

A ERRADICAÇÃO DO SARAMPO E O PAPEL DO LABORATÓRIO

MEASLES ERADICATION AND THE ROLE OF THE LABORATORY

Vanda Akico Ueda Fick de Souza

Docente do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

CORRESPONDÊNCIA: Profa.Dra. Vanda Akico Ueda Fick de Souza. Av. Dr.Enéas de Carvalho Aguiar, 470 - CEP: 05403-000 - São Paulo - SP. E-mail: vaueda@usp.br.

SOUZA VAUF. A erradicação do sarampo e o papel do laboratório. **Medicina, Ribeirão Preto**, 32: 40-48, jan./mar. 1999.

RESUMO: A disponibilidade de vacinas seguras e eficazes, a existência de apenas um tipo antigênico, a estabilidade antigênica, a restrição da doença à população humana e a facilidade de identificação clínica da maioria dos casos de sarampo, permitiram considerar o sarampo como a doença ideal para ser erradicada. Apesar dos esforços neste sentido, com início nos anos oitenta (80), o sarampo continua sendo um grave problema de saúde pública. De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde, ocorreram, no ano de 1997, mais de trinta (30) milhões de casos e cerca de um (1) milhão de óbitos por sarampo. Contudo, os dados indicam que a erradicação do sarampo é possível e tem-se uma meta estabelecida para o período de 2005 a 2010. O laboratório tem assumido um papel fundamental nas estratégias de controle e eliminação. O presente trabalho tem por objetivo discutir as diversas oportunidades de atuação do laboratório, assim como as técnicas que mais se adequam a cada finalidade.

UNITERMOS: Sarampo. Vírus do Sarampo. Vacina Contra Sarampo.

1. PERSPECTIVAS DE ERRADICAÇÃO DO SARAMPO

O sarampo é uma doença infecciosa aguda, altamente contagiosa, causada por vírus pertencente à família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbillivirus*. A doença manifesta-se caracteristicamente por febre, tosse, coriza, conjuntivite, enantema na mucosa oral (manchas de Koplik), seguido de um exantema maculopapular generalizado⁽¹⁾. Estima-se que cerca de um (1) milhão de crianças ainda morram, por ano, devido ao sarampo e suas complicações⁽²⁾.

O isolamento da cepa Edmonston do vírus do sarampo por Enders & Peebles⁽³⁾, em 1954, sua atenuação^(4,5) e seu aprimoramento para redução dos eventos adversos^(6,7) possibilitaram a introdução de vacinas contra o sarampo a partir de 1963.

A disponibilidade de vacinas seguras e eficazes, a existência de apenas um tipo antigênico, a estabilidade antigênica, a restrição da doença à população humana e a facilidade de identificação clínica da maioria dos casos de sarampo, permitiram considerar o sarampo como a doença ideal para ser erradicada⁽⁸⁾, dando início, na década de oitenta (80), às discussões sobre a possibilidade de erradicação global do sarampo.

Em 1989, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou uma campanha, com meta para o ano de 1995, de redução global de 90% e 95%, respectivamente, na incidência e na mortalidade por sarampo, em relação à era pré-vacinal⁽⁹⁾. Para atingir essa meta é necessária uma cobertura vacinal superior a 90%, em todos os países⁽¹⁰⁾. Entretanto, nos sete (7) anos seguintes ao lançamento da campanha, não se observaram grandes mudanças. Em 1997, essa cobertura

vacinal ainda não havia sido alcançada, e, segundo as estimativas da OMS, foi de apenas 82%, variando de 57% a 93% nas seis (6) diferentes regiões da OMS. A menor taxa foi observada na África, onde somente dois (2) dos quarenta e oito (48) países apresentaram coberturas vacinais superiores a 90%. Taxas superiores a 90% foram alcançadas pela Região das Américas e a Região Oeste do Pacífico⁽²⁾.

Baseados em dados de cobertura vacinal da OMS e organizando os países de acordo com similaridades demográficas e epidemiológicas, NOKES et al.⁽¹¹⁾, em 1995, desenvolveram um modelo matemático, cujos resultados indicaram, para o ano 2000, uma redução de apenas 70% na morbidade, muito aquém, portanto, da meta da OMS para 1995. De fato, em 1997, os cálculos da OMS⁽²⁾ revelaram, em relação à era pré-vacinal, uma redução global de 74% e 85% no número de casos e na mortalidade, respectivamente, com comportamento diferente nas diversas regiões (Tabela I).

No Brasil, a vacinação contra o sarampo foi introduzida no final da década de sessenta (60), porém, somente em 1973 foi incluída no Programa Nacional de Imunizações e tornou-se compulsória, por leis federais, em 1977. Apesar dos contínuos esforços dos programas de imunização contra o sarampo no Brasil, nos dez (10) anos iniciais, não se observou um grande impacto nos padrões epidemiológicos da doença⁽¹²⁾. Em 1986, foram notificados cento e vinte e nove

mil, novecentos e quarenta e dois (129.942) casos de sarampo. Entretanto, inquéritos domiciliares, realizados, na Grande São Paulo, pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE), revelaram uma significativa subnotificação da doença, que foi estimada em 64.000/ano durante os anos de 83 a 86⁽¹³⁾.

Em vista disso, em 1987, a exemplo de Cuba, o CVE introduziu novas medidas de controle do sarampo no Estado, que consistiram de campanha de vacinação em massa, não seletiva, em crianças menores de quinze (15) anos, e manutenção de altos níveis de cobertura vacinal com vacinação de rotina aos nove (9) meses e revacinação aos dezoito (18) meses (atualmente, aos quinze (15) meses). Além disso, foi implantado um programa de vigilância epidemiológica mais ativa. A notificação compulsória que era restrita aos casos hospitalizados, estendeu-se a todos os casos, com confirmação laboratorial daqueles considerados suspeitos⁽¹⁴⁾. Observou-se, a partir de então, um declínio progressivo na incidência da doença, com predomínio na população adulta, trabalhadores da construção civil, constituída, principalmente, por migrantes.

Com base nas experiências bem sucedidas de Cuba, dos países do Caribe de língua inglesa e do Estado de São Paulo, foi implantado, no Brasil, o Plano Nacional de Eliminação do Sarampo, que teve, como marco, a realização, em maio de 1992, da Campanha Nacional de Vacinação contra o Sarampo⁽¹⁵⁾.

Tabela I - Estimativa do número de casos anuais e óbitos por sarampo e progresso na redução da morbidade e mortalidade em 1997, comparado com a era pré-vacinal, segundo regiões da OMS.

Região	Casos anuais na era pré-vacinal	1997	% redução	Óbitos na era pré-vacinal	1997	% redução
África	14.477.000	11.439.541	48%	1.309.000	549.125	73%
Américas	13.277.000	53.661	>99%	695.000	61	>99%
Leste do Mediterrâneo	10.536.000	4.444.713	70%	767.000	111.114	90%
Europa	12.085.000	1.923.217	81%	151.000	6.509	95%
Sudeste Asiático	30.597.000	9.586.577	70%	2.142.000	268.482	88%
Oeste do Pacífico	25.485.000	3.531.880	90%	720.000	25.188	97%
Total	106.457.000	30.979.589	74%	5.784.000	960.479	85%

Fonte: MMWR 48:1049-1054, 1998

Até 1994, todos os países membros da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), com exceção dos Estados Unidos e Canadá, haviam realizado campanhas de vacinação em massa, cujos resultados levaram a OPAS a estabelecer a meta para eliminação do sarampo das Américas até o ano 2000⁽¹⁶⁾. A estratégia constitui-se, basicamente, de três componentes: vacinação em massa única (“catch-up”) em crianças entre nove (9) meses e catorze (14) anos, a despeito de história de doença ou vacinação, para interromper rapidamente a circulação do vírus; intensificação da vacinação de rotina (“keep-up”), para retardar o acúmulo de suscetíveis, e campanhas de vacinação complementares a cada três a cinco (3-5) anos (“follow-up”), para crianças de um a quatro (1-4) anos, que não foram alvo da vacinação em massa, para reduzir o número de suscetíveis remanescentes.

Nos anos posteriores à introdução do programa, houve uma importante redução na incidência no Brasil, que passou de 28,9 por 100.000 habitantes, em 1991, para 1,6 por 100.000 habitantes, em 1996, isto é, uma redução de 94,5%⁽¹⁵⁾. O Estado de São Paulo, em 1996, apresentou apenas vinte e quatro (24) casos confirmados de sarampo.

Esse período de baixa incidência, denominado de “período de lua-de-mel”, ocorre, geralmente, após imunização em massa, durante o qual, indivíduos mais velhos estão imunes por infecção natural e o mais jovens estão imunes por vacinação⁽¹⁷⁾.

Entretanto, após esse período, surtos de sarampo podem ocorrer em virtude do acúmulo de suscetíveis, geralmente constituído por indivíduos que não responderam à vacina (falha vacinal primária); por aqueles que responderam à vacina, mas perderam a imunidade (falha vacinal secundária)^(18,19); e por migrantes não vacinados provenientes de áreas rurais⁽¹⁷⁾. Acresce-se a isto a alta taxa de contato entre os suscetíveis e doentes, nos grandes centros urbanos, o que propicia a disseminação da infecção⁽²⁰⁾.

Em 1997, uma grande epidemia assolou a Grande São Paulo, com vinte e três mil, novecentos e sete (23.907) casos confirmados laboratorialmente e outros dezoito mil, cento e quarenta e oito (18.148) com características clínicas e epidemiológicas compatíveis com sarampo. Foram observados quarenta e dois (42)

óbitos, dos quais, vinte e três (23) foram confirmados laboratorialmente e dezenove (19) com características compatíveis. Na Figura 1, podemos observar a distribuição dos casos confirmados por faixa etária, mostrando que a maior incidência ocorreu na faixa etária de quinze (15) a vinte e nove (29) anos.

Uma pesquisa, realizada no município de São Paulo⁽²¹⁾, confirmou a importância da migração recente, de áreas rurais para São Paulo, como fator de risco para aquisição de sarampo durante a epidemia. Outros fatores, como o fato de estar inserido no mercado de trabalho, e a utilização de transportes coletivos, bem como o tempo de permanência nos mesmos, se apresentaram como fatores de risco. Das crianças entre um (1) e cinco (5) anos de idade, que tiveram sarampo durante a epidemia, 60% não haviam sido vacinadas, mostrando as falhas na cobertura vacinal. Realmente, os dados administrativos do CVE demonstraram uma queda na cobertura vacinal em 1996. Como medidas para controlar a epidemia, foram adotadas: a vacinação de bloqueio, vacinação de profissionais da saúde e educação; redução temporária da idade da vacinação para seis (6) meses de idade; vacinação de escolares e campanha de vacinação em massa, em menores de cinco (5) anos⁽²²⁾.

Num encontro organizado pela OMS, OPAS e o Center for Disease Control(CDC), para discutir e reconsiderar a possibilidade de erradicação global do sarampo, com base no sucesso dos esforços para controle do sarampo nas Américas e Reino Unido, concluiu-se que a erradicação do sarampo é possível, devendo-se estabelecer como meta o período entre os anos 2005 e 2010⁽²³⁾.

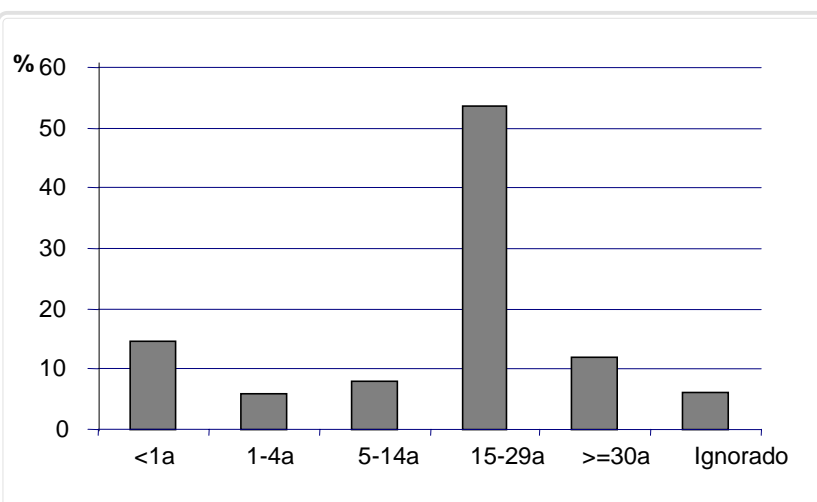


Figura 1 - Distribuição dos casos de sarampo, confirmados laboratorialmente, por faixa etária, durante a epidemia no Estado de São Paulo, 1997.

2. O PAPEL DO LABORATÓRIO NO CONTROLE DO SARAMPO

O laboratório tem se mostrado fundamental para os programas de controle do sarampo. Desde a década de oitenta (80), o Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo tem assumido um papel importante para auxiliar o CVE no delineamento de estratégias de controle. Além de contribuir na avaliação da eficácia de vacinas, realizando estudos para se definir a idade ótima de vacinação, assim como de diferentes esquemas vacinais e métodos alternativos de aplicação, tem contribuído efetivamente na monitorização da imunidade da população. O presente artigo tem por objetivo discutir as diferentes oportunidades de atuação do laboratório no controle do sarampo, assim como as técnicas que mais se adequam a cada finalidade.

2.1. Confirmação laboratorial de caso suspeito

Na era pré-vacinal, o sarampo era uma doença facilmente reconhecida clinicamente, não havendo necessidade de se recorrer a exames laboratoriais para sua confirmação. Entretanto, com a introdução de vacinas, observou-se que indivíduos vacinados que perderam a imunidade, poderiam apresentar um quadro clínico menos específico. Atualmente, as notificações devem ser baseadas em suspeita clínica, sendo considerado caso suspeito, de acordo com os critérios do CDC, todo paciente que apresentar febre acima de 38,3° C, erupção maculopapular generalizada, com duração de três (3) dias ou mais, e um ou mais dos seguintes sintomas: tosse, coriza, conjuntivite, e/ou presença de manchas de Koplik. Tornou-se imprescindível, para a vigilância epidemiológica do sarampo, a confirmação dos casos suspeitos, pois outras doenças virais exantemáticas e reações adversas a drogas, podem ser confundidas com o sarampo^(16, 24). Além disso, a utilização de testes rápidos é da maior importância para permitir ao sistema de vigilância a rápida tomada de medidas de controle.

Para o diagnóstico de caso suspeito, os testes para detecção de anticorpos da classe IgM têm sido os mais indicados, em virtude da necessidade de apenas uma amostra de soro. Esta classe de imunoglobulina é geralmente detectada, utilizando-se técnicas imunoenzimáticas (ELISA), disponíveis comercialmente. O ELISA indireto, onde o antígeno viral é adsorvido à fase sólida, apresenta o inconveniente de estar sujeito a reações inespecíficas, pela presença do fator reumatóide⁽²⁵⁾. A técnica de captura de IgM, introduzida

posteriormente, minimizou a interferência do fator reumatóide, assim como a competição da IgG^(26, 27). Como os anticorpos da classe IgM não são persistentes após a infecção, a época de coleta da amostra a ser examinada é muito importante, sendo o período ideal entre quatro (4) e onze (11) dias após o início do exantema, quando praticamente 100% dos pacientes apresentam positividade. Nos primeiros três (3) dias do início do exantema, a positividade atinge 77%. Assim, frente a um teste negativo, em amostra colhida nesse período, deve-se considerar a coleta de nova amostra. Após onze (11) dias, a positividade decresce, atingindo cerca de 60% em cinco (5) semanas. O declínio da positividade para IgM é mais rápida em indivíduos que foram previamente vacinados⁽²⁸⁾.

Em crianças, pela maior dificuldade na obtenção de amostra de soro, uma alternativa é a detecção de anticorpos da classe IgM, em saliva⁽²⁹⁾.

Não sendo disponível um teste para detecção de anticorpos IgM, o diagnóstico pode ser feito através de soroconversão, isto é, um aumento de, pelo menos, quatro (4) vezes no título de anticorpos IgG ou anticorpos totais; porém, apresenta a desvantagem de necessitar de duas amostras pareadas de soro, uma na fase aguda da doença e outra na fase de convalescência (duas (2) a três (3) semanas após a primeira amostra). Neste caso, como as amostras devem ser testadas ao mesmo tempo, há uma demora no diagnóstico, o que não é desejável para o sistema de vigilância. Para determinação de soroconversão, podem ser usadas, além do ELISA, a reação de inibição da hemaglutinação (RIHA), a neutralização (NT), a fixação do complemento (RFC) e a imunofluorescência indireta (IF) que, embora menos sensíveis, se prestam bem para essa finalidade.

2.2. Isolamento do vírus e genotipagem de amostras isoladas

Para o cultivo do vírus do sarampo, a célula recomendada, atualmente, é a B95a, uma linhagem linfóide de sagüi, transformada pelo vírus de Epstein-Barr⁽³⁰⁾. O isolamento do vírus não apresenta grande aplicação para diagnóstico de caso suspeito, porque, além de demorada, é de baixa sensibilidade⁽³¹⁾. Entretanto, para o sistema de vigilância, recomenda-se que, pelo menos, uma amostra seja isolada de uma cadeia de transmissão, para se proceder à caracterização genotípica do vírus⁽²³⁾. Embora o vírus do sarampo seja considerado antigenicamente estável e monotípico, o sequenciamento dos genes da hemaglutinina e da nucleoproteína, de amostras isoladas, permitiram classificar o vírus do

sarampo selvagem em, pelo menos, oito (8) grupos⁽³²⁾. A genotipagem possibilita uma maior compreensão da epidemiologia da doença, pois permite identificar a cadeia de transmissão; avaliar a extensão da circulação do vírus; identificar as fontes de importação; avaliar a interrupção da circulação de vírus autóctone, assim como mapear a distribuição geográfica.

Em maio de 1998, um encontro, organizado pela OMS, ressaltou a importância do seqüenciamento nas estratégias de controle do sarampo e a necessidade de padronização da nomenclatura dos genótipos e dos protocolos de pesquisa. Foi proposta a criação de uma rede de laboratórios de referência, que permitirá uma comunicação eficiente entre os laboratórios, para auxiliar os centros de vigilância no controle de surtos e epidemias⁽³⁰⁾

3. AVALIAÇÃO DE VACINAS

No caso do sarampo, a avaliação da eficácia de novas vacinas, assim como o estudo de novos esquemas vacinais com as vacinas atualmente disponíveis, é comumente realizada pela sorologia (eficácia sorológica). A principal vantagem desse método de avaliação é a sua rapidez, pois não requer exposição à doença⁽³³⁾, tendo, porém, a desvantagem de fornecer somente uma medida indireta da proteção clínica conferida pela vacina.

Os métodos sorológicos mais freqüentemente utilizados são a RIHA, a reação de neutralização por redução de placas (RNP), ELISA-IgG e IF^(34,35). Aplicando-se estas técnicas, que permitem determinar anticorpos IgG (ELISA e IF) ou anticorpos de classe não especificada (RIHA ou RNP), a eficácia é medida pelas taxas de soroconversão, isto é, um resultado negativo na amostra pré-vacinal e positividade após vacinação, ou pelo aumento de quatro (4) vezes nos títulos de anticorpos. A soropositividade é definida pela presença de anticorpos em títulos iguais ou superiores a 100 mUI/ml, determinados por comparação com soro padrão, titulado em unidades internacionais, fornecido pela OMS⁽³⁶⁾.

A metodologia de avaliação sorológica de vacinas com duas amostras de sangue é utilizada para evitar a inclusão de crianças previamente imunizadas no estudo. Esse cuidado é necessário porque informações incorretas acerca da história vacinal ou doença são freqüentes^(37,38). Um método para avaliação de vacinas, com apenas uma amostra pós-vacinal, que permite excluir do estudo os indivíduos previamente imunizados foi por nós recentemente padronizado⁽³⁹⁾. O

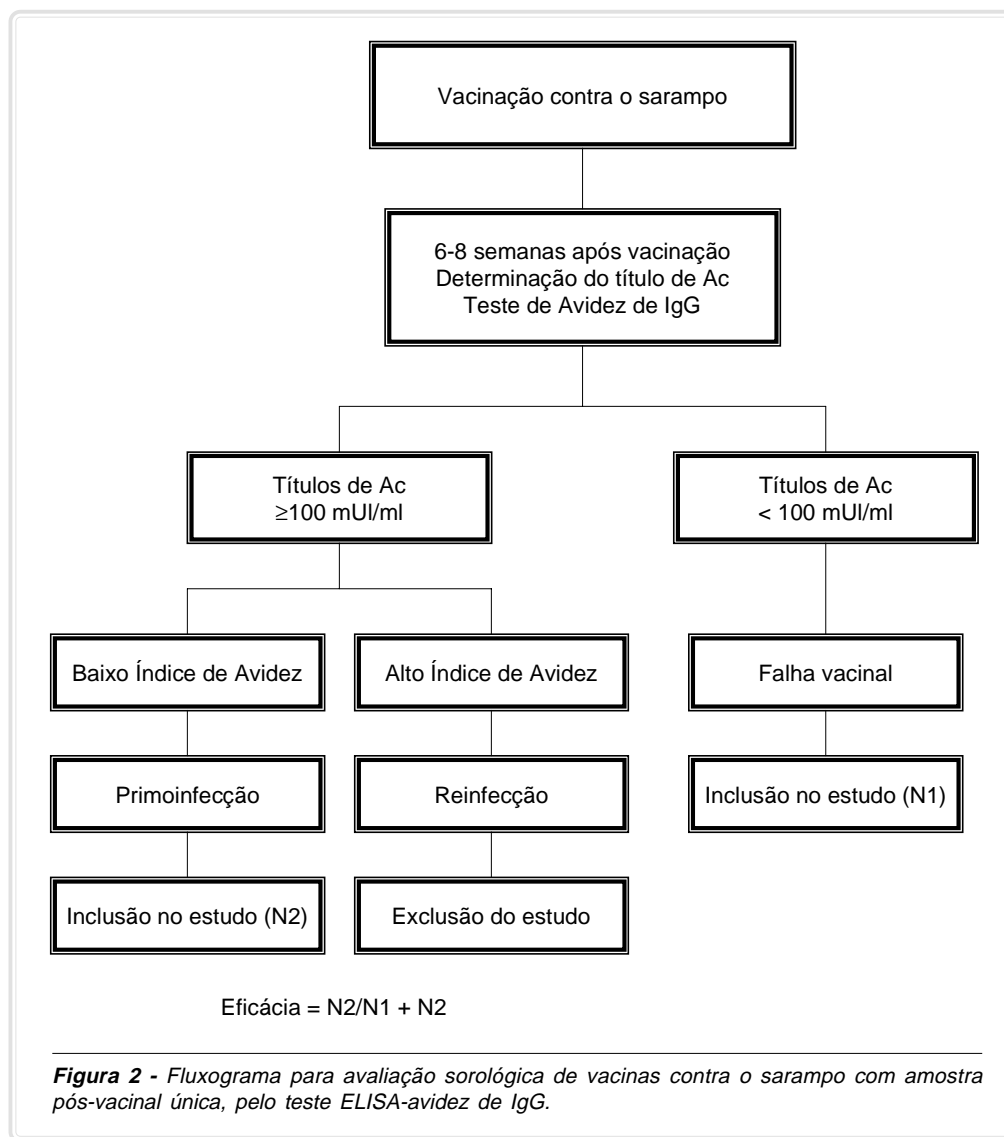
método baseia-se na diferenciação entre resposta primária e secundária, através da estimativa da avidéz de anticorpos IgG. Numa infecção primária, a resposta humoral caracteriza-se pela produção inicial de anticorpos IgG de baixa avidéz, que são substituídos, gradativamente, por aqueles de maior avidéz. Assim, indivíduos que tiveram infecção primária recente apresentam maior concentração de anticorpos de baixa avidéz, ao contrário daqueles que tiveram infecção no passado, nos quais os anticorpos IgG são de alta avidéz. Por outro lado, após uma reinfecção, a resposta é do tipo secundário, com produção de anticorpos IgG, que são, essencialmente, de alta avidéz. Como a uréia em concentração elevada promove a eluição de anticorpos de baixa avidéz, ligados ao antígeno da fase sólida do teste de ELISA, executando-se o teste em duplicata e acrescentando-se uma etapa de lavagem com uréia a uma das cavidades, pode-se determinar o índice de avidéz (IA), que é obtido pela razão entre a DO (densidade óptica) da cavidade lavada com uréia e a DO da cavidade sem uréia. Considera-se como baixa avidéz quando o IA da amostra é inferior a 0,3 ou 30%. Na Figura 2, apresentamos um fluxograma para a avaliação da eficácia sorológica de vacina do sarampo com apenas uma amostra pós-vacinal, empregando-se o teste de ELISA-avidéz de IgG.

4. INQUÉRITOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS

Os estudos soroepidemiológicos têm sido uma ferramenta útil para avaliar o impacto dos programas de controle do sarampo, que tem por objetivo interromper a transmissão do vírus através do “herd immunity” ou imunidade de rebanho⁽⁴⁰⁾.

A técnica mais adequada para essa finalidade é o ELISA, pela sensibilidade, especificidade e rapidez de execução, podendo ser aplicada a um grande número de amostras⁽⁴¹⁾. Temos considerado, como protetores, títulos de anticorpos superiores a 100 mUI/ml, calculados por reta de regressão, construída com diferentes diluições do soro padrão⁽³⁹⁾.

Na Grande São Paulo, as duas grandes campanhas de vacinação em massa, realizadas em 1987 e 1992, foram seguidas de um inquérito soroepidemiológico e revelaram, em 1987, na faixa etária de zero (0) a catorze (14) anos uma soroprevalência de 94%⁽⁴²⁾. Após a campanha não seletiva com a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola, combinadas), em 1992, onde foram vacinadas crianças entre um (1) e dez (10) anos de idade, foram observadas soroprevalências superiores a 97% nos três (3) anos seguintes,



mostrando a eficiência do programa na manutenção da imunidade populacional⁽⁴³⁾.

Durante a epidemia de 1997, houve a necessidade de se realizar inquéritos soroepidemiológicos em duas situações que necessitavam de uma resposta rápida. Uma delas se referia à discussão em torno da vacinação em massa de adultos, em virtude da elevada incidência de sarampo na faixa etária de vinte (20) a vinte e nove (29) anos. Esta hipótese foi descartada em virtude da rápida realização de inquérito sorológico em doadores de sangue de São Paulo e de diversas outras capitais brasileiras, cujos resultados revelaram que cerca de 97% da população nessa faixa etária estava imune ao sarampo.

Uma outra população, alvo de inquéritos durante a epidemia, foram os pacientes transplanta-

dos de medula óssea (TMO), que, geralmente, perdem a imunidade contra o sarampo, após o transplante. Os pacientes da Unidade de Transplantes da Fundação Pró-Sangue, eram vacinados, rotineiramente, contra o sarampo, após completarem dois (2) anos de transplante. O inquérito soroepidemiológico revelou que 35/67 (52%) dos pacientes com mais de um (1) ano de transplante, não vacinados, estavam suscetíveis, isto é, com títulos de anticorpos inferiores a 100 mUI/ml. Destes, sete (7) tiveram a doença. Nenhum dos pacientes de TMO com títulos de anticorpos superiores a 100 mUI/ml apresentou sarampo⁽⁴⁴⁾. Estes dados permitiram reforçar a importância da determinação dos títulos de anticorpos em unidades internacionais, e que o “cut off” de 100 mUI/ml é adequado para definição de proteção.

5. IDENTIFICAÇÃO DE FALHAS VACINAIS

Durante surtos de sarampo, em população com elevada cobertura vacinal, é freqüente a observação de doença em indivíduos previamente vacinados. Estes casos são considerados falhas vacinais, que são classificadas como primárias ou secundárias⁽⁴⁵⁾.

As falhas vacinais primárias são definidas pela ausência de resposta imunológica à vacina e, ao adquirir sarampo, o indivíduo apresentará uma resposta do tipo primária, com elevação lenta de anticorpos e em títulos mais baixos, tal como ocorre em indivíduos não vacinados⁽⁴⁶⁾.

Nas falhas vacinais secundárias, entretanto, embora haja estimulação antigênica, há decaimento dos anticorpos a níveis não detectáveis pelas técnicas empregadas usualmente, e a resposta a uma reimunização será do tipo secundário, com elevação, nos títulos de anticorpos, maior e mais rápida que numa estimulação primária⁽⁴⁶⁾.

As falhas primárias e secundárias eram anteriormente identificadas, respectivamente, pela presença ou não de anticorpos da classe IgM, detectados por RIHA ou IF, em soros da fase aguda, de pacientes com sarampo e com história de vacinação^(47,48). Entretanto, testes mais sensíveis para detecção destes anticorpos, introduzidos posteriormente, mostraram a inadequação deste marcador para diferenciação, pois era, também, encontrado em pacientes com falhas secundárias^(46,49).

Uma técnica que permite essa diferenciação é o teste de avidéz de anticorpos IgG⁽³⁹⁾, pela sua capacidade de diferenciar as respostas imunológicas do tipo primária e secundária⁽⁵⁰⁾ e estudos encontram-se em

andamento para avaliar o papel das falhas vacinais na epidemia de 1997.

6. EXTINÇÃO DE ANTICORPOS MATERNOS

O fator mais importante de falha vacinal, é a presença de anticorpos passivos de origem materna ou administrados artificialmente, que, mesmo em pequenas concentrações, interferem na resposta à vacinação com as vacinas de uso corrente⁽⁵¹⁾. A extinção de anticorpos maternos varia nas diversas regiões geográficas, apresentando correlação inversa com o nível socioeconômico⁽⁵²⁾.

Para obtenção de eficácia ótima, a vacina do sarampo deve ser administrada em idade em que as crianças tenham perdido os anticorpos maternos, isto é, quando se têm as maiores taxas de soroconversão. O conhecimento da época de extinção destes anticorpos, somado às características epidemiológicas do sarampo na região permitem uma melhor definição da idade ótima para primovacinação⁽⁵³⁾.

Discute-se, atualmente, a possibilidade de diminuição da idade mínima para vacinação, com base no fato de que há predominância de nascimento de crianças de mães vacinadas⁽⁵⁴⁾. Nestas crianças, há extinção mais rápida dos anticorpos maternos, porque apresentam títulos de anticorpos mais baixos do que o daquelas nascidas de mães que tiveram a doença^(55,56).

Para o estudo da extinção de anticorpos maternos, a técnica que deve ser utilizada é a reação de neutralização por redução de placas (RNP). Mesmo o ELISA, de alta sensibilidade, não é adequada para essa finalidade⁽⁵⁷⁾.

SOUZA VAUF. Measles eradication and the role of the laboratory. *Medicina, Ribeirão Preto*, 32: 40-48, jan./march 1999.

ABSTRACT: The availability of safe and effective vaccines against measles virus, its monotypic antigenic stability, the restriction of the disease to human population and the easiness to clinically diagnosis measles cases led to consider measles an ideal candidate for eradication. Despite the efforts, started in the 80's, for global eradication, measles still remain a great public health problem. According to WHO estimates, more than 30 million measles cases and 1 million deaths occurred in the world in 1997. Nevertheless, data from many countries indicate that measles eradication is possible and a goal for 2005-2010 was established. The laboratory has an essential role in the control and elimination strategies. The aim of the present review is to discuss the several opportunities for the laboratory to actuate and the appropriate methods for each purpose.

UNITERMS: Measles. Measles Virus. Measles Vaccine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - NORRBY E & OXMAN MN. Measles virus. In: FIELDS BN & KNIPE DM, eds. **Virology**, 2nd ed, Raven Press, New York, p.1013-1044, 1990
- 2 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Progress toward global measles control and regional elimination, 1990-1997. **Morb Mortal Wkly Rep** **48**:1049-1054, 1998
- 3 - ENDERS JF & PEEBLES TC. Propagation in tissue culture of cytopathogenic agents from patients with measles. **Proc Soc Exp Biol (N.Y.)** **86**: 277-286, 1954.
- 4 - ENDERS JF et al. Development of attenuated measles-virus vaccine. **Am J Dis Child** **103**: 335-339, 1962.
- 5 - ENDERS JF et al. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. I. Development and preparation of the vaccine: techniques for assay of effects of vaccination. **N Engl J Med** **263**:153-159, 1960.
- 6 - HILLEMANN MR et al. Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. **JAMA** **206**: 587-590, 1968.
- 7 - SCHWARZ AJF. Preliminary tests of a highly attenuated measles vaccine. **Am J Dis Child** **103**: 386-389, 1962.
- 8 - REUMAN PD. Measles: ready for eradication. **Ann Intern Med** **90**: 978-980, 1979.
- 9 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - EXPANDED PROGRAM ON IMMUNIZATION - Measles control in the 1990s: plan of action for global measles control. **WHO/EPI/Gen/92.3**, 1992.
- 10 - GELLIN BG & KATZ S. Measles: state of the art and future directions. **J Infect Dis** **170**: S3-S14, 1994. Suppl 1
- 11 - NOKES DJ et al. Towards eradication of measles virus: global progress and strategy evaluation. **Vet Microbiol** **44**: 333-350, 1995.
- 12 - RISI Jr JB. Control of measles in Brazil. **Rev Infect Dis** **5**: 583-587, 1983.
- 13 - SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica - **Measles in the State of São Paulo**. Relatório para o Programa Ampliado de Imunização, OPAS, 1991.
- 14 - SABIN AB. Measles, killer of millions in developing countries: strategy for rapid elimination and continuing control. **Eur J Epidemiol** **7**: 1-22, 1991.
- 15 - DOMINGUES MAS et al. A evolução do sarampo no Brasil e a situação atual. **Inf Epidemiol** **5** (1):7-19, 1997.
- 16 - QUADROS CA et al. Measles elimination in the Americas: Evolving strategies. **JAMA** **275** :224-229, 1996.
- 17 - CUTTS FT & MARKOWITZ LE. Successes and failures in measles control. **J Infect Dis** **170**: S32-S41, 1994. Suppl 1.
- 18 - NKOWANE BM et al. Measles outbreak in a vaccinated school population: epidemiology, chains of transmission and the role of vaccine failures. **Am J Public Health** **77**: 434-438, 1987.
- 19 - MATHIAS RG et al. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. **Am J Public Health** **79**: 475-478, 1989.
- 20 - ADCOCK LM et al. A new look at measles. **Infect Dis Clin North Am** **6**:133-148, 1992.
- 21 - CAMARGO MCC et al. **Estudo de preditores relacionados a ocorrência do sarampo durante a epidemia no Município de São Paulo em 1997**. Relatório do Centro de Vigilância Epidemiológica "Professor Alexandre Vranjac" da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, 1998.
- 22 - MORAES JC. Assistência. **Médicos** **3**: 69-72, 1998.
- 23 - CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Measles eradication: recommendations from a meeting sponsored by the World Health Organization, the Pan American Health Organization, and CDC. **Morb Mort Wkly Rep** **46**: 1-20, 1997
- 24 - TAIT DR et al. Measles and rubella misdiagnosis in infants as exanthem subitum (roseola infantum). **BMJ** **312**: 101-102, 1996.
- 25 - MAYO DR et al. Evaluation of a commercial measles virus immunoglobulin M enzyme immunoassays. **J Clin Microbiol** **29**: 2865-2867, 1991
- 26 - ERDMAN DD et al. Evaluation of monoclonal antibody-based capture enzyme immunoassays for detection of specific antibodies to measles virus. **J Clin Microbiol** **29**: 1466-1471, 1991.
- 27 - LIEVENS AW et al. Specific immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for confirming the diagnosis of measles. **J Clin Microbiol** **24**: 391-394, 1986.
- 28 - HELFAND RF et al. Diagnosis of measles with an IM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. **J Infect Dis** **175**: 195-199, 1997.
- 29 - HELFAND RF et al. Comparative detection of measles-specific IgM in oral fluid and serum from children by an antibody-capture IgM EIA. **J Infect Dis** **173**: 1470-1474, 1996.
- 30 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - EXPANDED PROGRAM ON IMMUNIZATION. Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. **Wkly Epidemiol Rec** **73**: 265-272, 1998.
- 31 - OSHITANI et al. Laboratory diagnosis of acute measles infections in hospitalized children in Zambia. **Trop Med Int Health** **2**: 612-616, 1997.
- 32 - BELLINI WJ & ROTA PA. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs. **Emerg Infect Dis** **4**: 29-35, 1998.
- 33 - MARKS JS et al. Methodologic issues in the evaluation of vaccine effectiveness. **Am J Epidemiol** **116**: 510-523, 1982.
- 34 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - EXPANDED PROGRAM ON IMMUNIZATION- Measles control in the 1990s: measles serology. **WHO/EPI/Gen/90.4**, 1990.
- 35 - SOUZA VAUF et al. Comparison of indirect immunofluorescence test for measles antibodies with hemagglutination-inhibition and plaque neutralization test. **Rev Inst Med Trop São Paulo** **32**: 360-363, 1990.

- 36 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - EXPANDED PROGRAM ON IMMUNIZATION- Research into alternative measles vaccines in the 1990's. **WHO/EPI/Gen/88.11**, 1988.
- 37 - PANNUTI CS et al. Interferência entre as vacinas anti-sarampo e antipoliomielite. **Bol Oficina Sanit Panam 103**: 227-232, 1987.
- 38 - SABIN AB et al. Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. II. Vaccine comparisons and evidence for multiple antibody response. **JAMA 251**: 2363-2371, 1984.
- 39 - SOUZA VAUF et al. Enzyme-linked immunosorbent assay-IgG antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines. **J Med Virol 52**: 275-279, 1997.
- 40 - FINE PEM. Herd immunity: history, theory, practice. **Epidemiol Rev 15**: 265-302, 1993.
- 41 - SOUZA VAUF et al. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for measles antibody. A comparison with hemagglutination-inhibition, immunofluorescence and plaque neutralization tests. **Rev Inst Med Trop São Paulo 33**: 32-36, 1991.
- 42 - PANNUTI CS et al. Measles antibody prevalence after mass immunization in São Paulo, Brazil. **Bull World Health Org 69**: 557-560, 1991.
- 43 - MASSAD E et al. **Métodos de avaliação do impacto de estratégias de imunização contra doenças de transmissão direta**. Projeto temático de equipe - FAPESP Proc. 92/0561-4.
- 44 - SOUZA VAUF. Measles in bone marrow transplante recipients. In: Resumos. IX Encontro Nacional de Virologia, novembro 1998, São Lourenço, MG. **Virus Rev Res 3**: 37, 1998. Suppl. 1.
- 45 - HAYDEN GF. Measles vaccine failure - a survey of causes and means of prevention. **Clin Pediatr 18**: 155-167, 1979.
- 46 - HIDAKA Y et al. Serological and clinical characteristics of measles vaccine failure in Japan. **Scand J Infect Dis 26**: 725-730, 1994.
- 47 - NAGY G et al. The use of IgM tests for analysis of causes of measles vaccine failures: experience gained in an epidemic in Hungary in 1980 and 1981. **J Med Virol 13**: 93-103, 1984.
- 48 - CHERRY JD et al. A clinical and serologic study of 103 children with measles vaccine failure. **J Pediatr 82**: 802-808, 1973.
- 49 - ERDMAN DD et al. Immunoglobulin M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. **J Med Virol 41**: 44-48, 1993.
- 50 - SOUZA VAUF et al. ELISA-IgG avidity assay for diagnosis of acute measles: differentiation of primary and secondary vaccine failures. In: Abstracts. **97th General Meeting of the American Society for Microbiology**, American Society for Microbiology, Washington, DC, p.580, May, 1997.
- 51 - ALBRECHT P et al. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. **J Pediatr 91**: 715-718, 1977.
- 52 - BLACK FL et al. Geographic variation in infant loss of maternal measles antibody and in prevalence of rubella antibody. **Am J Epidemiol 124**: 442-452, 1986.
- 53 - ORENSTEIN W et al. Appropriate age for measles vaccination in the United States. **Dev Biol Stand 65**: 13-21, 1986.
- 54 - CARSON MM et al. Measles vaccination of infants in a well-vaccinated population. **Pediatr Infect Dis J 14**: 17-22, 1995.
- 55 - KACICA MA et al. Measles antibodies in women and infants in vaccine era. **J Med Virol 45**: 227-229, 1995.
- 56 - MALDONADO YA et al. Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity. **Pediatrics 96**: 447-450, 1995.
- 57 - SABIN AB et al. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. I. Different results with undiluted human diploid cell and chick embryo fibroblast vaccines. **JAMA 249**: 2651-2662, 1983.

Recebido para publicação em 23/02/99

Aprovado para publicação em 09/03/99