMAN, S.; GILES, J. P.; JACOBS, A. M. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. VI. Clinical, antigenic and prophylactic effects of vaccine in institutionalized children. N. Engl. J. Med., 263:174-7, 1960.
80. KRUGMAN, S.; WARD, R.; KATZ, S. L. Sarampo. In: _____. Doenças Infecciosas em Pediatria, Livraria Atheneu, 1979, p. 133-49.
81. LEPOW, M. L.; GRAY, N.; ROBBINS, F. C. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. V. Clinical, antigenic and

- prophylactic effects of vaccine in institutionalized and home-dwelling children. N. Engl. J. Med., 263:170-3, 1960.
82. LEPOW, M. L.; STEELE, F. M.; ROSS, M. R.; RANDOLPH, M. F. Measles immunization status in 1972 among first and second grade school in Danbury, Connecticut. Pediatrics, 55:349-53, 1975.
83. LINNEMAN, C. C. Jr. Measles vaccine: immunity; reinfection and revaccination. Am. J. Epidemiol., 97:365-71, 1973.
84. _____ Viral vaccines: the question of revaccination. J.A.M.A., 235:63-4, 1976.
85. LINNEMAN, C. C. Jr.; DINE, M. S.; ROSELLE, G. A.; ASKEY, A. Measles immunity after revaccination: results in children vaccinated before 10 month of age. Pediatrics, 69:332-5, 1982.
86. LINNEMAN, C. C. Jr.; HEGG, M. E.; ROTTE, T. C.; PHAIR, J. P.; SCHIFF, G. M. Measles IgM response during reinfection of previously vaccinated children. J. Pediatr., 82:798-801, 1973.
87. MANCEAU, J. N. Imunidade ao sarampo entre 6 a 12 meses de idade. Revista da Fundação S.E.S.P., 15:5-15, 1981.
88. MANSHADE, J. P.; CALUWE, P. Measles vaccination and survival. Lancet, 1:1271, 1981.
89. MARCONDES, R. Conceito e classificação dos distúrbios de

- crescimento, Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo, 30:492-4, 1975.
90. MARGARITELLI, C. E. Sarampo. In: AMATO, V. N. & BALDY, J. L. S. Doenças Transmissíveis, 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1978. p. 537-46.
91. MARKS, J. S.; HALPIN, T. J.; ORENSTEIN, W. A. Measles vaccine efficacy in children previously vaccinated at 12 months of age. Pediatrics, 62:955-60, 1978.
92. MARTINS, R. M. Sarampo. In. Farhat, C. K. Fundamentos e Prática das Imunizações, 1 ed., Medisa Ed. Ltda, 1980. p. 207-36.
93. MATA, L. J. Malnutrition-infection interactions in the tropics. Am. J. Trop. Med. Hyg., 24:564-74, 1975.
94. MATA, L. J. & FAULK, W. P. The immune response of malnourished subjects with special reference to measles. Arch. Latinoam. Nutr., 23:345-61, 1973.
95. McLAREN, D. S.; PELLET, P. L.; READ, W. W. C. A simple scoring system for classifying the severe forms of protein-calorie malnutrition of early childhood. Lancet, 1:533-5, 1967.
96. McMURRAY, D. N.; LOOMIS, S. A.; CASAZZA, L. J.; REY, H.; Influence of moderate malnutrition on morbidity and antibody responses following with live, attenuated measles virus vaccine. Bull. Pan. Amer. Health. Organ., 13:52-7, 1979.

97. MEASLES immunity in the first year after birth and optimum age for vaccination in Kenyan children; collaborative study by the Ministry of Health of Kenya and the Health Organization. Bull. WHO, 55:21-30, 1977.
98. MORLEY, D. Sarampo "Grave". In: _____. Pediatria no mundo em desenvolvimento - Prioridades. Ed. Paulinas, 1980. p. 106-76.
99. MUCHAS-MACIAS, J. Vacuna contra el sarampion. Salud Publica Mexico, 21:271-6, 1979.
100. NEUMANN, C. G.; LAWLOR, G. J. Jr.; STIEHM, E. R.; SWENDSEID; M. E.; NEWTON, C.; HEBERT, J.; AMMAN, A. J.; JACOB, M. Immunologic responses in malnourished children. Am. J. Clin. Nutr., 28:89-104, 1975.
101. OBTENCION da vacuna antisarampionosa liofilizada más estable. PAI - Boletim Informativo, 1:6, 1979.
102. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD & ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre, Washington, 1978. p. 30-2 (Publicación científica n.372).
103. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD & ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Sistemas de vigilancia epidemiologica de las enfermedades transmisibles y zoonosis, Washington, 1974. p. 30 (Publicación Científica n.288).
104. PAULE, C. L.; BEAN, J. A.; BURMEISTER, L. F.; ISACSON, P.

- Postvaccine era measles epidemiology. J.A.M.A., 241:1474-6, 1979.
105. PEREIRA, O. A. G. Avaliação da eficácia da vacinação simultânea em nosso meio. J. Ped., 44:100-7, 1978.
106. PLOTKIN, S. A. Failures of protection by measles vaccine. J. Pediatr., 82:908-11, 1973.
107. PRETORIUS, P. J. & VILLIERS, L. S. Antibody response in children with protein malnutrition. Am. J. Clin.Nutr., 10:379-83, 1962.
108. PUFFER, R. R. & SERRANO, C. V. Características de la mortalidad en la niñez, Washington, Organización Panamericana de la Salud, 1975. p. 154-60 (Publicación Científica nº 262).
109. RECOMMENDATION of the Immunization Practice Advisory Committee (ACIP). Measles prevention. M.M.W.R., 31:217-31, 1982.
110. REED, L. J. & MUENCH, A. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. Am. J. Hyg., 27:493-7, 1938.
111. REYNOLDS, D. W. & START, A. Immunity to Measles in children vaccinated before and after 1 year of age. Am.J. Dis. Child., 124:848-50, 1972.
112. ROSANOFF, E. I. Hemagglutination and Hemadsorption of measles virus. Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 106:563-7, 1961.

113. ROSEN, L. Hemagglutination and Hemagglutination-Inhibition with measles virus. Virology, 13:139-41, 1961.
114. RUCKDESCHEL, J. C.; GRAZIANO, K. D.; MARDINEY, M. R. Additional evidence that the cell-associated immune system is the primary host defense against measles. Cell. Immunol., 17:11-8, 1975.
115. RUIZ-GOMES, J.; SANCHEZ-BURGOS, Y.; ALVAREZ-ROMERO, P. F.; ARRAYALES, F. Respuesta a la vacuna antisarampion al ser aplicada a diferentes idades. Salud Publica de Mexico, 20:239-42, 1978.
116. SAKATA, H.; YAMANOUCH, K.; MACHIDA, K.; MATSUZAKI, F.; SHISHIDO, A.; IWASHITA, H.; KUROIVA, Y. Detection of IgG antibody to measles virus by radioimmunoassay technique. Japan J. Med. Sci. Biol., 32:67-76, 1979.
117. SALOMON, J. B. R.; PEREIRA, M. G.; BOIANOVSKY, D. L.; BEZERRA, V. L. V. A. Infecções e desnutrição. J. Ped., 41:27-33, 1976.
118. SARAPIÓN en Argentina: 1952-1979. PAI - Boletim Informativo, 2:2-3, 1980.
119. SCHATZMAYR, H. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; BERMUDEZ, J. A. Z.; PINHÃO, A. T.; QUEIROZ, B.; VENÂNCIO, L. R.; ASSIS, C.E. R.; SHIRAIVA, T: Serological response to measles vaccine (Schwarz strain) in a low-income population at Rio de Janeiro. Rev. Microbiol., 13:242-3, 1982.

120. SCHLUEDERBERG, A.; LAMM, S. H.; LANDRIGAN, P. J.; BLACK, F. L. Measles immunity children vaccinated before one year of age. Am. J. Epidemiol., 97:402-9, 1973.
121. SEVER, J. L. Application of a microtechnique to viral serological investigations. J. Immunol., 88:320-9, 1962.
122. SHERROD, J. L.; KANE, R.; CHERRY, J. D.; FRICKER, J.; MAPLES, K. Effect of timing of measles vaccination on compliance with immunizations during the second year of life. J. Pediatr., 102:186-90, 1983.
123. SHISHIDO, A.; SUGISHITA, C.; TAKAHASHI, C.; SAKATA, H.; HIRAYAMA, M.; KIMURA, M. A ten-year follow-up study on measles vaccination in Japan: evaluation of the efficacy analyzed on a computer system. Japan J. Med. Sci. Biol., 31:339-56, 1978.
124. SIGULEM, M. D.; BATISTA, M.; NOBREGA, F. J. Nomenclatura e classificação da desnutrição - 2ª parte. J. Ped., 41:63-8, 1976.
125. SINHA, D. P. Measles and malnutrition in a West Bengal Village. Trop. Geogr. Med., 29:125-34, 1977.
126. _____. Measles in children under six months-of-age: an epidemiological study. J. Trop. Med. Hyg., 83:255-7, 1980.
127. STOKES, J. Jr.; REILLY, C. M.; BUYNACK, E. B.; HILLEMANN, M. R. Immunologic studies of measles. Am. J. Hyg., 74:293-303, 1961.

128. STRAUSS, J. & ZDRAZILEK, J. A more rapid method of measles neutralization test with simultaneous cell inoculation. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., 12:47-54, 1968.
129. SUCCI, R. C. M.; CARVALHO, E. S.; CARVALHO, L. H. F.; FARHAT, C. K. Evolução do exantema do sarampo em crianças desnutridas. Rev. Paulista de Pediatria, 1:13-5, 1982.
130. SUTHERLAND, I. & FAYERS, P. M. Effect of measles vaccination on incidence of measles in the community. Br. Med. J., 1:698-702, 1971.
131. UEDA, S.; TAKAHASHI, M.; KURIMURA, T.; OGINO, T.; YAMANISHI, K.; OKUNO, Y. Studies on the combined use of killed and live measles vaccines. V. Five year follow-up. Biken J., 13:179-83, 1970.
132. VERDUZCO-GUERRERO, E.; CALDERON, C.; VELÁSQUEZ-FRANCO, E. Repercusiones de la vacunación contra el sarampión. Salud Publica de Mexico, 16:707-20, 1974.
133. VERONESI, R.; KUSHNAROFF, T. M.; SEGAL, J. Sarampo. In: _____. VERONESI, R. Doenças infecciosas e parasitárias, 6. ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1976. p. 45-58.
134. VERONESI, R.; PENNA, H. A. O.; ISSLER, H. Duração da Imunidade e estado de hipersensibilidade dérmica tardia em vacinados contra o sarampo. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 25:33-8, 1970.
135. VERONESI, R.; PENNA, H. A.; ISSLER, H.; BRAGA, N. P.; CAR-

- VALHO, P. R.; ORIA, H.; MONETTI, V. Sarampo e vacinação contra o sarampo no Brasil. O. Hospital, 72:255-89,1967.
136. VERONESI, R.; SCHMID, A. W.; MOURA, R. A.; CARVALHO, R. P. S.; ZUCCAS, W. A.; CAMARGO, M. Revisão de dados da epidemiologia e etiologia do sarampo e subsídios para a vacinação contra a doença. Arq. Fac. Hig. (S. Paulo), 17: 135-204, 1963.
137. VERONESI, R.; SILVA, O. R. S.; CARVALHO, G.; TORRES, J.; CARVALHO, R. P. S. Resultados preliminares de estudos clínicos e laboratoriais sobre a eficácia da vacinação contra o sarampo (vacina com vírus atenuados) em crianças de São Paulo. Rev. Hosp. Clin. S. Paulo,16:397-405, 1961.
138. VIAN, I. & PORSCH, L. M. Programa Nacional de Vacinação: resultados observados no ano de 1982. Bol. Epidemiol. da Secretaria de Estado da Saúde e Bem-Estar Social do Paraná, nº 22, 1983.
139. VITERI, F. E. & BEHAR, M. Efectos de diversas infecciones sobre la nutrition del preescolar especialmente el sarampion. Bol. Of. Sanit. Panam., 78:226-40, 1975.
140. WALLAGE, R. B.; LANDRIGAN, P. J.; SMITH, E.A.; PIFER, J.; TELLER, B.; FOSTER, S. O. Trial of a reduced dose of measles vaccine in Nigerian children. Bull. WHO, 53:361-4, 1976.
141. WATERLOW, J. C. Note on the assessment and classification of

- protein-energy malnutrition in children. Lancet, 2:87-9, 1973.
142. WESLEY, A.; COOVADIA, H. M.; WATSON, A. R. Immunization against measles in children at risk for severe disease. Trans.R. Soc. Trop. Med. Hyg., 73:710-5, 1979.
143. WHITTLE, H. C.; MEE, J.; WERBLINSKA, J.; YAKUBU, A.; ONUORA, C.; COMWALK, N. Immunity to measles in malnourished children. Clin. Exp. Immunol., 42:144-51, 1980.
144. WILKINS, J. & WEHRLE, P. F. Additional evidence against measles vaccine administration to infants less than 17 months of age: altered immune response following active/passive immunization. J. Pediatr., 94:865-9, 1979.
145. _____. Evidence for reinstatement of infants 12 to 14 months of age into routine measles immunization programs. Am. J. Dis. Child., 132:164-6, 1978.
146. WILKINS, J.; WEHRLE, P. F.; PORTNOY, B. Live, further attenuated rubeola vaccine. Am. J. Dis. Child., 123:190-2, 1972.
147. YEAGER, A. S.; DAVIS, J. H.; ROSS, L. A.; HARVEY, B. Measles immunization-successes and failures. J.A.M.A., 237:347-51, 1977.
148. YEAGER, A. S.; HARVEY, B.; CROSSON, F. J.; DAVIS, J. H.; ROSS, L. A.; HALONEN, P. E. Need for measles revaccination in adolescents: correlation with birth date prior

to 1972. J. Pediatr., 102:191-5, 1983.

149. YMANOUCH, K. Comparative aspects of pathogenicity of measles, canine distemper, and rinderpest viruses. Japan J. Med. Sci. Biol., 33:41-66, 1980.
150. YUNES, J. & MARCONDES, E. Classificação da desnutrição. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 30:484-9, 1975.
151. ZEPEDA-BERMEJES, J. A.; RISI, J. B. Jr.; OLIVA, O. F. P.; ROSA, J. T.; UEDA, S.; KONOBE, T.; TAKAMIZAWA, A.; BLACK, F. L.; ROSA, A. T. Preliminary evaluation of "CAM 70" measles vaccine in Brazil. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON THE IMPACT OF VIRAL DISEASES ON THE DEVELOPMENT OF LATIN AMERICAN COUNTRIES AND THE CARIBBIAN REGION, 1, Rio de Janeiro, 1982, s.n.p., páginas datilografadas.
152. ZERFAS, A. J.; SHORR, I. J.; NEUMANN, C. G. Office assessment of nutritional status. Pediatr. Clin. North. Am., 24: 253-72, 1977.

ANEXOS

ANEXO 1

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

LOCAL: _____

NOME: _____

Nº _____ DATA DA 1.^a ENTREVISTA: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Data de nascimento: _____

Nome da mãe: _____

Nome do pai: _____

Endereço completo (com ponto de referência): _____

Local de trabalho do pai: _____

Local de trabalho da mãe: _____

Condições e hábitos de vida: (tipo de alimentação; água encanada; tipo de casa; sanitário): _____

Salário família: _____

Número de pessoas da família: _____

Doenças do último mês: _____

Medicação do último mês: _____

Vacinas: SABIN: _____ DPT: _____ BCG: _____

VACINA ANTI-SARAMPO: Data: _____

- sim comprovada

- não sim:

- não não:

DOENÇA SARAMPO:

- sim

- não

DADOS ANTROPOMÉTRICOS:

Peso de nascimento: _____ Idade Gestacional: _____

Peso: _____ percentil: _____ perímetro cefálico: _____

percentil: _____ estatura: _____ percentil: _____

EN: _____

SISTEMA DE PONTOS PARA CLASSIFICAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO McLaren e cols.

<u>Dados clínicos</u>	<u>pontos</u>
Edema	03
Dermatose	02
Edema + Dermatose	06
Alterações de cabelo	01
Hepatomegalia	01
- albuminemia/proteinemia (g%)	
< 1.00	< 3.25 07
1.00 - 1.49	3.25 - 3.99 06
1.50 - 1.99	4.00 - 4.74 05
2.00 - 2.49	4.75 - 5.49 04
2.50 - 2.99	5.50 - 6.24 03
3.00 - 3.49	6.25 - 6.99 02
3.50 - 3.99	7.00 - 7.74 01
≥ 4.00	> 7.75 00

Escores: 0 - 3 pontos = Marasmo

4 - 8 pontos = Kwashiorkor Marasmático

9 -15 pontos = Kwashiorkor

Data do 2º retorno: _____

Data do 3º retorno: _____

Data do 4º retorno: _____

RESULTADOS:

Título HI pré-vacinação: _____

Título NT pré-vacinação: _____

Título HI pós-vacinação: _____

Título NT pós-vacinação: _____

Título HI pré-revacinação: _____

Título NT pré-revacinação: _____

Título HI pós-revacinação: _____

Título NT pós-revacinação: _____

ANEXO 2

Imunoglobulinas séricas em g% em crianças eutróficas e desnutridas
(segundo Kumate, 1969).

Imunoglobulinas	Eutróficos	Desnutridos	
		fase inicial	recuperação
G	1,092 ± 477	971 ± 475	990 ± 407
A	96 ± 40	158 ± 98	135 ± 82
M	89 ± 62	126 ± 96	162 ± 99

Fonte: MARCONDES, E; MONTEIRO, D.M.; BARBIERI, D.; QUARENTEI, G.I;
YUNES, J.; CAMPOS, J.V.N.; SETIAN, N.; FERNANDES, W.S.; DES-
NUTRIÇÃO - Monografias médicas - Série Pediatria, volume VII,
Sarvier, 1976, São Paulo, p. 168.