



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
Escola Nacional de Saúde Pública

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO PARA ELIMINAR O SARAMPO

Um estudo sero-epidemiológico em
diferentes populações vacinais

João Manuel Graça Frade

Tese de candidatura ao grau de
Doutor em Saúde Pública,
Especialidade Epidemiologia

Lisboa, 2014



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
Escola Nacional de Saúde Pública

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO PARA ELIMINAR O SARAMPO

Um estudo sero-epidemiológico em
diferentes populações vacinais

João Manuel Graça Frade

Orientadores:
Professora Doutora Carla Nunes (ENSP/UNL)
Professor Doutor Guilherme Gonçalves (ICBAS/UP)

Tese de candidatura ao grau de
Doutor em Saúde Pública,
Especialidade Epidemiologia

Lisboa, 2014

Agradecimentos

O presente trabalho não teria sido possível sem a preciosa ajuda e colaboração de muitas e variadas pessoas, na impossibilidade de agradecer a todas elas em particular, não posso deixar de referir alguns nomes.

À Professora Doutora Carla Nunes da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa, e ao Professor Doutor Guilherme Gonçalves, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, pelo conhecimento, rigor, exigência e apoio constante na condução e desenvolvimento dos trabalhos. E sobretudo por nunca me terem deixado fazer sentir sozinho neste imenso oceano que é o conhecimento científico e a responsabilidade a ele associada.

Ao presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Leiria Pombal, Dr. Hélder Roque, por ter autorizado a realização deste estudo no serviço de ginecologia/obstetrícia daquele hospital.

À presidente da Unidade Local de Saúde da Guarda, Dr^a Ana Manso, por ter autorizado a realização deste estudo naquela ULS, nomeadamente no centro de saúde do Sabugal.

À Autoridade de Saúde do ACES Pinhal Litoral, Dr. Jorge Costa por ter autorizado a consulta do ficheiro de vacinação daquele ACES.

Ao diretor da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria o Professor Doutor José Carlos Gomes, por autorizar a utilização dos laboratórios e a colaboração dos estudantes da ESSLei neste projeto. E ainda por me ter incentivado e apoiado sempre ao longo deste percurso.

À Professora Doutora Maria São José Alexandre da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e ao Professor Doutor João Mesquita, pela gentil e rigorosa colaboração nos doseamentos dos anticorpos, no departamento de Virologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Ao Professor Doutor Artur Águas do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, pela disponibilização das câmaras frigoríficas do laboratório de anatomia do ICBAS, onde os soros foram conservados até serem doseados.

À Dr.^a Beatriz Godinho, por ter disponibilizado o seu laboratório de sangue da cidade de Leiria, onde as amostras foram conservadas em frio.

À diretora do serviço de ginecologia/obstetrícia do CHLP, Dr.^a Alícia Rita, que se disponibilizou a colaborar e a proporcionar todas as condições para que o estudo se pudesse desenvolver.

Ao diretor do serviço de sangue do CHLP, Dr. Ricardo Castro e sua equipa, pela preciosa colaboração no processamento e conservação das amostras, no laboratório de sangue.

Ao diretor do centro de saúde do Sabugal, Dr. António Serra, pela colaboração e pela disponibilização dos meios e condições necessárias para que o estudo se realizasse naquele centro de saúde.

Ao diretor técnico dos Laboratórios Beatriz Godinho da cidade de Leiria, Dr. Alfredo Casimiro, pelos excelentes conselhos e apoio técnico dado ao longo do estudo.

À enfermeira chefe do serviço ginecologia/obstetrícia (sala de partos) do CHLP, a enfermeira Leonor Silva e restantes elementos da equipa de enfermagem, sem os quais este estudo não teria sido possível.

À enfermeira chefe do serviço ginecologia/obstetrícia do CHLP (puerpério), enfermeira Cesaltina Sousa e restante equipa de enfermagem, pela preciosa colaboração nas entrevistas às puérperas.

À enfermeira chefe do centro de saúde do Sabugal, enfermeira Ana Gomes e restante equipa de enfermagem, pela excelente colaboração, na seleção da amostra, na sua convocatória, na recolha das histórias vacinais e das amostras sanguíneas assim como o seu processamento, naquele centro de saúde.

Às enfermeiras Fátima Soares, Dina Pascoal e Júlia Oliveira, pela sua prestimosa e gentil colaboração na recolha das histórias vacinais dos participantes no estudo pertencente ao ACES Pinhal Litoral.

A todas as parturientes que acederam participar no estudo, a elas quero deixar um cumprimento especial de agradecimento e votos de muitas felicidades.

A todos os estudantes da ESSLei/IP1 que colaboraram, a eles um estimado agradecimento e desejo de votos de muito sucesso e de muitas felicidades, nomeadamente para aqueles que já terminaram o seu percurso académico na ESSLei.

A todos os adolescentes e pais que consentiram participar, também a eles o meu sentido agradecimento.

A todos os meus colegas da ESSLei e aos meus estudantes pela amizade, pela compreensão e pela paciência, sobretudo em momentos de maior tensão.

À enfermeira Susana Frade pelo carinho, apoio e incentivo constante ao longo deste trajeto.

A toda a minha família que me permitiu e permite estar aqui, a todos o meu profundo agradecimento.

À Inês pelo companheirismo, paciência e ajuda ao longo de toda esta tese.

A todos os restantes que eventualmente me possam ter fugido à memória, não por ingratidão, mas talvez por cansaço, o meu sentido e estimado agradecimento e as minhas sinceras desculpas por não ter feito melhor.

Lisboa, agosto de 2014

RESUMO

Introdução: As alterações epidemiológicas do sarampo em Portugal, assim como a existência de surtos de doença na Europa e noutras regiões do mundo, associadas ao facto de a informação sero epidemiológica atualizada ser escassa e pontual, e nem sempre estar relacionada com o estado vacinal, dificultam a tomada de decisões fundamentadas na área da vacinação, nomeadamente no que respeita às idades ótimas para a administração de VASPR I e VASPR II.

Este estudo pretende avaliar a adequação da estratégia vacinal contra o sarampo vigente em Portugal, no que diz respeito às idades para realização da VASPR I e da VASPR II, no sentido de dar continuidade ao cumprimento do objetivo de eliminar a doença em território nacional.

Material e métodos: Foi realizado um estudo com 206 recém-nascidos filhos de mães com diferentes estados vacinais contra o sarampo (0 doses, 1 dose e 2 doses). Também foram estudados 186 adolescentes/jovens que realizaram a VASPR II em diferentes idades. Os dados obtidos provêm de 3 fontes de informação: história vacinal documentada; questionários aplicados por entrevista e informação serológica. A informação serológica foi obtida através do doseamento do título de anticorpos específicos antissarampo (ATS IgG) em soros, recorrendo ao método imunoenzimático ELISA do kit *Enzygnost® Anti-measles Virus/IgG*, do fabricante Siemens.

Resultados: A taxa de cobertura vacinal da vacina contra o sarampo aumentou de valores de pouco mais de 30% na geração nascida antes de 1977, com uma única dose de vacina, para valores superiores a 95 % na geração nascida depois de 1993, com duas doses de vacina. A concentração geométrica de ATS IgG no sangue do cordão umbilical aumentou com o aumento da idade da mãe ($r^2 = 0,092$; $p = 0,001$).

Os recém-nascidos filhos de mães vacinadas, apresentam menor quantidade de ATS IgG do que os filhos de mães não vacinadas ($p < 0,0001$), independentemente do número de doses que as suas mães tenham recebido ($p = 0,222$).

A concentração geométrica média (CGM) de ATS IgG nos jovens e adolescentes diminui com o tempo decorrido desde a toma de VASPR II ($r^2 = 0,244$; $p = 0,001$).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a média de ATS IgG dos indivíduos que se vacinaram com VASPR II aos 5-6 anos de idade e os que se vacinaram entre os 10-13 anos de idade ($p = 0,301$). Após 9 anos de VASPR II mais de 5 % dos indivíduos já não estão seropositivos contra o sarampo.

Discussão: A CGM de ATS IgG aumentou com a idade da mãe, provavelmente porque as mães pertencentes às gerações mais novas contactaram menos com o vírus selvagem do sarampo, devido aos efeitos das elevadas taxas de cobertura vacinal. Os recém-nascidos filhos das mães mais novas, apesar de apresentarem menor CGM de ATS IgG, ao final de 12 meses de idade poderão ainda apresentar um teor de ATS IgG que pode interferir com a resposta vacinal à VASPR I.

Vacinar com VASPR II aos 5-6 anos de idade ou vacinar entre os 10-13 anos parece ser indiferente o que parece relevante é o tempo que passa desde a última vacinação VASPR II. Nove anos depois de VASPR II a percentagem de seronegativos já ultrapassa os 5% recomendados pela OMS.

Conclusão: As idades da toma de VASPR I e VASPR II poderão ter de ser alteradas por forma a adequarem-se às mudanças epidemiológicas ocorridas nos últimos anos em Portugal e contribuirão para a eliminação do sarampo no país.

ABSTRACT

Introduction: The epidemiological variations of measles in Portugal, along with the outbreaks recently registered in Europe, and in other world regions, associated with the fact that updated seroepidemiological information is generally scarce and punctual and sometimes unrelated to vaccination status, makes difficult to take grounded decisions, in what regards vaccination, particularly in what respects the optimal age for administering MMR I and MMR II. This study aims to assess the adequacy of the vaccination strategy against measles practiced in Portugal, regarding the ages for administering MMR I and MMR II, in order to efficiently continue to meet the goal of eliminating measles in Portugal.

Material and methods: We have conducted a study on a sample of 206 infants born to mothers with different vaccination status (0 doses, 1 dose and 2 doses), and on a sample of 186 adolescents/young people who were submitted to MMR II administration, at different ages. Data were obtained from different sources, namely, from documented vaccination history; from questionnaires applied during individual interviews and from serological analysis. Serological information was obtained through the determination of specific antibody titers against measles (ATS IgG) in sera, using the ELISA immunoassay method: *measles-Anti Virus IgG kit Enzygnost*®, manufactured by Siemens.

Results: The rate of vaccination coverage of the measles vaccine increased from values of just over 30% in the generation born before 1977 (submitted to a single dose of vaccine), to values greater than 95%, for the generation born after 1993 (submitted to two doses of vaccine). The geometrical concentration of IgG antibodies in the ATS cord blood increases with increasing maternal age ($r^2 = 0.092$, $p = 0.001$). Infants born to vaccinated mothers had lower amount of ATS IgGs, than children of not vaccinated mothers ($p < 0.0001$), regardless of the number of doses that their mothers have received ($p = 0.222$). The geometric mean concentration (GMC) of IgG ATS in young adolescents decreased with the elapsed time from the last MMR II taken ($r^2 = 0.244$; $p = 0.001$). No statistically significant differences were found between the mean IgG ATS of individuals who had been vaccinated with MMR II at 5-6 years of age, and those who had been vaccinated at 10-13 years of age ($p = 0.301$). After 9 years of MMR II administration, more than 5% of the individuals were not seropositive for measles.

Discussion: CGM ATS IgG increased with the age of the mother, probably because mothers belonging to younger generations contacted less with the wild measles virus, due to the effects of high rates of vaccination coverage. Moreover, the newborns of younger mothers, despite their lower CGM ATS IgG at 12 months of age, may also have an ATS IgG content that may interfere with the response to the MMR I vaccine. To vaccinate with MMR II at 5-6 years of age, or vaccinate between 10-13 years seems to be indifferent. What seems to be relevant is the time that passes upon the last vaccination with MMR II. We have found that after nine years upon taking MMR II, the percentage of seronegatives already exceeds the 5% recommended by WHO.

Conclusion: The results suggests that the ages for MMR I and MMR II administration may have to be changed in order to suit up the epidemiological changes register in recent years in Portugal, and to contribute to the elimination of measles in Portugal.

ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO.....	21
1 - INTRODUÇÃO.....	22
1.1 - ESTRUTURA DA TESE.....	24
CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA.....	26
1 - SARAMPO	27
1.1 - FASES E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA	27
1.2 - TRATAMENTO E PREVENÇÃO.....	28
1.3 - EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO NO MUNDO E EM PORTUGAL	29
2 - VACINA CONTRA O SARAMPO	31
2.1 - IMUNIDADE NATURAL PASSIVA CONTRA O SARAMPO	33
2.2 - FATORES QUE AFETAM A CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG NO SANGUE MATERNO	35
2.3 - DURAÇÃO DA IMUNIDADE NATURAL PASSIVA CONTRA O SARAMPO	37
2.4 - USO DE DUAS DOSES DE VASPR E IDADE DA SEGUNDA TOMA	40
3 - ESTUDOS RECENTES SOBRE O USO DE DUAS DOSES DE VASPR	43
3.1 - IDADE DA TOMA DA VASPR I.....	43
3.2 - EFICÁCIA E IDADE DA TOMA DA VASPR II.....	45
4 - VACINAÇÃO CONTRA O SARAMPO EM PORTUGAL	48
CAPÍTULO III - FINALIDADES E OBJETIVOS	52
1 - FINALIDADE E OBJETIVOS DO ESTUDO.....	53
CAPÍTULO IV - MATERIAL E MÉTODOS: ESTUDO DOS RECÉM-NASCIDOS, IDADE DA TOMA DA VASPR I	55
1 - TIPO DE ESTUDO	56
2 - POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	57
2.1 - DIMENSÃO DA AMOSTRA.....	57
2.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	58
3 - FONTES DE INFORMAÇÃO	59
3.1 - HISTÓRIA VACINAL	59
3.2 - QUESTIONÁRIO APLICADO POR ENTREVISTA.....	59
3.3 - ESTUDOS SEROLÓGICOS.....	59
3.4 - PREPARAÇÃO DO ESTUDO	61
3.5 - ESTUDO PILOTO.....	62
4 - RECOLHA DA INFORMAÇÃO	63
4.1 - RECOLHA DE DADOS NO GRUPO DOS RECÉM-NASCIDOS.....	63
5 - VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	65

6 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS	68
7 - ASPETOS ÉTICOS	72
CAPÍTULO V - MATERIAL E MÉTODOS: ESTUDO DOS ADOLESCENTES/JOVENS, IDADE DA TOMA DA VASPR II	73
1 - TIPO DE ESTUDO	74
2 - POPULAÇÃO E AMOSTRA	75
2.1 - DIMENSÃO DA AMOSTRA	75
2.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	75
3 - FONTES DE INFORMAÇÃO	77
3.1 - HISTÓRIA VACINAL	77
3.2 - QUESTIONÁRIO APLICADO POR ENTREVISTA	77
3.3 - ESTUDOS SEROLÓGICOS	77
3.4 - PREPARAÇÃO DO ESTUDO	77
3.5 - ESTUDO PILOTO	78
4 - RECOLHA DA INFORMAÇÃO	79
4.1 - RECOLHA DE DADOS (ESSLei/IPL E CENTRO DE SAÚDE DO SABUGAL)	79
5 - VARIÁVEIS EM ESTUDO	82
6 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS	84
7 - ASPETOS ÉTICOS	85
CAPÍTULO VI - RESULTADOS DO ESTUDO DE RECÉM-NASCIDOS, IDADE DA TOMA DE VASPR I	86
1 - ORGANIZAÇÃO GERAL DO CAPÍTULO DE RESULTADOS	87
1.1 - CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA	87
1.2 - INFORMAÇÃO SOBRE HISTÓRIA VACINAL	88
1.3 - CARACTERIZAÇÃO DAS GERAÇÕES DE NASCIMENTO DAS MÃES DOS RECÉM-NASCIDOS	89
1.4 - DISTRIBUIÇÃO DE OUTRAS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS	91
1.4.1 - Características sociodemográficas das mães dos recém-nascidos: escolaridade e idade materna por estado vacinal da mãe	91
1.4.2 - Caracterização das variáveis relacionadas com o recém-nascido: peso à nascença, condição de saúde e sexo, por estado vacinal da mãe	92
1.4.3 - História obstétrica da parturiente: paridade, idade gestacional, tipo de parto por estado vacinal da mãe	93
1.4.4 - Saúde da mãe nos 3 grupos, por estado vacinal	94
1.4.5 - Tempo decorrido entre a 1ª e 2ª dose de vacina contra o sarampo e tempo decorrido desde da última dose, por estado vacinal da mãe	95
1.5 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG	96

1.6 - VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG NOS RECÉM NASCIDOS	96
1.6.1 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG no sangue do cordão umbilical do recém-nascido, por estado vacinal da mãe	96
1.6.2 - Variação da concentração de ATS IgG no sangue do cordão umbilical do recém-nascido, por geração de nascimento da mãe (“geração vacinal”).....	98
1.6.3 - Variação dos níveis de ATS IgG nos recém-nascidos em função da idade das mães	99
1.6.4 - Variação dos níveis de ATS IgG nos recém-nascidos em função das restantes variáveis independentes	100
1.7 - VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO GEOMÉTRICA DE ATS IgG NOS DIFERENTES GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS.....	100
1.7.1 - Variação das concentrações de ATS IgG entre os filhos das mulheres não vacinadas em função das diferentes variáveis independentes.....	101
1.7.2 - Variação das concentrações de ATS IgG entre os filhos das mulheres vacinadas contra o sarampo (1 e 2 doses de vacina) em função das diferentes variáveis independentes	101
1.7.3 - Variação dos níveis de ATS IgG considerando apenas o grupo das mães vacinadas com uma dose de vacina, em função das diferentes variáveis independentes	105
1.7.4 - Variação dos níveis de ATS IgG considerando apenas o grupo das mães vacinadas com duas doses de vacina, em função das diferentes variáveis independentes	106
1.8 - RISCO SERONEGATIVIDADE ATS IgG NOS RECÉM-NASCIDOS	107
1.8.1 - Seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos por estado vacinal e geração de nascimento da mãe.....	107
1.8.2 - Variação dos níveis de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos em função das restantes variáveis independentes	108
1.9 - RISCO DE SERONEGATIVIDADE ATS IgG NOS DIFERENTES GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS.....	109
1.9.1 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas.....	109
1.9.2 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma ou duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes	110
1.9.3 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com apenas uma dose de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis preditivas	112

1.9.4 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes	114
1.10 - MODELO TEÓRICO QUE PRETENDE ESTIMAR A IDADE ÓTIMA DA TOMA DA PRIMEIRA DOSE DE VACINA VASPR	115
CAPÍTULO VII - RESULTADOS DO ESTUDO DOS ADOLESCENTES E JOVENS, IDADE DA TOMA DA VASPR II	118
1 - ORGANIZAÇÃO GERAL DO CAPÍTULO DE RESULTADOS	119
1.1 - CARACTERIZAÇÃO GERAL DA POPULAÇÃO	119
1.1.1 - Resultado da recolha da informação vacinal.....	120
1.2 - CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO VACINAL E ESQUEMAS VACINAIS SEGUIDOS PARA A VASPR II, PELAS 3 COORTES SELECIONADAS	120
1.2.1 - Idade da VASPR I e da VASPR II	120
1.2.2 - Subgrupos “programáticos” (ou “coortes vacinais”).....	122
1.2.3 - Variáveis derivadas da informação das datas de vacinação.....	123
1.3 - IDADE E SEXO	124
1.4 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG.....	125
1.5 - VARIAÇÃO DE ATS IgG POR COORTE DE NASCIMENTO E IDADE DA TOMA DA VASPR II.....	125
1.5.1 - Variação da concentração geométrica por coorte de nascimento.....	126
1.5.2 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG por idade da toma da VASPR II.....	127
1.6 - VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO GEOMÉTRICA DE ATS IgG EM FUNÇÃO DAS DIFERENTES VARIÁVEIS INDEPENDENTES	128
1.6.1 - Variação dos níveis de ATS IgG nos indivíduos das três coortes (subgrupos programáticos) analisadas em conjunto, tendo em conta as diferentes variáveis independentes	129
1.7 - RISCO DE SERONEGATIVIDADE ATS IgG, POR COORTES VACINAIS	132
1.8 - RISCO DE SERONEGATIVIDADE ATS IgG EM FUNÇÃO DAS DIFERENTES VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	133
1.8.1 - Risco de seronegatividade ATS IgG em função das diferentes variáveis independentes, nas 3 coortes dos subgrupos “programáticos” A, B e C	134
1.9 - EVOLUÇÃO DA PERCENTAGEM DE SERONEGATIVOS AO LONGO DO TEMPO DEPOIS DE VASPR II.....	136
CAPÍTULO VIII - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DO ESTUDO EM RECÉM-NASCIDOS, IDADE DA TOMA DA VASPR I.....	138
1 - APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO DE DISCUSSÃO	139
2 - VALIDADE INTERNA.....	140

3 - VALIDADE EXTERNA	141
4 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS E COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS	142
4.1 - ESTADO VACINAL DAS MÃES DOS RECÉM-NASCIDOS	142
4.2 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E SERONEGATIVIDADE, COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS.....	145
4.3 - FATORES ASSOCIADOS À CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E AO RISCO DE SERONEGATIVIDADE.....	147
5 - RELEVÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A RECOMENDAÇÃO DA ESTRATÉGIA VACINAL - IDADE DA PRIMEIRA TOMA DE VASPR.....	150
6 - PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS	152
CAPÍTULO IX - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DO ESTUDO EM ADOLESCENTES, IDADE DA TOMA DA VASPR II	153
1 - APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO DE DISCUSSÃO	154
2 - VALIDADE INTERNA.....	155
3 - VALIDADE EXTERNA	156
4 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS E COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS	157
4.1 - ESQUEMA VACINAL SEGUIDO PELOS ADOLESCENTES E JOVENS	157
4.2 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E SERONEGATIVIDADE NAS TRÊS COORTES VACINAIS	158
4.3 - FATORES ASSOCIADOS À CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E O RISCO DE SERONEGATIVIDADE NAS TRÊS COORTES VACINAIS	160
5 - RELEVÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A RECOMENDAÇÃO DA ESTRATÉGIA VACINAL - IDADE DA SEGUNDA TOMA DE VASPR.....	162
6 - PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS	165
CAPÍTULO X - CONCLUSÕES	166
1 - IDADE DA TOMA DA VASPR I	167
2 - IDADE DA TOMA DA VASPR II.....	168
BIBLIOGRAFIA	171
ANEXOS.....	182

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização geral da amostra ($n=218$) e sua comparação com a população do distrito de Leiria e de Portugal continental.....	88
Tabela 2 - Resultado final da recolha da informação vacinal.....	89
Tabela 3 - Estado vacinal das mães dos recém-nascidos estudados.....	90
Tabela 4 - Esquema vacinal por coorte de nascimento, tendo em conta as diferentes recomendações da vacina contra o sarampo em Portugal.....	91
Tabela 5 - Características sociodemográficas das mães dos recém-nascidos: escolaridade e idade, por estado vacinal da mãe.....	92
Tabela 6 - Caracterização das variáveis relacionadas com o recém-nascido: peso à nascença, condição de saúde e sexo, por estado vacinal da mãe.....	93
Tabela 7 - História obstétrica da parturiente: gestação, paridade e idade gestacional, tipo de parto por estado vacinal da mãe.....	94
Tabela 8 - Caracterização do tempo decorrido entre a 1ª e a 2ª administração de vacina contra o sarampo e do tempo decorrido desde a última dose, nos 3 grupos estudados (0 doses; 1 dose; 2 doses).....	95
Tabela 9 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG por estado vacinal da mãe.....	96
Tabela 10 - Análise de regressão linear que avalia a associação entre variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros dos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas.....	101
Tabela 11 - Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma e duas doses de vacina antissarampo.....	104
Tabela 12 - Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG em mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma dose de vacina antissarampo.....	106
Tabela 13 - Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo.....	107
Tabela 14 - Seronegatividade ATS dos recém-nascidos por estado vacinal da mãe.....	108
Tabela 15 - Seronegatividade ATS dos recém-nascidos por geração de nascimento da mãe.....	108
Tabela 16 - Risco de seronegatividade ATS IgG (<i>odds ratio</i>) nos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas contra o sarampo, em função das diferentes variáveis independentes.....	110
Tabela 17 - Risco de seronegatividade ATS IgG (<i>odds ratio</i>) nos recém-nascidos filhos de mães com uma e duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes.....	112
Tabela 18 - Risco de seronegatividade ATS IgG (<i>odds ratio</i>) nos recém-nascidos filhos de mães com uma dose de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes.....	113
Tabela 19 - Risco de seronegatividade ATS IgG (<i>odds ratio</i>) nos recém-nascidos filhos de mães com duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes.....	115
Tabela 20 - Resultado da recolha da informação vacinal nos 3 grupos de adolescentes e jovens estudados.....	120
Tabela 21 - Esquema vacinal seguido pelas 3 coortes de nascimento selecionadas.....	122
Tabela 22 - Caracterização das idades da toma da 1ª e 2ª dose de vacina VASPR, tempo decorrido desde a última vacina e tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II.....	124
Tabela 23 - Valores descritivos da idade dos participantes, por grupo em estudo nos 3 grupos de adolescentes e jovens.....	125
Tabela 24 - Concentração geométrica de ATS IgG por coorte selecionada.....	126
Tabela 25 - Resumo das características médias das variáveis independentes, nas 3 coortes selecionadas coortes “programáticas”.....	129
Tabela 26 - Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros vacinais das 3 coortes selecionadas.....	132
Tabela 27 - Seronegatividade de ATS IgG por coortes selecionadas.....	133
Tabela 28 - Seronegatividade de ATS IgG por idade da toma da VASPR II.....	133

Tabela 29 - Características das variáveis independentes, pelas três coortes selecionadas, usadas nos modelos de regressão logística.....	134
Tabela 30- Risco de seronegatividade ATS IgG (<i>odds ratio</i>) tendo em conta as diferentes variáveis independentes (variáveis quantitativas contínuas), nas 3 coortes “programáticas”.....	135
Tabela 31 - Risco de seronegatividade ATS IgG (<i>odds ratio</i>) tendo em conta as diferentes variáveis independentes (categorizadas), nas 3 coortes “programáticas”.....	136
Tabela 32 - Dados comparativos dos valores obtidos no presente estudo com os de outros estudos realizados em Portugal e em Espanha.....	147
Tabela 33 - Dados comparativos dos valores obtidos no presente estudo com os de outros estudos onde todos os indivíduos realizaram duas doses de VASPR	160

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, no sangue do cordão umbilical, por estado vacinal da mãe (n=206)	97
Gráfico 2 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas (0 doses) e recém-nascidos filhos de mães vacinadas (1 ou 2 doses) (n=206).....	98
Gráfico 3 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, no sangue do cordão umbilical, por geração de nascimento, segundo a recomendação vacinal (n=206)	99
Gráfico 4 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos 3 grupos de recém-nascidos filhos de mães com um dos 3 estados vacinais possíveis (0 doses, 1 dose e 2 doses), com a idade materna em anos	100
Gráfico 5 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas (1 e 2 doses), com a idade materna em anos (n=152)....	101
Gráfico 6 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas contra o sarampo(n=152)	102
Gráfico 7 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma ou duas doses de vacina antissarampo, com a idade da toma da primeira dose de vacina antissarampo em meses (n=152)	103
Gráfico 8 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma e duas doses de vacina antissarampo, com o tempo decorrido desde da última vacina recebida pela mãe, em anos (n=152).....	104
Gráfico 9 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma dose de vacina antissarampo, com a idade materna (n=62).....	105
Gráfico 10 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo, com a idade materna (n=90).....	106
Gráfico 11 - Curva de decréscimo dos ATS IgG, em log de mUI/ml, a partir do valor do percentil 95 da concentração geométrica de ATS IgG, nos recém-nascidos filhos de mulheres vacinadas, tendo por base um percentagem de queda de 18,3 % a cada mês.....	116
Gráfico 12 - Curva de decréscimo dos ATS IgG, em log de mUI/ml, a partir do valor do percentil 95 da concentração geométrica de ATS IgG, nos recém-nascidos filhos de mulheres vacinadas, tendo por base uma percentagem de queda de 36,3 % a cada mês	117
Gráfico 13 - Idade da toma da VASPR I.....	121
Gráfico 14 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, pelas 3 coortes vacinais selecionadas (n=168)	127
Gráfico 15 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, pela idade da toma da VASPR II (n=168)	128
Gráfico 16 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml com a idade em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” (n=168)..	129
Gráfico 17 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml com a idade de segunda dose de VASPR em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” (n=168)	130
Gráfico 18 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, com o tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” (n=168)	130
Gráfico 19 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, com o tempo decorrido desde a última vacina em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” (n=168)	131
Gráfico 20 - Percentagem de seronegatividade ATS IgG, em função do tempo decorrido depois de VASPR II	137

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Valores observados no estudo de Gonçalves (1996)	57
Quadro 2 - Quadro resumo da recolha da informação	64
Quadro 3 - Operacionalização das variáveis que constituem o estudo dos recém-nascidos.....	66
Quadro 4 - Quadro resumo de recolha de informação no segundo estudo	81
Quadro 5 - Operacionalização das variáveis consideradas neste estudo (segundo estudo)	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho do estudo dos adolescentes e jovens.....	74
Figura 2 - Esquema resumo da tese.....	169

ANEXOS

ANEXO 1 - Questionário aplicado na maternidade (sala de puerpério) e consentimento informado

ANEXO 2 - Método Imunoenzimático ELISA do fabricante Siemens

ANEXO 3 - Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Leiria Pombal

ANEXO 4 - Parecer da Autoridade de Saúde do ACES Pinhal Litoral

ANEXO 5 - Questionário aplicado aos adolescentes e jovens e consentimento informado

ANEXO 6 - Parecer do diretor da Escola Superior de Saúde Leiria do Instituto Politécnico de Leiria

ANEXO 7 - Parecer da Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde da Guarda

SIGLAS

- ACES** - Agrupamentos de Centros de Saúde
- ΔA** - Diferença de observância
- ATS** - Anticorpos antissarampo
- ATS IgG** - Anticorpos específicos antissarampo
- BIS** - Boletim Individual de Saúde
- CHLP** - Centro Hospitalar Leiria Pombal
- CS** - Centro de Saúde
- CNE** - Centro Nacional de Epidemiologia
- DGS** - Direção Geral de Saúde
- DO** - Densidade óptica
- ECDPC** - European Center for Diseases Prevention and Control
- ELISA** - Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Ensaio imunoenzimático)
- EPI** - Explained Programme Immunization
- ESSLei/IPL** - Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria
- FIV** - Ficha Individual de Vacinação
- CG** - Concentração geométrica
- CGM** - Concentração Geométrica Média
- IC** - Intervalo de confiança
- ICBAS** - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
- IgG** - Imunoglobulina classe G
- IgM** - Imunoglobulina classe M
- Log** - Logaritmo
- mUI/ml** - Mil Unidades Internacionais por mililitro
- ml** - Mililitro
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- OR** - *Odds Ratio*
- PNV** - Programa Nacional de Vacinação
- SINUS** - Sistema de informação nas unidades de saúde
- SPSS** - Statistical Package for the Social Sciences
- Td** - Vacina contra o tétano e difteria, com dose reduzida do componente diftérico
- ULS** - Unidade Local de Saúde
- VAR** - Vacina monovalente contra a rubéola

VAS - Vacina monovalente contra o sarampo

VASPR - Vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola

VASPR I - 1ª dose da vacina contra o sarampo, parotidite e rubéola

VASPR II - 2ª dose da vacina contra o sarampo, parotidite e rubéola

WHO - World Health Organization

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

Em Portugal, a informação sero-epidemiológica atualizada é muito escassa, pontual, para além de nem sempre estar relacionada com o estado vacinal dos indivíduos, o que dificulta a tomada de decisões fundamentadas na área da vacinação (Portugal, 2004a). O presente estudo pretende relacionar o perfil imunológico criado pela vacina contra o sarampo com a história vacinal dos mesmos indivíduos, no sentido de criar evidência que fundamente as estratégias vacinais utilizadas, em Portugal, para a eliminação do sarampo.

A vacina trivalente contra o sarampo, contra a parotidite epidémica e contra a rubéola (VASPR) foi introduzida no esquema recomendado do Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1987, substituindo a vacina monovalente contra o sarampo (VAS) introduzida em 1973. Recomendou-se essa administração (VASPR I) aos 15 meses de idade (Portugal, 1990). A introdução de uma segunda dose de VASPR (VASPR II) entre os 10 e os 13 anos deu-se em 1990, tendo sido antecipada para os 5-6 anos, em 1999 (Portugal, 1999). As coortes de nascimento nascidas antes de 1993, inclusive, foram as últimas a seguir a recomendação de VASPR II entre os 10-13 anos e as coortes de nascidos depois de 1993 foram as primeiras a seguir a recomendação de vacinar com a VASPR II aos 5-6 anos de idade (Portugal, 1999).

A recomendação para administrar a VASPR I aos 15 meses fundamenta-se na necessidade de vacinar na ausência de anticorpos maternos e foi feita quando a maioria das mães pertencia à geração não-vacinada, que geralmente contraía o sarampo em criança (Gonçalves *et al*, 1999a). Em vários países, com antecedentes de estratégias vacinais idênticas à portuguesa, a idade recomendada da primeira toma tem vindo a diminuir (para os 12 meses) à medida que tem aumentado a proporção de crianças nascidas de mães vacinadas. Essas mães terão menores concentrações séricas de anticorpos, às quais corresponderão recém-nascidos, também eles, com menores concentrações desses mesmos anticorpos e, logo, menos protegidos (Gonçalves *et al*, 1998; US, 1998). A antecipação da idade recomendada para a administração da primeira dose de VASPR acabou também por ser feita em Portugal para os 12 meses de idade a partir de 2012 (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c). Já relativamente à antecipação da idade da toma da segunda dose de vacina dos 11-13 anos para os 5-6 anos idade, o principal argumento que esteve na base da decisão foi a maior probabilidade de atingir maiores coberturas vacinais com 2 doses de VASPR naquela

idade e limitar a possibilidade de contágio devido à entrada no 1º ciclo do ensino básico (Portugal, 2001). A utilidade de elevadas coberturas vacinais com 2 doses de VASPR para uma estratégia nacional de eliminação do sarampo e de erradicação mundial está cientificamente comprovada (Vandermeulen *et al*, 2007; Iturbe *et al*, 2008; MacCauley *et al*, 2008; Halperin *et al*, 2009; Theeten *et al*, 2010; Portugal, 2011a). Nessa estratégia a cobertura obtida com a primeira dose é o elemento determinante mais importante e, de certa forma, a recomendação da segunda dose representa uma oportunidade adicional de elevada cobertura vacinal com pelo menos uma dose (Tischer *et al*, 2000; Amela *et al*, 2002; Iturbe *et al*, 2008).

Embora em Portugal não tenha existido registo de casos de sarampo endémico desde 2004 (Portugal, 2011a; Portugal, 2012b), há necessidade de aumentar a vigilância da doença devido aos surtos ocorridos nos outros países da Europa, África e América, que poderão chegar a Portugal através de viajantes infetados oriundos dessas mesmas regiões. No entanto, se a estratégia vacinal for adequada, o risco é mínimo, pois a vacina atual é eficaz no controlo da doença desde que se mantenham elevadas as taxas de cobertura vacinal (acima dos 95%) (Tischer *et al*, 2000; Halperin *et al*, 2009).

As estratégias de vacinação só são uma tarefa terminada aquando da erradicação da doença alvo, situação que apenas se verificou para a varíola, até ao momento. Após anos de implementação das estratégias atrás descritas é pertinente recolher e analisar provas que possam fundamentar tomadas de decisão (Theeten *et al*, 2010; Davidkin *et al*, 2008; Gordis, 2011). Tal como em tribunal, é difícil produzir provas “definitivas”, mas é possível e desejável conhecer melhor a realidade e modificá-la em proveito da saúde das populações.

O presente estudo pretende contribuir para o conhecimento da idade mais adequada à toma da primeira e segunda dose da vacina contra o sarampo abordando um conjunto de questões/desafios que são fundamentais para garantir a eliminação da doença em Portugal, entre elas:

- A cobertura vacinal contra o sarampo cumpre os objetivos da OMS e da DGS para a eliminação do sarampo da região europeia?
- As vacinas são administradas na sua maioria segundo o esquema recomendado pela DGS?
- A quantidade de anticorpos antissarampo transmitidos da mãe para o filho, via placenta, afetam a eficácia da vacinação aos 12 meses de idade?

- As mães que foram vacinadas com uma e duas doses da vacina VASPR transferem para os seus recém-nascidos, via placenta, menor concentração de anticorpos antissarampo que aquelas que nunca foram vacinadas?
- A recomendação da segunda dose de VASPR aos 5-6 anos é mais eficaz que a recomendação da vacina feita aos 10-13 anos de idade?

Para tal, estudaremos duas populações distintas: uma de recém-nascidos filhos de mães com diferentes histórias vacinais da vacina contra o sarampo (0 doses; 1 dose e 2 doses) e outra de adolescentes e jovens sujeitos a duas estratégias vacinais diferentes para a realização da segunda dose de VASPR (vacinados aos 5-6 anos e vacinados aos 10-13 anos de idade).

1.1 - ESTRUTURA DA TESE

A tese será desenvolvida ao longo de dez capítulos: um capítulo de introdução; um capítulo com as finalidades e objetivos, um capítulo com a revisão da literatura; dois capítulos de material e métodos; dois capítulos de resultados; dois capítulos de discussão e, por último, um capítulo de conclusões. As áreas de material e métodos, de resultados e de discussão apresentam dois capítulos cada uma, por forma a separar os temas referentes ao estudo dos recém-nascidos - idade da VASPR I, e ao estudo dos adolescentes/jovens - idade VASPR II.

A **introdução** apresenta o tema em discussão e levanta algumas das questões que gostaríamos de ver respondidas no desenvolvimento deste estudo.

O capítulo de **finalidades e objetivos** define a fim e os objetivos que se pretendem alcançar com o desenvolvimento desta investigação.

A **revisão da literatura** faz uma análise dos aspetos relacionados com a vacinação contra o sarampo e explora temas como a idade ótima para a administração da primeira e segunda dose de vacina, assim como os fatores que determinam a escolha dessas mesmas idades. Foram consultadas bases de dados bibliográficas nacionais e internacionais, na área das ciências da vida e da saúde, utilizando termos de pesquisa como: “vacinação contra o sarampo”, “eliminação do sarampo”, “utilização de duas doses de VASPR” “imunidade passiva contra o sarampo”, “sarampo em Portugal” “imunidade passiva” entre outros termos relacionados.

Os dois capítulos de **material e métodos** descrevem as metodologias utilizadas no desenho do estudo, no dimensionamento da amostra, na recolha de dados e nas

técnicas de análise utilizadas em cada uma das fases do estudo, nos dois grupos estudados.

Os dois capítulos de **resultados** apresentam os resultados dos dois grupos estudados: recém-nascidos - idade da VASPR I, e adolescentes e jovens – idade da VASPR II.

Os dois capítulos de **discussão** confrontam os resultados obtidos neste estudo com os resultados obtidos por outros investigadores em Portugal e noutras regiões do mundo, nomeadamente aqueles que foram mencionados na revisão da literatura. Adicionalmente são feitas propostas de investigações futuras que ajudariam a clarificar os resultados por nós obtidos no decurso desta investigação.

No capítulo de **conclusões** são apresentadas as principais conclusões a que chegamos com o desenvolvimento deste estudo.

CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA

1 - SARAMPO

O sarampo enquanto doença já é conhecido há vários séculos, no entanto o vírus só foi isolado em 1954. O vírus pertence à família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxoviridae*, género *Morbilivirus*. É um vírus de Ácido Ribonucleico (RNA), instável do ponto de vista antigénico, com essa instabilidade mais marcada nas estirpes selvagens do que nas vacinais. Este vírus é responsável pelo sarampo na população humana e afeta maioritariamente as crianças ou adultos jovens, é muito patogénico e altamente contagioso. Persiste em grandes populações humanas, capazes de o manter em circulação, e onde pode causar infeções individuais agudas uma única vez na vida, sendo o homem o seu único reservatório. Este vírus tem uma distribuição universal (Griffin, citado por Portugal, 2004a; Snheider-Schaulies *et al*, 2000).

Antes da era vacinal, nos países desenvolvidos o sarampo tinha a sua incidência máxima nas crianças com idade compreendidas entre 5-9 anos de idade, onde as infeções aconteciam sobretudo na idade em que as crianças frequentavam a escola primária. Aos 20 anos, 99% dos indivíduos já tinham sido expostos ao vírus do sarampo. Com a introdução da vacina contra o sarampo nos calendários vacinais dos diferentes países, a incidência da doença alterou-se significativamente, tanto em número como nas idades de maior incidência. No entanto, nos países subdesenvolvidos, a incidência de doença ainda é elevada e responsável por uma letalidade considerável, especialmente devido a uma inadequada aplicação dos programas de vacinação (US, 2011a; US, 2011b).

1.1 - FASES E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA

Antes da introdução das vacinas nos diferentes países, o sarampo era quase uma doença inevitável na infância, a maioria das crianças contraía a doença. As suas manifestações estão bem documentadas e detalhadamente estudadas (Snheider-Schaulies *et al*, 2000).

A doença atinge o ser humano através da entrada do vírus no corpo humano, por via respiratória ou por via conjuntival. Depois dá-se a replicação do vírus nos nódulos linfáticos, espalhando-se, de seguida, pelo sistema reticuloendotelial e pelo sistema respiratório através do sangue (viremia primária). Cinco dias após a infeção inicial o vírus migra para outros compartimentos do organismo, onde continua a replicar-se, infetando a pele, os rins e a bexiga (viremia secundária). O período de incubação dura

entre 10 a 11 dias, tempo a partir do qual aparecem os primeiros sintomas da doença, entrando-se na fase prodrômica, que tem a duração de 2 a 4 dias (Snheider-Schaulies *et al*, 2000).

Os sintomas iniciais são: febre, mal-estar geral, espirros, renite, congestão nasal, conjuntivite e tosse. No início da fase prodrômica surge uma erupção cutânea semelhante a uma urticária (fase *Koplik*) que vai desaparecendo e dando lugar ao típico exantema do sarampo. Nesta fase encontram-se células gigantes nas secreções nasofaríngeas e na urina, o vírus está presente nas secreções e no sangue o que torna o indivíduo altamente contagioso. O *rash* maculopapular, que aparece por volta do 14º dia após a infeção, começa por ocorrer nas orelhas e na testa e ao fim de 2 a 3 dias o exantema já atinge a face, o pescoço, o tronco e as extremidades. Quando o exantema atinge a seu pico máximo os sintomas de febre, conjuntivite e os sintomas respiratórios começam a diminuir, assim como começa a decair o título de anticorpos e a virémia (Snheider-Schaulies *et al*, 2000).

É uma doença onde habitualmente se verificam rápidas melhoras. Quando continuam a ocorrer sintomas respiratórios e febre, normalmente estão relacionados com a existência de complicações da doença (Snheider-Schaulies *et al*, 2000). No final do século XX ainda morriam mais de 1 milhão de pessoas por ano, em todo o mundo, devido ao sarampo ou às suas complicações (diarreias, pneumonias, encefalites, má nutrição, etc). Com a era vacinal, esses números reduziram-se drasticamente. No entanto, a doença ainda está longe de ser eliminada e tem ainda uma expressão muito significativa, nomeadamente nos países subdesenvolvidos (Cacérers *et al*, 2000; Cutts *et al*, 2013).

1.2 - TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não existe tratamento específico para o sarampo, mas as severas complicações que esta doença pode implicar podem ser evitadas se forem seguidas as recomendações da OMS que consistem na administração de vitamina A em doses adequadas a cada idade, manutenção de uma ingestão de líquidos adequada, suporte nutricional adequado, hidratação oral e redução da hipertermia (WHO, 2011).

O cumprimento dos calendários vacinais com duas doses de vacina antissarampo combinadas com campanhas de vacinação em massa em regiões do mundo onde a incidência de doença e de mortalidade são elevadas são a chave da prevenção do sarampo e da redução da morbidade e a mortalidade que a doença causa. A vacina

contra o sarampo já é utilizada há mais de 40 anos, é segura, barata e eficaz. Em 2010 cerca de 85% das crianças do mundo receberam uma dose de vacina contra o sarampo no seu primeiro ano de vida através dos diferentes serviços de saúde dos seus países. São recomendadas duas doses para garantir imunidade, pois 10% das crianças apresentam falhas de imunidade à primeira vacina (Vesikari *et al*, 2007; Halperin *et al*, 2009). A vacina mostra-se, assim, como um método muito eficaz de garantir a prevenção da doença e contribuir para a sua eliminação (WHO, 2011).

1.3 - EPIDEMIOLOGIA DO SARAMPO NO MUNDO E EM PORTUGAL

Desde 2003 que foram desenvolvidos esforços no sentido de criar condições para que, em 2010, a Europa fosse considerada livre de sarampo. No entanto, entre janeiro e julho de 2011 foram declarados 26.025 casos de sarampo em 40 dos 53 países pertencentes à OMS Europa (WHO, 2011; US, 2011b; US, 2011c). A França foi o país com maior incidência, com mais de 14.000 casos ocorridos e com 6 óbitos, onde a maioria dos casos foram crianças ou jovens adultos sem registos de vacina contra o sarampo ou com história vacinal desconhecida (WHO, 2011b; US, 2011c). Ocorreram ainda 6 mortes que se distribuíram pelos diferentes países da seguinte forma: 1 na Alemanha, 1 no Cazaquistão, 1 na Roménia, 1 na antiga Jugoslávia, 1 na República da Macedónia e 1 no Reino Unido (US, 2011b). Os estados membros da União Europeia responderam a estes surtos modificando os esquemas vacinais ou oferecendo novas oportunidades de vacinação (WHO, 2011).

A primeira razão apontada para a existência daqueles surtos na Europa, que colocaram em causa a estratégia de eliminação do sarampo do espaço europeu até 2010, está relacionada com coberturas vacinais insuficientes nos diferentes países, motivadas por razões de ordem cultural, religiosa e mesmo socioeconómica (WHO, 2011). Segundo a World Health Organization (WHO, 2011), para eliminar o sarampo até 2015 é necessário atingir coberturas vacinais iguais ou superiores a 95% com duas doses de vacina antissarampo em todas as idades. É ainda importante implementar medidas epidemiológicas eficazes, capazes de controlar os surtos que ocorrem no espaço europeu, reforçar a vigilância epidemiológica no sentido de identificar e tratar precocemente todos os casos evitando-se, assim, colocar em causa a estratégia de eliminação do sarampo no espaço europeu.

Em setembro de 2011, o *Regional Office Reports* relata a ocorrência de um grande surto de sarampo em África: a República Democrática do Congo apresentou

mais de 17.428 casos, a Zâmbia 5.397 casos e a Etiópia 2.902 casos. Não existem dados sobre a mortalidade que estes casos provocaram, mas sabe-se que na República Democrática do Congo foi responsável por mais de 1100 casos de morte (WHO, 2011).

No continente americano o último caso de sarampo endémico declarado ocorreu em 2002. No entanto, no ano de 2011, a região declarou vários surtos de sarampo importados de outras regiões. O maior ocorreu no Canadá, Québec, envolveu 742 casos, dos quais 89 necessitaram de hospitalização, mas não se observaram mortes. Nos Estados Unidos ocorreram 213 casos, no Equador 41, no Brasil 18, na Colômbia 7, no México 3 e no Chile 6 casos. Segundo os dados epidemiológicos, os casos ocorridos no continente americano tiveram origem, na sua larga maioria, na Europa, com exceção de um surto ocorrido nos Estados Unidos da América e outro no Chile, em que a doença teve origem em vírus importado da Malásia; e no Equador, com origem, por sua vez, no Quênia (WHO, 2011; US, 2011b).

Nos Estado Unidos da América a maioria dos doentes infetados não estava vacinada (65%) ou a sua história vacinal era desconhecida (21%). A idade dos pacientes variou entre os 3 e os 84 anos de idade, com uma média de 14 anos de idade, 14% tinham idades inferiores a 12 meses, 26% tinham idades compreendidas entre 1 e 4 anos, em 21% dos casos a sua idade variou entre os 5 e os 19 anos e 39% tinham idades superiores a 20 anos de idade (WHO, 2011). Também para a região americana, a OMS considera ser fundamental a manutenção das elevadas coberturas vacinais com duas doses de vacina contra o sarampo, na estratégia de eliminar esta doença até 2015 daquela região.

Em Portugal, apesar de se ter registado várias epidemias de sarampo ao longo da sua história, desde 2004 que não é conhecido nenhum caso endémico no país (Portugal, 2004a; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c). O último surto registado ocorreu entre 1993-1995 (Lemos, 1990; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c). Neste momento, Portugal encontra-se numa fase de pré-interrupção da circulação do vírus (Portugal, 2004a; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c).

2 - VACINA CONTRA O SARAMPO

O sarampo é uma doença infecciosa importante, responsável por complicações graves ou mesmo a morte, mas evitável pela vacinação, como referido anteriormente (Vandermeulen *et al*, 2007; Iturbe *et al*, 2008; MacCauley *et al*, 2008; Halperin *et al*, 2009; WHO, 2011). Coberturas vacinais elevadas que segundo a WHO (2011) e a DGS (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b) devem ser superiores a 95% são condição necessária para obter imunidade de grupo e permitir proteção a toda a população, contra a doença. No entanto, essa garantia só poderá ser dada se a percentagem de cobertura vacinal for superior a 95% e resultar em proteção efetiva, de modo a que não existam intervalos de idades em que essa proteção não exista e, por conseguinte, deixe esses indivíduos suscetíveis à infeção e à doença (Portugal, 2004a; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b).

Antes do aparecimento da vacina contra o sarampo a doença era considerada umas das piores e mais severas doenças da infância, responsável por inúmeras complicações, sequelas e mais de 1 milhão de mortes por ano em todo o mundo (Cutts *et al*, 2013). O isolamento do vírus, em 1954, deu início à investigação e desenvolvimento da primeira vacina que veio a ser licenciada nos EUA, em 1963. Era a primeira vacina viva atenuada contra o sarampo (Edmonston B Strain) da qual resultaram, mais tarde, outras formulações como a Schwartz Strain em 1965, e Moraten Strain em 1968 e mais tarde apareceram outras. A nível internacional a formulação mais utilizada é a de Schwartz e a Edmonston B Strain (WHO, 2009a; Uzicanin *et al*, 2011).

A vacina induz imunidade humoral e celular, muito semelhante àquela que é produzida pela infeção natural produzida pelo vírus selvagem, embora o intervalo entre a vacinação e a produção de anticorpos seja maior que na resposta natural à doença do sarampo (Vesikari *et al*, 2007; WHO, 2009a). Os anticorpos das classes IgM e IgG podem ser detetados predominantemente no soro, já os anticorpos das classes IgA predominam na secreção nasal. Os anticorpos séricos detetáveis, das classes IgM e IgA, são transitórios e os da classe IgG persistem geralmente por vários anos (Snheider-Schaulies *et al*, 2000; WHO, 2009a).

Os anticorpos antissarampo podem ser detetados em 12 a 15 dias após a vacinação, atingindo o pico entre 21 e 28 dias após a vacina (Vesikari *et al*, 2007). Os estudos sorológicos demonstram que a vacina induz uma seroconversão na ordem dos 90 a 99% em crianças com idades superiores a um ano, e a imunidade criada por essa via pode permanecer pelo período mínimo de 20 anos (Davidkin *et al*, 2008). A vacina é

segura e eficaz, com uma ótima relação custo benefício, o que encoraja bastante a sua utilização generalizada em todo o mundo (Portugal, 2004a; Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c).

A idade em que a vacinação é iniciada é determinante para o sucesso e a eficácia da mesma. De uma forma geral, 85% das crianças desenvolvem imunidade suficiente se vacinadas entre os 9 e 11 meses de idade, e de 90 a 95% das crianças quando a vacinação ocorre depois dos 12 meses de idade (WHO, 2009a; Uzicanin *et al*, 2011). Existem outros fatores que podem afetar a resposta à vacinação como seja, a presença de imunidade passiva, a imaturidade do sistema imunológico e a ocorrência de doenças imunossupressoras concorrentes. No entanto, também estes fatores estão fortemente correlacionados com a idade, pois quanto maior a idade menor a presença de anticorpos maternos (imunidade passiva), maior a maturidade do sistema imunológico e menor a probabilidade de ocorrência de doenças imunossupressoras. Assim, quanto maior for a idade, maior será a eficácia da vacinação (Nicoara *et al*, 1999; WHO, 2009a; Khalil *et al*, 2011; Serres *et al*, 2012).

Até há bem pouco tempo a vacinação contra o sarampo não era praticada de forma sistemática nas diferentes regiões do mundo, nomeadamente nos países menos desenvolvidos. Essa realidade foi alterada a partir da década de 70 do século passado, quando a OMS recomendou a vacinação sistemática com uma única dose de vacina VAS a todas as crianças com mais de 9 meses de idade. A maioria dos países adotou essa recomendação e introduziram-na nos seus programas de vacinação, tornando-a numa prática sistemática e continuada realizada há, pelo menos, duas décadas (Uzicanin *et al*, 2011). Ainda assim, a recomendação não foi aplicada de igual forma em todos os países do mundo; alguns iniciaram a vacinação aos 9 meses, outros aos 12 -15 meses, e outros aos 18 meses de idade ou até mais tarde (Gonçalves, 1996).

A determinação da idade da primeira toma não é uma questão consensual entre os diferentes países da OMS, baseando-se em diferentes perspetivas:

- Vacinar cedo demais, diminuindo a eficácia da vacinação, devido às interferências negativas dos anticorpos vacinais, com os anticorpos maternos (Serres *et al*, 2012);
- Ou, por outro lado, vacinar tarde de mais, aumentando a eficácia da vacinação, mas aumentando o risco de exposição à doença devido à existência de um possível período em que o indivíduo não esteja protegido, por declínio

dos anticorpos maternos e pela inexistência de anticorpos vacinais (Cáceres *et al*, 2008; Uzicanin *et al*, 2011).

Este dilema foi resolvido, na maior parte dos países vacinando mais cedo, entre os 9 meses e os 12 meses, nos países em que a morbidade e a mortalidade por sarampo eram elevadas nos primeiros meses de vida, e vacinando mais tarde, depois dos 12 meses, nos países onde a morbidade e a mortalidade pela doença eram mais baixas (Cáceres *et al*, 2000).

No final da década de 80, princípio da década de 90 do século XX, a OMS iniciou a recomendação adicional de mais uma dose de vacina contra o sarampo (2ª dose) com o objetivo de cobrir as falhas imunitárias primárias e secundária à vacinação. Esta segunda dose seria administrada entre os 4 e os 6 anos de idade, nos Estados Unidos. Nos restantes países, essa idade foi determinada com base nas características e realidade epidemiológica e sociodemográficas de cada um desses países (Uzicanin *et al*, 2011). No caso português a segunda dose foi recomendada entre os 11-13 anos de idade, idade em que as crianças iniciavam a frequência do 2º ciclo, de ensino básico, onde se esperava que as probabilidades de contágio estivessem muito aumentadas (Portugal, 1990).

Durante a primeira década do século XXI, o sarampo foi considerado eliminado em alguns países europeus e na América do Norte. Entre os anos 2000 e 2010, a OMS registou uma redução da mortalidade devida ao sarampo na ordem dos 90%. Este acontecimento de sucesso é atribuído às elevadas coberturas vacinais com duas doses de vacina VAS ou VASPR, em alguns casos coberturas superiores a 95%, como é exemplo Portugal (Halperin *et al*, 2009; Uzicanin *et al* 2011; Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c).

A recomendação da utilização de duas doses de vacina antissarampo continua a ser feita, e considera-se a medida mais eficaz e eficiente para garantir a eliminação do sarampo no mundo. O que nos leva a considerar que este esforço tenha de ser continuado a fim de atingirmos a erradicação da doença (WHO, 2011; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c).

2.1 - IMUNIDADE NATURAL PASSIVA CONTRA O SARAMPO

Está cientificamente demonstrado que a “natureza” protege os recém-nascidos de um leque alargado de doenças com “substâncias” que através da placenta e do leite materno, chegam à criança garantindo-lhe proteção nos primeiros meses de vida. Este

processo, já descrito e estudado por muitos, toma o nome de imunidade passiva (Leuridan *et al*, 2007). As “substâncias” veiculadas pelo sangue do cordão umbilical e pelo leite materno são anticorpos, podem ser específicos para determinados agentes patogénicos e desaparecem à medida que o recém-nascido vai desenvolvendo o seu próprio sistema imunitário. Garantem proteção nos primeiros tempos de vida, até que o organismo da criança se consiga bastar a si próprio, ou até que seja induzida imunidade artificial (Cáceres *et al*, 2000; Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010).

Já em 1914, Charles Herrman (citado por Gonçalves, 1996) afirmou que os recém-nascidos de 5 meses de idade estavam imunes ao sarampo e que essa imunidade poderia durar até aos 6 ou 7 meses de idade.

Em 1923, Charles Herrman, publica um artigo onde refere que o risco de desenvolver sarampo entre uma população de 366 crianças, no primeiro ano de vida, depende idade e do aleitamento materno (citado por Gonçalves, 1996). O autor supôs que todas as crianças nasceram, presumivelmente, de mães que contraíram o sarampo em alguma fase da sua vida. Nos primeiros 2 meses de vida, nenhuma das crianças, estudada por Herrman desenvolveu sarampo, no entanto entre os 9 e os 12 meses, 97% das crianças contraíram a doença quando expostas ao vírus. As crianças estudadas apresentaram melhores níveis de imunidade quando eram alimentadas ao peito, por comparação com as que eram alimentadas artificialmente. Nas crianças mais novas, o período de incubação da doença foi mais longo e as manifestações clínicas mais suaves. Nesta altura ainda não eram conhecidos os princípios da imunidade passiva, mas Herrman especulou que o sangue materno era uma fonte de anticorpos que seriam transmitidos ao bebé por via da placenta, protegendo-o contra diversos agentes patogénicos nos seus primeiros meses de vida. Aquando da realização do estudo de Herman ainda não eram conhecidos métodos precisos para medir o nível de anticorpos, e a imunidade específica ainda era pouco conhecida (Gonçalves, 1996).

Outras hipóteses foram sendo levantadas acerca da transferência de imunidade passiva da mãe para o filho, como por exemplo, através do colostro ou através do leite materno, mas a hipótese mais plausível para essa transferência era via placenta (Gonçalves, 1996).

Hoje sabe-se que os anticorpos maternos específicos antissarampo (ATS IgG) são transferidos, principalmente, via placenta e no último trimestre da gravidez. Esta concentração é extremamente baixa nos primeiros meses de gravidez, mas excede a concentração materna a partir da 35^a semana de gestação (Leuridan *et al*, 2007; Plans *et*

al, 2010). A transferência é iniciada por volta da 16^a semana de gestação, atingindo o seu pico máximo nas últimas semanas antes do fim da gravidez. A subclasse IgG1 é transportada em maior quantidade, e é aquela que supera as concentrações maternas no fim da gravidez, enquanto as subclasses IgG2-4 têm concentrações muito semelhantes às concentrações maternas (Nicoara *et al*, 1999; Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010).

Assim, a primeira proteção contra o sarampo é garantida principalmente através da transferência de anticorpos via placenta, podendo ser reforçada pelo aleitamento materno durante a lactação. No momento do nascimento a concentração de ATS IgG atinge o seu pico máximo sendo mesmo comum exceder a concentração materna (Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010). Estes anticorpos específicos vão desaparecendo nos primeiros meses de vida ao mesmo tempo que os neonatos vão desenvolvendo e reforçando os seus próprios sistemas imunitários (Nicoara *et al*, 1999; Leuridan *et al*, 2007). A transferência de anticorpos mãe-filho (imunidade passiva) pode ser afetada por alguns fatores. Guilherme Gonçalves (1996) propõe um modelo biológico que explica como pode ser afetado esse transporte de ATS IgG da mãe para o filho via placenta. O autor refere que aquela transferência depende consideravelmente do nível de anticorpos existentes no sangue materno e da eficiência do sistema de transporte. Por sua vez, estes dois aspectos dependem de determinados factores.

2.2 - FATORES QUE AFETAM A CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG NO SANGUE MATERNO

O principal determinante do nível de ATS IgG que é transferido da mãe para o filho através da placenta e do cordão umbilical, é o estado vacinal. A concentração de anticorpos específicos maternos no sangue do cordão umbilical é cerca de metade nas mães vacinadas relativamente às mães não vacinadas (Gonçalves *et al*, 1998; Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010). As mães que nunca foram vacinadas pertencem maioritariamente a gerações em que a incidência de sarampo foi elevada, o que pode justificar a maior concentração de anticorpos nos soros do cordão umbilical (Nicoara *et al*, 1999; Cáceres *et al*, 2000; Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010). Existem outros fatores que podem estar associados à concentração de anticorpos transferidos da mãe para o bebé, como sejam o nível de escolaridade da mãe, a paridade e a idade gestacional (Gonçalves, 1996). Num estudo realizado por Gonçalves e seus colaboradores, em 1998, as mães com maior nível de escolaridade, foram aquelas a quem foi encontrado um maior nível de anticorpos protetores contra o sarampo, nas

mães multíparas foi em quem aquela concentração atingiu os seus níveis mais baixos, a idade da mãe não influenciou o título de ATS IgG. O efeito pré-eclampsia ainda não foi suficientemente estudado (Gonçalves *et al*, 1998).

Outros estudos demonstram que, para além do estado vacinal, também a exposição à doença em algum período da vida da mulher é determinante, e tem uma grande influência na concentração de ATS que a mãe transfere para o recém-nascido (Nicoara *et al*, 1999; Cáceres *et al*, 2000; Amela *et al*, 2002; Leuridan *et al* 2007; Plans *et al*, 2010).

Cáceres *et al* (2000) realizaram um estudo de revisão bibliográfica abrangendo estudos entre 1967 e 1999, onde foi feita uma pesquisa dos diferentes estudos realizados nas diferentes regiões do mundo sobre fatores que determinam a prevalência de ATS IgG na mãe e no sangue do cordão umbilical. Cáceres *et al* (2000) documenta que nos países subdesenvolvidos o transporte de ATS IgG via placenta parece ter uma tendência para ser menos eficaz que nos países desenvolvidos e que existem fatores, como doenças da placenta, estado nutricional da mulher, paridade, parto por cesariana e idade gestacional, que têm um papel relevante na prevalência desses mesmos ATS IgG maternos e na quantidade que a mãe transfere para o seu recém-nascido.

A idade gestacional influencia o nível de ATS de forma direta: quanto maior a idade gestacional maior é o nível de anticorpos transferidos para o feto; a prematuridade e a multiparidade têm um efeito contrário. No que diz respeito à idade da mãe os dados são controversos, pois existem estudos onde a idade influencia positivamente o nível de ATS IgG, enquanto noutros essa influência é negativa (Cáceres *et al*, 2000).

Nos países subdesenvolvidos onde a multiparidade e a prematuridade são frequentes e elevadas, os recém-nascidos apresentam menores níveis de ATS IgG, em comparação com os recém-nascidos em iguais condições nos países desenvolvidos. Este fenómeno poderá dever-se ao elevado número de doenças que as mães contraem nos países subdesenvolvidos durante a gravidez (malária, sida, etc.) (Cáceres *et al*, 2000).

No que diz respeito às variáveis atribuíveis ao recém-nascido, como o sexo da criança, o estado nutricional, o peso à nascença, a raça e o estrato social, não evidenciaram influência significativa no nível de ATS IgG que a criança recebe da mãe (Cáceres *et al*, 2000).

Embora a literatura consultada aponte o estado vacinal e a exposição ao sarampo como os fatores mais importantes para os níveis de concentração de ATS IgG no sangue materno e a sua consequente transferência para o recém-nascido através do cordão

umbilical, ainda falta demonstrar se o estado vacinal é, de facto, o principal determinante da seroproteção contra o sarampo no recém-nascido, apesar de ser expectável que o nível ATS IgG desça à medida que as coberturas vacinais aumentem (Cáceres *et al*, 2000).

Determinar mudanças na seroprevalência de ATS IgG é crucial para a política de vacinação de um país, ainda mais, em populações onde o nível de ATS IgG é pouco ou nada conhecido na população. Na ausência de estudos de seroprevalência, o doseamento de ATS IgG no sangue do cordão umbilical constitui-se como o melhor e o mais acessível método para predizer a seroprevalência de anticorpos, e dar contribuições para a determinação da idade adequada para iniciar a imunização ativa contra o sarampo (Cáceres *et al*, 2000).

2.3 - DURAÇÃO DA IMUNIDADE NATURAL PASSIVA CONTRA O SARAMPO

O intervalo de tempo entre a perda de ATS IgG maternos e a idade da primeira toma de vacina deve ser mínimo, com o objetivo de diminuir o risco de exposição e, conseqüentemente, contração do sarampo naquele intervalo de tempo. Por este facto, a determinação da idade a partir da qual a concentração de ATS IgG materno é mínima e deixa de ser protetora em relação à doença é fundamental na definição da política de vacinação, a fim de se determinar a idade ótima para a primeira administração da vacina contra o sarampo (Plans *et al*, 2010).

Após a introdução dos programas de vacinação, nos diferentes países do mundo, assistimos a importantes alterações na distribuição das doenças preveníveis pela vacinação, o que nos remete para que as normas de vacinação devam ser revistas periodicamente. Destacamos algumas dessas mudanças relativas ao sarampo e que podem ter implicações na política de vacinação contra a doença:

- 1 - Aumento do número de mulheres na população geral, que não contraíram o sarampo e que foram vacinadas contra a doença, com uma ou duas doses de vacina, o que diminuirá o nível de ATS IgG, no sangue materno (Nicoara *et al*, 1999; Leuridan *et al*, 2007; Tharmaphornpilas *et al*, 2009; Plans *et al*, 2010);
- 2 - Aumento da idade fértil na população ocidental, aumentando o tempo decorrido entre a idade da vacinação e a idade da primeira gravidez, com a possível implicação na diminuição no nível de ATS IgG e da sua conseqüente

transferência, via placenta, para o recém-nascido (Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010);

3 - Diminuição dos reforços naturais com o vírus selvagem que acontecem cada vez menos, à medida que a taxa de cobertura vacinal aumenta, resultando na diminuição do nível de ATS IgG no sangue materno, diminuindo também, a quantidade destes anticorpos que a mãe transfere para o seu recém-nascido via placenta (Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010).

As mudanças epidemiológicas atrás referidas têm um efeito importante na transmissão de anticorpos protetores da mãe para o filho, sendo responsáveis por uma potencial perda de ATS IgG, deixando, assim, as crianças cada vez mais cedo vulneráveis à contração da doença (Gonçalves *et al*, 1998; Leuridan *et al*, 2007). No entanto, a idade em que a vacina é administrada deve ser cuidadosamente determinada, porque a presença de ATS IgG maternos pode anular o efeito induzido pela vacinação reduzindo a eficácia da mesma, sendo este fenómeno apontado como uma das principais causas de falências primárias da vacinação (Leuridan *et al*, 2007).

Wilkins *et al*, em 1972, citado por Leuridan *et al* (2007), afirmaram que as normas de vacinação deverão ser adaptadas à medida que a taxa de cobertura vacinal contra o sarampo for aumentando. O autor comparou o nível de ATS IgG em mulheres vacinadas com mulheres não vacinadas, e a respetiva transferência via placenta para os seus filhos, tendo concluído existirem diferenças significativas entre os dois grupos. As mulheres vacinadas apresentaram menores concentrações de ATS IgG e também transferiam menor quantidade de anticorpos para os seus filhos. Estes dados foram também confirmados pelos autores Pabst *et al*, Dagan *et al*, Kaccia *et al*, Maldonato *et al*, Papanais *et al*, citados por Leuridan *et al* (2007). Pelo contrário, no Brasil, em 2001, Zanetta, também citado por Leuridan *et al* (2007), não encontrou uma grande diferença na prevalência de ATS IgG maternos entre as mulheres vacinadas e não vacinadas. As mulheres incluídas no estudo, presumivelmente vacinadas, receberam uma única dose de vacina contra o sarampo durante a sua infância, apesar de não ter sido possível confirmar os seus dados vacinais (Leuridan *et al*, 2007).

Para além da exposição à vacinação também deve ser considerada a exposição ao vírus selvagem do sarampo. Em regiões onde o sarampo é endémico, os indivíduos vão recebendo reforços naturais ao longo da sua vida, o que influencia a prevalência de ATS IgG, influenciando, também, a quantidade que as mães passam para os seus filhos

via placenta. Este facto condiciona, por sua vez, o declínio de ATS IgG no recém-nascido nos primeiros meses de vida. Em Portugal não há registo de circulação do vírus selvagem do sarampo desde 2004 (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b).

A maioria dos investigadores acredita que a idade ótima para a administração da vacina deve ser aquela em que a maior percentagem de crianças responde favoravelmente à vacina. Um dos obstáculos que frequentemente é levantado para que a administração da primeira vacina contra o sarampo seja feita em idades inferiores a um ano, é a presumível imaturidade do sistema imunitário. Em 1994, Jonhson (citado por Leuridan *et al* (2007)) realizaram um estudo onde chegou à conclusão que aos 6 meses 74% das crianças vacinadas, com a vacina do vírus vivo atenuado contra o sarampo, adquiriam uma resposta humoral satisfatória à vacina e que essa percentagem atingia os 100% quando as crianças eram vacinadas com uma segunda dose de reforço aos 15 meses de idade. Carson *et al* (1995) concluíram que o início da vacinação contra o sarampo aos 12 meses de idade, com um reforço de vacina aos 15 meses, é mais efetivo que a imunidade induzida pela infeção natural. Klinge *et al* (2000) estudaram a seroconversão após a vacinação com a VAS em três grupos de idades diferentes: 9-11 meses; 12-15 meses; 15-17 meses e concluiu que a VAS era segura e efetiva aos 9 meses de idade, independentemente do estado vacinal da mãe. Kumar *et al* (1998) estudaram a resposta vacinal à VAS em crianças com 6 meses de idade, filhas de mães seronegativas para ATS IgG e nascidas depois de 1960 nos EUA. Verificou que essas crianças tinham menor nível de ATS IgG quando comparadas com crianças que tomaram a vacina aos 15 meses de idade, em iguais circunstâncias, apontando como razão para esta diferença a incapacidade da resposta humoral à vacina das crianças mais jovens.

A idade da primeira toma da vacina contra o sarampo tem vindo a ser alterada ao longo do tempo. À medida que foram surgindo publicações sobre a interferência dos anticorpos maternos com os anticorpos vacinais, a idade da primeira toma foi sendo adiada. Primeiramente foi definida para os 9 meses de idade, posteriormente, devido à possibilidade de falhas primárias à vacinação pelas interferências com os anticorpos maternos, foi adiada para os 12 meses e em alguns países para os 15, ou mesmo 18 meses de idade (Gonçalves, 1996). Com o aumento do número de mães vacinadas e a conseqüente diminuição da circulação do vírus selvagem, da qual resultou uma menor transferência de anticorpos maternos via placenta, especula-se que possa vir a existir uma janela aberta de oportunidade para a doença atingir o indivíduo, uma vez que

poderá haver um período em que os anticorpos maternos deixam de existir e ainda não existam anticorpos vacinais, por falta de vacinação. Por esse motivo, em muitos países vacina-se contra o sarampo aos 12 meses de idade, como é disso exemplo Portugal, a partir do ano de 2012 (Portugal, 2012a). Espera-se que os anticorpos vacinais já não interfiram com os anticorpos maternos por se acreditar que se encontrem em concentrações inferiores a 40 mUI/ml, valor a partir do qual já não interferem com a eficácia da vacinação (Gonçalves, 1996). Noutros países, a vacina é mesmo administrada aos 9 meses com o argumento de que a proteção natural maternal contra o sarampo possa já ter desaparecido completamente aos 9 meses de idade (Leuridan *et al*, 2007).

2.4 - USO DE DUAS DOSES DE VASPR E IDADE DA SEGUNDA TOMA

O sarampo, apesar da sua enorme transmissibilidade, é uma doença que apresenta um conjunto de características que criam a possibilidade da sua erradicação: o vírus possui um único serótipo, existe uma vacina efetiva, o único reservatório é o homem e a doença tem uma expressão clínica importante. Segundo a OMS, o sarampo deveria ter sido eliminado do espaço europeu até ao ano 2007, através de uma vacinação e vigilância epidemiológica eficaz e efetiva (Portugal, 2004a; WHO, 2011).

Com a introdução de duas doses de vacina contra o sarampo, diferentes investigadores, em diferentes países, levantaram questões relacionadas com a pertinência da utilização dessas mesmas duas doses de vacina, tendo surgido o seguinte conjunto de argumentos sobre os quais recai a decisão de realização dessa política (Halperin *et al*, 2009; Seward *et al*, 2012):

- A segunda dose protegia aqueles que não tinham recebido a primeira dose dos componentes do sarampo ou rubéola. Não seria uma segunda dose mas antes uma segunda oportunidade de vacinar;
- A segunda dose protegia os casos de falências secundárias, ou seja, os indivíduos tiveram uma resposta residual à imunização ativa e rapidamente a perderam (falências vacinais secundárias);
- Uma segunda dose administrada na pré-adolescência ou adolescência, seria importante para prevenir períodos de risco de contágio acrescidos, como é o caso da entrada para a escola primária ou preparatória, onde o contacto com outras crianças aumenta consideravelmente.

Atualmente, a questão que se coloca é se a antecipação da segunda dose da VASPR é pertinente e justificável e se não seria importante antecipar também, a primeira dose vacinal dos 15 meses para os 12 meses (US1998; Seward, 2012).

Segundo o último Inquérito Serológico Nacional, realizado entre 2002 e 2004, existe uma proteção mais baixa contra o sarampo nas idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos de idade (Portugal, 2004a). Uma explicação possível para essa baixa de proteção, prende-se com as falhas imunitárias primárias resultantes da interferência dos anticorpos maternos, vindos de mães que estiveram expostas ao vírus selvagem, ou estiveram mesmo doentes e não foram vacinadas e, por essa razão, transferiram grandes quantidades de anticorpos para os seus filhos, quantidades essas, que interferiram com a quantidade de ATS IgG vacinal, que deveriam ter sido adquiridos aos 15 meses na toma da primeira dose da vacina contra o sarampo. Outra possível explicação são as falhas imunitárias secundárias que podem ter ocorrido à vacinação, ou ainda uma deficiente taxa de cobertura vacinal (Iturbe *et al*, 2008; Seward *et al*, 2012).

Alguns autores também defendem que a imunidade contra o sarampo é mais baixa nos filhos de mães vacinadas com duas doses de sarampo e sem história de doença, do que em crianças filhas de mães que não foram vacinadas e que contraíram o a doença (Gonçalves *et al*, 1998; Plans *et al*, 2010).

Segundo o último Inquérito Serológico, Portugal encontra-se numa fase de interrupção da circulação endógena do vírus, resultante do esforço conjunto que se tem traduzido na elevada cobertura vacinal e nas ações adicionais de vacinação (Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2012c). No entanto, o risco de poderem existir surtos pela possibilidade da introdução de vírus importados da doença torna imperioso uma correta vacinação e adequada vigilância epidemiológica. Na Europa o risco de disseminação do sarampo é elevado, ocorrendo vários surtos em diversos países europeus (Portugal, 2011a). Em 2011 foram declarados e confirmados 26.025 casos de sarampo entre janeiro e setembro. O maior número de casos foi registado em França com 14.025, nos primeiros seis meses do ano, sendo que onze dos casos registados dentro da região europeia causaram mortes. Também foram registados importantes surtos de doença em África e na América (WHO, 2001). Estes dados levaram muitos países a adaptar e a modificar os seus esquemas vacinais, oferecendo doses adicionais de vacina à sua população, aumentando a acessibilidade e efetividade da vacinação (WHO, 2011; Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c). É assim importante criar evidência que fundamente as estratégias vacinais em Portugal, não só na população

em idade escolar, onde habitualmente o sarampo tem maior incidência, mas em toda a população, por forma a garantir que não existem, no mapa imunológico português, zonas onde o vírus possa circular pondo em causa o plano de eliminação da doença.

3 - ESTUDOS RECENTES SOBRE O USO DE DUAS DOSES DE VASPR

Neste ponto serão apresentados alguns estudos que foram considerados relevantes na problemática em análise.

3.1 - IDADE DA TOMA DA VASPR I

Guilherme Gonçalves (1996) realizou um estudo no norte de Portugal onde confrontou a história vacinal de puérperas com os níveis de ATS IgG existentes nos soros das mesmas e dos seus recém-nascidos. O estudo decorreu em quatro hospitais da área metropolitana da cidade do Porto, e tinha como objetivo avaliar até que ponto a vacinação prévia contra o sarampo estava associada à concentração de IgG antissarampo em soros de puérperas e respetivos recém-nascidos. Foram envolvidas 1535 mulheres e seus recém-nascidos, aos quais foi feita colheita de sangue venoso e sangue do cordão umbilical, respetivamente. Para o doseamento de ATS IgG foi usada uma técnica imuno enzimática (ELISA) e os resultados foram expressos em mil unidades internacionais (mUI/ml). Nesse estudo, o autor chegou à conclusão que a eficácia do transporte transplacentar de ATS IgG foi independente do estado vacinal das mulheres as concentrações de ATS IgG encontradas para a população portuguesa, foram semelhantes às encontradas noutras regiões do mundo, nomeadamente a África do Sul, no entanto, as concentrações de ATS IgG foram maiores que as encontradas na Grã-Bretanha. A concentração de ATS IgG foi menor entre as mulheres vacinadas, por comparação com as mulheres não vacinadas.

A conclusões semelhantes chegaram Plans *et al* (2010) ao ter realizado estudos nos soros do cordão umbilical de recém-nascidos de mães espanholas residentes na Catalunha. Este autor observou que a proteção contra o sarampo nos recém-nascidos é muito elevada, mas poderá diminuir, apontando como causa para a diminuição, a elevada percentagem de mães vacinadas contra o sarampo, e sem história de doença, a que temos vindo a assistir nos países onde a vacinação já é uma prática sistemática. Estes dois factores, estado vacinal e exposição ao vírus selvagem da doença diminuem a concentração de ATS IgG que são transferidos da mãe para o filho, via placenta, diminuindo assim a imunidade passiva adquirida pelo recém-nascido e o tempo de duração dessa mesma imunidade (Plans *et al*, 2010). Nesse estudo os autores obtiveram os seguintes resultados: a proteção contra o sarampo nos soros do cordão umbilical aumentou com a idade das mães e com a nacionalidade das mulheres, e diminuiu com a

classe social e com a escolaridade (Plans, *et al*, 2010). Os autores propõem que, para contrariar o aumento da suscetibilidade dos recém-nascidos ao sarampo, a idade da administração da primeira dose de vacina deveria ser antecipada ou, as mães poderiam receber uma dose adicional da vacina em idade fértil. No entanto, pelo facto de a administração da vacina em idades muito precoces poder conduzir a reações adversas e outras complicações relacionadas com a imaturidade do sistema imunitário, os autores aconselham a primeira estratégia, isto é, que seja administrada uma dose adicional de vacina às mães em idade fértil (Plans *et al*, 2010).

Jane F. Seward e Walter A. Orenstein (2012) documentaram um acontecimento interessante no Canadá, a existência de um surto de sarampo numa população com elevada cobertura vacinal (92% dos indivíduos vacinados com a primeira dose e 85% de indivíduos vacinados com as duas doses). O surto foi mais incidente na população não vacinada por comparação com a população vacinada, 82% e 4,8% respetivamente, confirmando, desta forma a efetividade da vacina na prevenção da doença de 95,2,% (Seward *et al*, 2012). O achado mais relevante desse estudo foi o facto de a doença ter incidido mais nos indivíduos que tomaram a primeira dose de vacina por volta dos 12 meses de idade por comparação com aqueles que a tomaram depois dos 15 meses de idade. Os autores apresentam como explicação para este acontecimento o facto das crianças atingidas pelo surto serem filhas de mães com imunidade contra o sarampo, na sua maioria, induzida por imunidade artificial (vacinas). Os níveis de imunidade induzidos por vacinação são menores e menos persistentes que o induzidos pela imunidade natural. Por essa via o potencial de interferência dos anticorpos maternos com os anticorpos vacinais está a diminuir em todo o mundo, nomeadamente nos países com programas vacinais sistemáticos e antigos. Esta diminuição sugere a antecipação da idade da toma da primeira vacina, no entanto, os autores recomendam precaução na determinação dessa idade, pois as falhas imunitárias primárias ocorrem devido à presença de anticorpos maternos, que são tanto mais elevadas quanto menor for a idade da criança. Nesse estudo as falhas imunitárias primárias foram apontadas como a potencial causa para o aparecimento do sarampo nos indivíduos vacinados (Seward *et al*, 2012). A semelhantes conclusões chegaram Serres *et al* (2012), também na população canadiana. Estes autores determinaram que o risco de contrair sarampo nas crianças vacinadas com a primeira dose da vacina, administrada aos 12 meses de idade, é 2 a 4 vezes maior quando comparado com as crianças que são vacinadas depois dos 15 meses. Este facto sugere que a antecipação da primeira dose de vacina para idade

inferiores a 12 meses, como alguns países sugerem, pode ser contraproducente (Serres *et al*, 2012).

3.2 - EFICÁCIA E IDADE DA TOMA DA VASPR II

Davidkin *et al* (2008) realizaram um estudo onde mediram a persistência dos níveis de anticorpos antissarampo durante 20 anos, depois da administração da segunda dose da vacina VASPR, na população finlandesa. Os autores encontraram valores de seroproteção relativa ao sarampo de 95% ao fim de 15 anos, concluindo que aqueles valores vão diminuindo de forma significativa a seguir à segunda dose da vacina, mas com uma diminuição menos acentuada nos últimos 7 anos. A seroproteção encontrada ao final de 20 anos foi elevada, mas diminuiu de forma contínua ao longo do tempo, no entanto, mantém-se em níveis protetores até, pelo menos, à idade adulta (Davidkin *et al*, 2008). Os autores chegaram à conclusão que na população finlandesa os níveis de anticorpos têm vindo a diminuir de forma contínua, assim como os contactos com o vírus selvagem (reforços naturais). Por estas razões, os autores recomendam que para eliminar o sarampo são necessárias pelo menos duas doses de vacina VASPR, sendo que a determinação das idades da administração dessas doses deva ser melhor estudada, porque depende das características seroepidemiológicas de cada população. Por outro lado, mesmo com elevadas cobertura vacinais adequadamente aplicadas nas idades certas, a tarefa de eliminar o sarampo é exigente e difícil, devido à exposição a outros países onde os esforços de eliminação da doença não são contínuos e sistemáticos. Na Finlândia a taxa de cobertura vacinal é superior 95% para as duas doses de VASPR (Davidkin *et al*, 2008) e o país recomenda a VASPR II aos 5-6 anos de idade (ECDPC, 2014).

Em 2009, Tharmophornpilas e colaboradores publicaram um estudo sobre a prevalência de anticorpos antissarampo, antirrubéola e antipapeira na população tailandesa. Nesse país, a primeira vacina contra o sarampo foi introduzida no calendário vacinal do Programa Nacional de Vacinação em 1984, sendo administrada aos 9 meses de idade, e em 1986 foi introduzida a segunda dose de vacina recomendada aos 7 anos de idade. Em 1997, a segunda dose de vacina foi adiada para os 12 anos de idade (Tharmophornpilas *et al*, 2009). Aos indivíduos incluídos nesse estudo foi-lhes recomendada a primeira estratégia vacinal, ou seja, a primeira dose aos 9 meses e a segunda aos 7 anos de idade. Na análise dos soros (colhidos em 2004), os autores verificaram que existia um grupo de crianças, com idades compreendidas entre os 8 e os

14 anos de idade, que apresentaram níveis de proteção contra o sarampo mais baixos, quando comparados com outros grupos de crianças de idades mais avançadas, sendo esse, o grupo a quem supostamente tinha sido administrada a segunda dose de vacina VASPR aos 7 anos de idade. A explicação encontrada para este acontecimento prende-se com o facto da imunidade induzida pela vacina ser menor e menos duradora que a imunidade induzida pelo vírus selvagem. Enquanto o grupo mais novo apenas tinha contactado com o vírus vacinal, os grupos etários com idades mais avançadas já tinham provavelmente contactado com o vírus selvagem, daí apresentarem níveis mais elevados de proteção. Outra explicação apontada foi possibilidade de haver falhas em algum dos componentes da vacina (Tharmophornpilas *et al*, 2009). Ainda assim, os investigadores concluem que a maioria da população tailandesa com mais de 7 anos de idade apresenta imunidade contra o sarampo e que a recomendação de vacinar com a segunda dose de sarampo aos 7 anos de idades parece ser adequada, no entanto, deve ser melhor estudada, pois existe uma percentagem considerável de crianças que contraiu a doença antes daquela idade (Tharmophornpilas, *et al*, 2009).

Em 2006, foi realizado um estudo na Alemanha, em indivíduos com idades compreendidas entre os 1 e 17 anos de idade. Na altura a VASPR II era recomendada entre os 5-6 anos de idade naquele país. Os autores concluíram que a seronegatividade ATS IgG aumentou com o tempo decorrido desde a última vacinação e está também associada ao nível de escolaridade dos pais das crianças/adolescentes/jovens à idade em que VASPR II é administrada, sendo mais eficaz quanto mais cedo for administrada, e ao facto de os jovens pertencerem à antiga RFA ou à RDA. Os valores de seronegatividade foram maiores nos indivíduos com pais de menor escolaridade, que se vacinaram mais tarde e de origem na antiga RDA. Os autores não encontram diferenças estatisticamente significativas entre ser vacinado com uma ou duas doses de VASPR e encontram valores de seronegatividade inferiores aos 5% preconizados pela OMS (Poethko-Müller *et al*, 2012). Devido à reunificação da Alemanha, em 1990, a taxa de cobertura vacinal contra o sarampo, é inferior a 90%, para duas doses de VASPR, embora tenham sido feitos importantes esforços com campanhas de vacinação, em todo o país, com o objetivo de elevar aquelas taxas (Poethko-Müller *et al*, 2012). Em 2011, o país registou cerca de 2 casos de sarampo por 100.000 habitantes (US, 2011b). A Alemanha atualmente recomenda a segunda dose de VASPR, 4 meses depois da administração da primeira dose de vacina contra o sarampo (ECDPC, 2014).

Na Bélgica, onde a VASPR II era recomendada entre os 10-13 anos de idade, foi realizado um inquérito serológico em 2006 e os níveis de seronegatividade foram inferiores a 10%, na população com idades compreendidas entre 1 e 65 anos de idade, tendo sido observados valores ligeiramente superiores entre o sexo masculino (Theeten *et al*, 2010). A taxa de cobertura vacinal neste país é inferior a 90% para as duas doses de VASPR (Theeten *et al*, 2010). Em 2011, a Bélgica registou 400 casos de sarampo (US, 2011b) mas manteve a recomendação da estratégia vacinal VASPR II, a ser feita entre os 10-13 anos de idade (ECDPC, 2014).

Entre 2002-2004, foi realizado em Portugal o último Inquérito Serológico Nacional. Nesta data aos indivíduos com mais de 8 anos de idade ainda era recomendada a VASPR II aos 10-13 anos de idade (Portugal, 1990; Portugal, 2004a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c). Neste inquérito as coortes apresentaram níveis de seronegatividade ATS inferiores a 6%. Quando esse inquérito foi realizado, já era recomendada a VASPR II aos 5-6 anos de idade às crianças portuguesas nascidas depois de 1993 (Portugal, 1999; Portugal, 2001). A taxa de cobertura vacinal em Portugal é superior a 95% para as duas doses de VASPR, e desde 2004 que Portugal não regista nenhum caso de sarampo endémico (Portugal, 2012b; Portugal, 2012c). Atualmente Portugal mantém a recomendação de vacinar com VASPR II aos 5-6 anos de idade (ECDPC, 2014).

4 - VACINAÇÃO CONTRA O SARAMPO EM PORTUGAL

Em 1973 é iniciada, em Portugal, uma campanha nacional de vacinação contra o sarampo que decorreu até ao ano de 1977. Nesta campanha foram vacinadas milhares de crianças, com idades compreendidas entre os 12 e 59 meses de idade, com a vacina VAS, sendo esta campanha dirigida a crianças que ainda não tivessem tido sarampo (Gonçalves *et al*, 1999a). Em 1974, a DGS introduz a VAS no PNV, sendo aconselhada a indivíduos, de ambos os sexos, entre os 12 e os 24 meses de idade (Portugal, 2012b). Inicialmente, as coberturas não foram suficientes para impedir as epidemias e os surtos que ocorram nos anos seguintes, nomeadamente a epidemia de 1987-89 que atingiu cerca de 12.000 casos, e que a mortalidade foi de 30 indivíduos (Portugal, 2012b; Portugal, 2012c). Conjuntamente com o sarampo, a rubéola congénita e a parotidite eram também importantes problemas de saúde pública (Abrantes, 1985; Portugal 2004a). Desta forma em 1987, a DGS introduz no PNV uma nova formulação da vacina contra o sarampo papeira e rubéola (Portugal, 1987). Em novembro de 1990, a DGS introduz no PNV uma segunda dose de VASPR que deveria ser administrada entre os 10 e os 13 anos de idade (Portugal, 1990), no sentido de colmatar falências primárias e secundárias à primeira dose de vacina (cerca de 5% dos vacinados) e diminuir as hipóteses de contágios e de circulação do vírus. Esta segunda dose atuaria como uma segunda oportunidade para imunizar os indivíduos que falharam ou não responderam à primeira dose de vacina (Portugal, 2012b).

Tendo em conta a história da introdução da vacina contra o sarampo em Portugal, podemos distinguir 5 gerações vacinais distintas. A primeira geração vacinal nasceu antes de 1968, tinha mais de 60 meses à data da introdução da vacina contra o sarampo, e não teve qualquer oportunidade de ser vacinada e muito provavelmente teve a doença. A segunda geração nasceu antes de 1977, foi uma geração que não teve oportunidade de ser vacinada com duas doses de vacina contra o sarampo, nas idades recomendadas pela DGS, pois, em 1990 quando a DGS recomenda a segunda dose de vacina para ser administrada entre os 10-13 anos de idade (Portugal, 1990), esta geração já teria mais de 13 anos de idade, é também uma geração, onde a incidência de sarampo foi elevada em Portugal (Lemos, 1990; Lima, 1996; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c). A terceira geração vacinal nasceu entre 1977 e 1984, já teve a oportunidade de ser vacinada com duas doses de vacina contra o sarampo, dentro das idades recomendadas pela DGS (Portugal, 1987; Portugal, 1990), pois em 1990 teria 13 ou menos anos de

idade. Esta geração iniciou a vacinação com a vacina monovalente VAS e completou-a com a vacina trivalente VASPR, caso a tenha feito nas idades recomendadas pela DGS (Portugal, 1987; Portugal, 1990). Corresponde a uma geração intermédia, mais vacinada que as anteriores, mas ainda com elevada incidência de sarampo (Lemos, 1990; Lima, 1996). A quarta geração vacinal nasceu entre 1985 e 1992, reunia as condições para ser vacinada com duas doses de vacina trivalente VASPR, tanto à idade da primeira dose como à idade da segunda dose de vacina, pois estava no segundo ano de vida em 1987, quando, a DGS recomenda e disponibiliza a formulação de vacina VASPR (Portugal, 1987), e teria menos de 13 anos, quando, em 1990, a DGS recomenda a segunda dose de vacina, para ser dada entre os 10-13 anos de idade (Portugal, 1990). Esta geração é, claramente, uma geração mais vacinada (Portugal, 2012b) e onde a incidência de doença se reduziu significativamente (Lemos, 1990; Lima, 1996; Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c). A quinta e última geração vacinal, é a geração que nasceu depois de 1993 foi vacinada com duas doses da vacina VASPR mas realizou a segunda dose aos 5-6 anos de idade (Portugal, 1999). Esta é uma geração muito vacinada com taxas de cobertura vacinal superiores a 95% e que praticamente já não teve sarampo (Lemos, 1990; Lima 1996).

Em 1998, para evitar um novo surto de sarampo foi implementada uma estratégia complementar de vacinação que decorreu entre 1998-2000, com a repescagem/vacinação de 400.000 suscetíveis. Essa estratégia consistia em vacinar todos os indivíduos que ainda não tinham sido vacinados contra o sarampo, independentemente da idade (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c).

Em 1999, o PNV antecipa a segunda dose da VASPR para os 5-6 anos de idade, com a finalidade de cobrir mais cedo as eventuais falhas primárias e secundárias vacinais, que possam ter ocorrido na primeira administração da vacina. A escolha daquela idade esteve relacionada com o facto de as crianças com 5-6 anos iniciarem a frequência do 1º ciclo do ensino básico onde, teoricamente, as hipóteses de contágio estariam bastante aumentadas (Portugal, 1999). As coortes nascidas até 1993, inclusive, foram as últimas a ser vacinadas entre os 10-13 anos de idade e, as nascidas depois de 1993 foram as primeiras a ser vacinadas com VASPR II aos 5-6 anos de idade (Portugal, 1999; Portugal, 2001).

Em 2008 e 2011, face à situação europeia da ocorrência de vários surtos de sarampo, reativaram-se as medidas complementares de vacinação e reforço, apelando às

elevadas coberturas com duas doses de vacina e vários grupos suscetíveis, nomeadamente os profissionais de saúde (Portugal, 2011a).

Em 2012, devido à ocorrência de surtos de sarampo no espaço europeu onde são aplicados programas de vacinação muito semelhantes ao português, a DGS decidiu, à imagem dos outros países, antecipar a primeira dose de vacina VASPR dos 15 meses, para os 12 meses de idade, considerando que com esta medida obtinha imunidade individual e de grupo mais cedo. Uma vez que a maioria das crianças, atualmente, já nasce de mães vacinadas com pelo menos uma dose de vacina, e uma grande parte até mesmo com duas doses, o que diminui significativamente a probabilidade de existência de interferências de anticorpos maternos com anticorpos vacinais, não colocando em causa a eficácia da vacinação (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b).

Portugal encontra-se numa fase de pré-interrupção da circulação endógena do vírus do sarampo, conseguida através do crescente aumento das taxas de cobertura vacinal ao longo dos anos, graças ao PNV e às diferentes estratégias complementares de vacinação realizadas no país (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b). No entanto, as elevadas coberturas vacinais por si só não excluem a possibilidade de existirem surtos por acumulação de suscetíveis em alguns grupos etários, pela introdução de casos importados, ou até pela modificação da epidemiologia da doença. Por essa razão, é importante garantir continuidade da manutenção de elevadas taxas de cobertura vacinal, aplicadas nas idades recomendadas, que mantenham a imunidade de grupo, assim como, garantir o reforço da vigilância epidemiológica de todos os casos, para que se possa assegurar que a população suscetível se mantenha abaixo das proporções críticas necessárias para garantir a eliminação da circulação do vírus no país (Portugal, 2004a; Portugal, 2012b). O resultado de todas estas medidas tem mantido a cobertura vacinal contra o sarampo, em Portugal, acima dos 95% para a primeira dose desde, pelo menos 1990, e de 95%, para a segunda dose desde, pelo menos, 2006 (Portugal, 2012b). Apesar de poderem existir algumas assimetrias nas taxas de cobertura vacinal entre a população portuguesa que podem aumentar consideravelmente o risco de doença (Portugal, 2012b), é inegável o resultado positivo levado a cabo pelas ações de vacinação realizadas em Portugal (Subtil, 2011). O resultado positivo deste esforço tem-se traduzido no controlo sustentado do sarampo, na diminuição da incidência da doença e na redução do número de casos ocorridos por surto. Desde 2004 que não é registada a circulação endémica do vírus do sarampo em Portugal, a incidência da doença tem sido

inferior a 1 caso/milhão de habitantes/ano, e os surtos não têm atingido uma dimensão superior a 10 casos por surto (Portugal, 2012b).

CAPÍTULO III - FINALIDADES E OBJETIVOS

1 - FINALIDADE E OBJETIVOS DO ESTUDO

O presente estudo tem como fim contribuir para o conhecimento que promova decisões sustentadas quanto às idades recomendadas para administrar a primeira e segunda doses de VASPR em Portugal, procurando atingir a eliminação do sarampo.

Como objetivos gerais:

- Relacionar o estado vacinal das puérperas, com a concentração de anticorpos antissarampo (ATS) no cordão umbilical do recém-nascido;
- Comparar a eficácia da vacina VASPR em 3 coortes de nascimentos (1990-1993; 1994-1995, 2001-2003) que foram vacinadas com 2 estratégias vacinais distintas, a primeira vacinada com a segunda dose de VASPR aos 10-13 anos de idade, as duas últimas foram vacinadas com a segunda dose de VASPR aos 5-6 anos de idade;

E como objetivos específicos:

- Estimar a taxa de cobertura vacinal com uma e duas doses de vacina VASPR e avaliar se estão de acordo com as diretrizes da DGS, nos diferentes grupos em estudo;
- Conhecer a prevalência de anticorpos antissarampo nos grupos em estudo;
- Avaliar a duração da proteção conferida pelos anticorpos antissarampo maternos nos recém-nascidos, tendo em conta os diferentes estados vacinais das suas mães;
- Avaliar a eficácia da segunda dose de VASPR num grupo em que foi administrada aos 5-6 anos, nascidos em 1994 e 1995 e noutro grupo que também fez a VASPR aos 5-6 anos, mas nascidos entre 2001 e 2003;
- Avaliar a eficácia da segunda dose de VASPR num grupo em que foi administrada aos 10-13 anos de idade por comparação com os grupos em que foi administrada aos 5-6 anos de idade;
- Comparar o estado vacinal da coorte de nascidos entre 1990-1993, 1994-1995, 2001-2003 relativamente à vacina VASPR e ao respeito das diretrizes da DGS;
- Estimar a duração da imunidade induzida pela vacina VASPR II.

Perante aqueles objetivos pretendemos pôr à prova o seguinte conjunto de hipóteses:

H1 - O nível de anticorpos (e correspondente imunidade) dos recém-nascidos depende da idade das suas mães.

H2 - O nível de anticorpos (e correspondente imunidade) dos recém-nascidos é dependente do estado vacinal das suas mães (vacinadas ou não com VAS ou VASPR) e do número de doses de VASPR ou VAS recebidas.

H3 - O nível de anticorpos (e correspondente imunidade) dos recém-nascidos de mães vacinadas depende do tempo decorrido desde a última vacinação.

H4 - O nível de anticorpos (e correspondente imunidade) dos recém-nascidos, de mães vacinadas depende da idade em que a mãe realizou a primeira dose vacina.

H5 - Os recém-nascidos de mães sem história vacinal, apresentam maior nível de anticorpos específicos antissarampo relativamente àqueles em que a história vacinal da mãe contempla uma ou duas doses de vacina.

H6 - A história vacinal das nossas parturientes será muito heterogénea: sem história vacinal, com uma dose de vacina e com duas doses de VAS ou VASPR, assim como as idades em que tomaram a vacina.

H7 - Os grupos vacinados com a segunda dose de VASPR aos 5-6 anos de idade, apresentam maior nível de anticorpos que o grupo vacinado com a segunda dose de vacina VASPR aos 10-13 anos.

H8 - Quer os grupos vacinados com a segunda dose de VASPR aos 5-6 anos, quer os vacinados aos 11-13 apresentam níveis de anticorpos protetores (≥ 150 mUI/ml), independentemente do tempo decorrido desde a última vacinação.

H9 - Em todas as coortes, independentemente da estratégia vacinal seguida, o nível de ATS diminui com o tempo decorrido desde da última vacinação.

H10 - A estratégia vacinal portuguesa induz imunidade duradoura.

H11 - No grupo de jovens e adolescentes a percentagem de cobertura vacinal ronda os 100%, embora nem todos tenham completado a vacinação nas idades recomendadas pela DGS nas suas diferentes circulares normativas.

**CAPÍTULO IV - MATERIAL E MÉTODOS: ESTUDO DOS
RECÉM-NASCIDOS, IDADE DA TOMA DA VASPR I**

1 - TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, recrutando parturientes e recém-nascidos portugueses nascidos entre 2012 e 2013, permitindo dosear anticorpos IgG específicos contra o sarampo em soros do cordão umbilical e obter histórias vacinais detalhadas e precisas das respetivas mães, por forma a alcançar os objetivos anteriormente descritos.

2 - POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população em estudo é constituída por parturientes, residentes em Portugal continental e que durante o ano de 2012 e parte de 2013 se deslocaram à maternidade do CHLP Centro Hospitalar Leiria Pombal (CHLP) para terem os seus bebés.

Na constituição da amostra seria importante garantir que todos os indivíduos da população tivessem igual probabilidade de entrar. Ou seja, a amostra deveria ser uma amostra probabilística simples (Beaglehole *et al*, 2003; Oliveira, 2009; Gordis, 2011). No entanto, no presente estudo, a utilização de processos de amostragem desse tipo, levantaria enormes problemas logísticos, pondo em causa a sua exequibilidade dentro do prazo estipulado. Assim, a amostra incluída é do tipo não probabilística, de conveniência, tendo sido extraída das população acima referida, até se constituir os grupos estudados (0 doses, 1 dose, 2 doses).

2.1 - DIMENSÃO DA AMOSTRA

A determinação das dimensões das amostras baseou-se em métodos probabilísticos.

Na estimativa do tamanho amostral teve-se em conta que se pretendia comparar 3 grupos de mulheres parturientes:

- Sem qualquer dose de VASPR (ou de VAS);
- Uma dose de VASPR (ou VAS) com data bem documentada;
- Duas doses de VASPR (ou VAS) com datas bem documentadas.

Os valores que foram considerados no cálculo desta amostra são resultantes do estudo de Gonçalves (1996), baseado nos soros extraídos de amostras de sangue de cordão umbilical e apresentam-se no quadro 1.

Quadro 1 - Valores observados no estudo de Gonçalves (1996)

Concentração de IgG antissarampo (mUI/ml)	Mães não vacinadas (n=401)	Mães vacinadas com 1 dose (n=70)	Mães vacinadas com 2 doses
Média	8,289374	7,680506	-
Desvio padrão	1,092931	0,7839872	-

Assim, utilizando estes valores como referência, assumindo um grau de confiança estatística de 95%, uma potência de teste de 90%, e que os 3 grupos tenham o mesmo número de indivíduos, estima-se que para detetar a diferença de concentrações

de IgG antissarampo entre vacinadas (1 dose) e não vacinadas, a dimensão mínima a amostrar em cada grupo é de **50 indivíduos** (Dean *et al*, 2013).

2.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

CrITÉrios de inclusÃO:

- Todas as puérperas saudáveis e respetivos recém-nascidos, que se disponibilizassem a participarem no estudo, do distrito de Leiria, pertencente ao ACES Pinhal Litoral e com história vacinal disponível.

CrITÉrios de exclusÃO:

- História de estados de imunodepressão, história de reações anafiláticas ou quaisquer outras situações clinicamente justificáveis, para além de todos os indivíduos que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

3 - FONTES DE INFORMAÇÃO

Os dados são provenientes de três fontes de informação: história vacinal documentada através da FIV (Ficha Individual de Vacinação) ou do BIS (Boletim Individual de Saúde), ou de ambos; questionário por entrevista sobre dados sociodemográficos, história obstétrica e história de doença (anexo 1); e testes serológicos.

3.1 - HISTÓRIA VACINAL

A história vacinal foi recolhida do BIS nas mães que se fizeram acompanhar desse documento na maternidade. Quando isso não acontecia pedia-se às mães que nos enviassem, posteriormente uma fotocópia desse mesmo documento via correio (envelopes pré-pagos). Adicionalmente, a história vacinal era obtida por consulta direta do ficheiro de vacinação do respetivo centro de saúde, a que a parturiente pertencia, que estava centralizado no ACES do Pinhal Litoral.

3.2 - QUESTIONÁRIO APLICADO POR ENTREVISTA

O questionário (anexo 1) pretendia recolher informação sociodemográfica, informação relativa à gravidez e ao bebé e dados da história vacinal da mãe. Este questionário foi aplicado por entrevista na enfermaria de puerpério no sentido de reduzir as hipóteses de não resposta (questionários incompletos) ou respostas incorretas. Em casos de dúvida ou de informação incompleta consultou-se adicionalmente o processo clínico da parturiente existente no hospital, onde foram retirados e confirmados os dados que a parturiente não nos conseguia fornecer ou transmitir e completar os dados incompletos. A idade gestacional foi calculada com base na ecografia e consultada no processo clínico da parturiente e no boletim da grávida.

O questionário era identificado com um código que deveria ser igual ao código que identificava os tubos de colheita sangue, o consentimento informado e a história vacinal da mãe.

3.3 - ESTUDOS SEROLÓGICOS

O doseamento do título de ATS IgG nos soros do cordão umbilical foi realizado utilizando o método imunoenzimático, do kit *Enzygnost® Anti-measles Virus/IgG*, do fabricante Siemens, com sensibilidade de 99,6% e especificidade de 100% (anexo 2).

Este doseamento foi realizado no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, sob a supervisão da Professora Doutora Maria São José Alexandre, Professora Catedrática da mesma Faculdade. Os testes serológicos foram realizados seguindo as instruções recomendados pelo fabricante do kit, através da sua bula (anexo 2), onde constam, para além de todas as explicações sobre cada uma das etapas do teste, os critérios de avaliação qualitativa e quantitativa dos resultados, assim como os seus pressupostos de validação. O processo de análise cumpriu todas aquelas etapas, todos os critérios e todos os pressupostos de validação de resultados.

Na avaliação qualitativa os valores de diferença de absorvância (ΔA) $\Delta A > 0,200$ são considerados positivos, valores de $\Delta A < 0,100$ são considerados negativos e valores $0,100 \leq \Delta A \leq 0,200$ são considerados equívocos. A mesma bula propõe o “método α ” de conversão dos resultados de ΔA em valores numéricos de concentração de IgG antissarampo (em mUI/ml) onde $\text{Log}_{10} \text{ mUI/ml} = \alpha * \Delta A^\beta$ (os valores para as constantes α e β podem ser obtidos a partir da tabela de valores do kit comercial utilizado), ou seja, um método de avaliação quantitativa para todos os valores de absorvância. Este método de conversão com um “ponto único” foi preconizado por Dopatka (1992) e estabelece correspondência com o soro padrão da WHO (1995).

Davidkin *et al* (2008) utilizaram o método α para conversão em mUI/ml, classificando como “positivos” os soros com concentrações ≥ 150 mUI/ml. Este método α , e este valor limiar (cut-off) de positividade têm sido usados por outros autores (Riddell *et al*, 2003; Khalil, 2011). Além disso, em estudos com objetivos semelhantes a este, os autores (Riddell *et al*, 2003; Davidkin *et al*, 2008) utilizaram o seguinte critério para tratar os resultados abaixo 150 mUI/ml: atribuíram a esses soros uma concentração de metade do limite de deteção, ou seja $150:2 = 75$ mUI/ml, utilizando em seguida esses valores na análise estatística.

Poethko-Müller *et al* (2012), do Instituto Robert Koch realizaram um trabalho semelhante, utilizando o mesmo kit de ELISA, também do fabricante da Siemens. Mas não utilizaram o método α para conversão de valores de densidade ótica (DO) em mUI/mL, exceto na conversão dos seronegativos onde fizeram a seguinte classificação: negativos (< 150 mUI/ml), “equívocos” (150 mUI/ml - 350 mUI/ml) e positivos (> 350 mUI/ml). Realizaram análises de regressão logística agregando positivos e equívocos numa única classe, partindo do princípio que valores ≥ 150 mUI/ml seriam protetores por estarem próximos do consensual valor de 200 mUI/mL.

Internacionalmente o valor a partir do qual não existe possibilidade de contrair sarampo é de 200 mUI/ml, no entanto os valores acima de ≥ 150 mUI/ml, já são considerados protetores (Poethko-Müller *et al*, 2012). Atualmente uma grande parte dos autores tem vindo a utilizar o valor de 150 mUI/ml em vez do clássico 200 mUI/ml (Riddell *et al*, 2003; Davidkin *et al*, 2008; Plans *et al*, 2010; Khalil *et al*, 2011; Poethko-Müller *et al*, 2012). Assim, e tendo em consideração os estudos referidos, foram considerados como positivos os valores iguais ou superiores a 150 mUI/ml e negativos os valores que se situavam abaixo daquele valor. Aos valores negativos (< 150 mUI/ml) foi-lhes atribuído o valor de concentração de metade do limite de deteção, ou seja $150:2 = 75$ mUI/ml, à semelhança do que fizeram Riddell *et al* (2003).

Para confirmar a validação dos resultados obtidos no doseamento, foram feitas repetições a 23 soros de valores críticos com $DO < 0,100$, com duas concentrações diferentes: 1º segundo a recomendação do fabricante do kit na concentração de 1:20 e 2º na concentração de 1:10 como proposto por Gonçalves (1996), e ambos os resultados foram consistentes. No 1º caso, não houve diferença estatisticamente significativa entre o 1º doseamento e o 2º doseamento de repetição com os valores críticos de $DO < 0,100$ ($p = 0,241$); o mesmo se verificou no 2º caso ($p = 0,085$), mas neste último, os valores de concentração obtidos foram divididos por dois, como recomendado por Gonçalves (1996).

3.4 - PREPARAÇÃO DO ESTUDO

No estudo participaram diversas entidades, nomeadamente o serviço de obstetrícia/genecologia e o laboratório do serviço de sangue do CHLP e o ACES Pinhal Litoral.

Na preparação do estudo, em primeiro lugar enviámos o protocolo do projeto do estudo à Direção Executiva do CHLP. Nesse documento constavam detalhadamente todos os objetivos, etapas e procedimentos a realizar no decurso da investigação.

A participação do serviço de obstetrícia/genecologia, assim como do laboratório do serviço de sangue do CHLP, foi obtida após várias reuniões, realizadas inicialmente com as direções médicas e de enfermagem e posteriormente com os profissionais diretamente envolvidos nos cuidados que deram parecer favorável para a realização do estudo (anexo 3). A todos foi explicado quais eram os objetivos gerais do estudo e a colaboração que se esperava de cada um deles.

Foi também necessária a participação do ACES Pinhal Litoral, localizado no centro de saúde Arnaldo Sampaio da cidade de Leiria, onde estava centralizada a informação vacinal de todas as parturientes incluídas no estudo. Para tal reunimos com a Autoridade de Saúde, a quem foi entregue um protocolo do projeto de investigação, e que após análise do mesmo, deu parecer favorável à consulta do histórico vacinal naquele ACES (anexo 4). Esta consulta foi realizada à medida que se iam obtendo os dados na maternidade do CHLP.

3.5 - ESTUDO PILOTO

Foi realizado um estudo piloto no bloco de partos e no serviço de obstetrícia, no mês de maio de 2012, com o objetivo de avaliar a exequibilidade e possibilidade de existência de erros nos procedimentos que estavam protocolados para a consecução do estudo, nomeadamente, assinatura do consentimento, colheita de sangue, transporte para laboratório, centrifugação, separação, armazenamento, aplicação dos questionários e obtenção da história vacinal. Todos estes procedimentos foram realizados pelos profissionais do CHLP sob a supervisão do investigador.

4 - RECOLHA DA INFORMAÇÃO

A colheita de dados realizou-se entre o dia 17 de outubro de 2012 e o dia 30 de março de 2013, no bloco de partos do CHLP. Foi feita a todas as mães que preenchiam os critérios de inclusão e que, depois de devidamente informadas, consentiram participar no estudo, através da assinatura do consentimento informado. As colheitas foram realizadas pelas enfermeiras especialistas de segunda a domingo, 24 horas por dia, conforme as parturientes iam surgindo no bloco de partos, até que se constituiu a amostra pretendida. Não podíamos selecionar previamente os grupos de parturientes com os diferentes estados vacinais (0 doses, 1 dose, 2 doses), porque a história vacinal só era conhecida depois do parto (na sala de puerpério ou mais tarde). Assim, a colheita terminou quando se garantiu o número mínimo de participantes para cada um dos grupos em estudo (0 doses, 1 dose, 2 doses), resultando em 54 amostras do grupo com 0 doses e em números superiores nos grupos seguintes.

4.1 - RECOLHA DE DADOS NO GRUPO DOS RECÉM-NASCIDOS

1ª Fase - Informação sobre o estudo, obtenção do consentimento informado e recolha da amostra de sangue do cordão umbilical

As enfermeiras especialistas foram previamente informadas pelo investigador sobre os objetivos e a colaboração que era esperada. A assinatura do consentimento informado foi obtida pelas mesmas enfermeiras. Os documentos do consentimento informado eram identificados com uma etiqueta autocolante do hospital, onde constavam vários dados sociodemográficos da parturiente. Neste documento era acrescentado um código que o identificava e que era igual ao código do tubo de colheita de sangue, ao código do questionário e ao código da história vacinal da mãe.

A recolha de sangue do cordão umbilical foi feita pelas enfermeiras especialistas, com técnica específica de colheita de sangue do cordão umbilical, vigente no CHLP na sala de partos. Foram colhidos aproximadamente 10 ml de sangue do cordão umbilical, para tubos com acelerantes de coagulação e de retração do coágulo ou tubos de gel, de modo a permitir uma mais rápida separação do soro do coágulo.

Os tubos eram identificados e deixados em repouso à temperatura ambiente, até serem enviados para o laboratório.

2ª Fase - Envio das amostras para o laboratório

As amostras de sangue recolhidas eram enviadas para o laboratório do serviço de sangue do CHLP, onde era feita a separação do soro do coágulo, após centrifugação. O soro era identificado com um código igual ao do tubo de onde provinha e colocado em criotubos. Para cada amostra foram criadas duas alíquotas com cerca de 1ml cada, que depois foram acondicionadas e conservadas em caixas de criopreservação a -20°C, até posterior envio para o ICBAS da Universidade do Porto, onde ficaram conservados a -80°C até ser feito o doseamento do título dos anticorpos ATS IgG.

3ª Fase - Aplicação do questionário

Os questionários foram aplicados por entrevista na sala de puerpério às parturientes participantes no estudo, nos dias seguintes ao parto pelo investigador.

4ª Fase - Obtenção da história vacinal

A história vacinal foi obtida por consulta do BIS (ou posteriormente através do envio por correio de cópia deste) e da FIV (consulta direta do ficheiro de vacinação localizado no ACES Pinhal Litoral).

Quadro 2 – Quadro resumo da recolha da informação

Grupos em estudo	Em 2012/2013	
<ul style="list-style-type: none">• Recém-nascidos de mães sem nenhuma dose de vacina contra o sarampo (Grupo 1: 0 doses)• Recém-nascidos de mães com uma dose de VASPR ou VAS (Grupo 2: 1 dose)• Recém-nascidos de mães com duas doses de VASPR ou VAS (Grupo 3: 2 doses)	Colheita de sangue do cordão umbilical	
Tamanhos amostrais	<i>n</i> Requerido	<i>n</i> Obtido
Grupo 1	50	54
Grupo 2	50	62
Grupo 3	50	90
Questionário	Aplicado por entrevista	
História vacinal	Obtida por consulta da FIV e/ou BIS	
Soros	Conservados em frio (-20°C/-80°C)	

5 - VARIÁVEIS EM ESTUDO

A variável que representa a concentração de anticorpos específicos antissarampo (ATS IgG) é a característica principal em análise (**variável dependente**). Esta variável foi expressa em mil-unidades internacionais por mililitro (mUI/ml), e é uma variável de natureza numérica contínua. Também foi criada uma variável derivada, resultante da sua binarização e que representa a existência “**Seropositividade**” versus “**Seronegatividade**” tendo por base o cut-off de 150 mUI/ml, valor já justificado anteriormente.

De acordo com os objetivos do estudo foram identificadas as variáveis consideradas necessárias e pertinentes para caracterizar e descrever os fatores que potencialmente se encontram associados às diferenças de anticorpos específicos que se esperavam encontrar nos grupos em estudo (**variáveis independentes**):

Assim temos como variáveis independentes no estudo dos recém-nascidos:

- Data da última vacinação VAS ou VASPR;
- Data da primeira administração de vacina VAS ou VASPR;
- Data da segunda administração de vacina VASPR;
- Idade da toma primeira dose de VAS ou VASPR;
- Idade da toma da segunda dose de VAS ou VASPR;
- Data da colheita de sangue;
- Tempo decorrido desde a última vacinação;
- Tempo decorrido entre a 1ª e 2ª dose de vacina;
- Número de anos desde da última vacinação;
- Idade dos participantes;
- Anos de nascimento das mães;
- Escolaridade das mães;
- Profissão das mães;
- Sexo do bebé;
- Paridade;
- Idade gestacional;
- Tipo de parto;
- Peso do bebé;
- Saúde do bebé;

- Saúde da mãe durante a gravidez;
- Estados vacinais das mães;
- Origem da informação vacinal das mães.

Operacionalização das variáveis

Para melhor compreensão das variáveis em estudo apresenta-se no quadro seguinte a sua operacionalização, definindo os valores/categorias que irão assumir.

Quadro 3 - Operacionalização das variáveis que constituem o estudo dos recém-nascidos

Variável	Definição operacional	Valores assumidos
ATS IgG	É uma variável quantitativa contínua resultado do doseamento do título de anticorpos ATS IgG	-
Seropositividade ¹	Variável categórica nominal; Positivo – valores de ATS IgG \geq 150 mUI/ml Negativo – valores de ATS IgG $<$ 150 mUI/ml	0 - Seropositivo 1 - Seronegativo
Data da última vacinação	Variável data, corresponde à data em que os indivíduos tomaram a última dose de VASPR	Data da ocorrência
Data da 1ª dose	Variável data, corresponde à data em que os indivíduos tomaram a primeira dose de VAS, em idade infantil	Data da ocorrência
Data da 2ª dose	Variável data, corresponde à data em que os indivíduos tomaram a segunda dose de VAS, em idade infantil	Data da ocorrência
Tempo entre 1ª e 2ª dose	Variável quantitativa contínua, é igual à diferença entre a idade da 2ª dose e a idade da 1ª dose	-
Tempo entre 1ª e 2ª dose ¹ II	Variável categórica nominal do tempo decorrido entre a 1ª e a 2ª dose	1 - Menos de 5 anos 2 - Mais de 5 anos
Data da colheita de sangue	Variável data: corresponde à data da colheita de sangue.	Data da ocorrência
Tempo decorrido desde a última vacinação	Variável quantitativa contínua, é igual à diferença entre a idade da colheita de sangue e a idade da última vacinação (em anos)	-
Número de doses anteriormente administradas	É uma variável numérica corresponde ao número de doses de vacina que o indivíduo tomou anteriormente independentemente de ter seguido as orientações da DGS no que respeita à idade da toma	0 - Doses 1 - Dose 2 - Doses
Idade da toma da primeira vacina	Variável quantitativa contínua, define a idade em que os participantes tomaram a primeira dose de vacina	-
Esquema vacinal seguido	Variável nominal	0 - VAS I 1 - VASPR I 2 - VAS I/VASPRI 3 - VASPRI/VASPR II
Idade dos participantes	Variável quantitativa contínua, define a idade dos participantes na amostra	-
Ano de nascimento (mães)	Variável categórica ordinal do ano de nascimento	1- Antes de 1977 2 - Entre 1977 e 1984 3 - Depois de 1984
Escolaridade (mães)	Variável categórica ordinal	1 - Ensino básico 2 - Ensino secundário 3 - Ensino superior
Sexo do bebé	Variável nominal	1 - Feminino 2 - Masculino

¹ Variáveis que resultam da codificação de variáveis anteriores e que se identificaram como pertinentes ao longo da análise.

Quadro 3 – Operacionalização das variáveis que constituem o estudo dos recém-nascidos (cont.)

Variável	Definição operacional	Valores assumidos
Paridade	Variável ordinal do nº de partos	1 - 1 Parto 2 - 2 Partos 3 - 3 ou mais partos
Idade gestacional	Variável quantitativa contínua, define a idade gestacional em semanas do feto.	-
Idade gestacional ¹	Variável dicotómica da idade gestacional	1 - Bebê de pré-termo (<37 semanas) 2 - Bebê de termo (≥37 semanas)
Peso do bebê	Variável quantitativa contínua que define o peso em gr do recém-nascido, no momento do nascimento	-
Peso bebê ¹ II	Variável dicotómica do peso do bebe.	1 - Menos 2500gr (baixo peso) 2 - Mais de 2500gr (peso normal)
Saúde da mãe	Variável dicotómica da saúde da mãe	1 - Refere doença 2 - Não refere doença
Estado vacinal	Variável categórica discreta: corresponde aos indivíduos sem história vacinal, com uma dose de vacina VAS e com duas doses de vacina VAS	0 - Sem vacina 1 - Uma dose 2 - Duas doses
Origem da Informação vacinal	Variável categórica nominal: diz respeito aos documentos de onde a informação vacinal provém.	1 - BIS 2 - FIV 3 - BIS/FIV

¹Variáveis que resultam da codificação de variáveis anteriores e que se identificaram como pertinentes ao longo da análise.

6 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Os dados foram recolhidos e introduzidos numa base de dados, onde a cada participante foi atribuído um código que corresponde à sua identificação. Os dados foram tratados com recurso ao programa informático estatístico SPSS 20 (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

Como primeira abordagem foi feito o tratamento descritivo de todas as variáveis em estudo, com especial atenção às duas variáveis independentes mais importantes do estudo: “estado vacinal” e “geração de nascimento” a que pertencem as mães dos recém-nascidos. Esta abordagem recorreu a medidas de tendência central (média, moda e mediana), a medidas de dispersão (mínimo, máximo e desvio padrão) e a tabelas de frequência (para as variáveis categóricas).

Numa segunda fase de análise pretendeu-se comparar médias entre diferentes grupos, avaliando-se a possibilidade da utilização de análise paramétrica para perceber as tendências médias dos dados. Como esperado a concentração de anticorpos não segue uma distribuição normal. Assim esta variável foi trabalhada numa escala logarítmica e denominada como Concentração Geométrica (CG) de ATS IgG (Hill&Hill, 1991; Maroco, 2007; Oliveira, 2009; Gordis, 2011). Após esta transformação foi analisado se a distribuição normal já poderia ser assumida, através dos testes de Kolmogorov Smirnov e Shapiro Wilk (Maroco, 2007; Oliveira, 2009).

Adicionalmente, estes testes foram também aplicados às diferentes variáveis independentes contínuas, para aferir a possível normalidade das suas distribuições.

Segundo Maroco (2007) o efeito da violação dos pressupostos da normalidade nos resultados dos testes paramétricos tem sido extensivamente estudado e têm-se demonstrado que estes testes são relativamente robustos à violação dos pressupostos de normalidade, desde que as distribuições não sejam extremamente enviesadas ou extremamente achatadas e que as dimensões da amostra não sejam demasiado pequenas ($n < 25$, uma consequência do teorema do limite central). No entanto, no caso de comparação de médias em 2 ou mais grupos, a violação dos pressupostos da homogeneidade de variâncias é mais grave (aferida aqui pelo teste de Levene) e afeta quer o erro tipo I quer o erro tipo II (Maroco, 2007).

No presente estudo não se confirmou o pressuposto de normalidade para a variável dependente (concentração de ATS IgG), mas confirmou-se o pressuposto de homogeneidade de variâncias (teste de Levene $> 0,05$) em todas as análises (comparação

de médias em diferentes grupos) e para todas as variáveis independentes. Refira-se também que o tamanho amostral (n) foi sempre superior a 25 e as curvas de distribuição apresentaram uma configuração semelhante à da curva normal (sem assimetrias acentuadas). Tendo em conta estes resultados foi utilizado o teste paramétrico t de Student quando avaliamos as diferenças das médias das concentrações de ATS IgG em apenas dois grupos, e o teste de ANOVA quando aquelas diferenças forem avaliadas em mais do que dois grupos.

Para a modelação da concentração de ATS IgG foram utilizados modelos de regressão linear simples e múltipla, tendo sido validados os pressupostos da sua aplicabilidade, nomeadamente o facto de os resíduos seguirem uma distribuição normal, homogeneidade das variâncias e independência dos mesmos. Os dois primeiros foram validados graficamente e o pressuposto de independência de erros foi validado com a estatística de Durbin-Watson, como descrito por Maroco (2007). Complementarmente utilizou-se também a estatística Variance Impact Factor (VIF) para diagnosticar a existência de multicolinearidade. O modelo de regressão linear foi utilizado para descrever os efeitos das variáveis independentes quantitativas contínuas (idade, idade da primeira e segunda toma, tempo decorrido desde a última vacinação e tempo entre VASPR I e VASPR II) na variável dependente (CG de ATS IgG).

Adicionalmente, e com o objetivo de caracterizar o risco de seronegatividade, foram utilizados modelos de regressão logística binária baseados na variável dependente “CG de ATS IgG dicotomizada (“seropositivo” versus “seronegativo”, conforme o cut-off 150 mUI/ml, já atrás enunciado). Os modelos foram validados analisando os pressupostos da sua aplicabilidade, nomeadamente, através da análise gráfica dos resíduos e do diagnóstico dos casos influentes. Para avaliar a qualidade de ajustamento do modelo aos dados utilizou-se o teste de Hosmer-Lemeshow, o “Model Summary” e o teste de verosimilhança (Omnibus Teste of Model Coeficients). O modelo de regressão logística binária foi utilizado para avaliar a probabilidade da seronegatividade ATS IgG nos diferentes grupos, em função das diferentes variáveis independentes.

Nos modelos de regressão linear e logística foram utilizados métodos do tipo “Enter” (para o cálculo dos *Odds Ratio* brutos e ajustados) e os métodos do tipo “Forward” para estimação do modelo final, complementarmente foram calculados os intervalos de confiança.

Nas análises de regressão linear e logística simples e múltiplas foi feita estratificação para reduzir a possibilidade de existências vieses.

Foram ainda utilizadas as medidas de associação como: o coeficiente de correlação de *Pearson*, o coeficiente de *Spearman* (*odds ratio*) e respetivos intervalos de confiança. O coeficiente de correlação de *Pearson* foi utilizado para medir o grau de associação entre duas variáveis quantitativas, sempre que se confirmaram as condições da sua aplicabilidade (exigência da normalidade das distribuições). Quando as condições não estavam presentes utilizou-se em alternativa o coeficiente de correlação de *Spearman* que mede o grau de associação entre duas variáveis ordinais ou quantitativas nas situações em que o coeficiente de correlação de *Pearson* não deve ser aplicado.

O teste de independência de Qui-quadrado foi utilizado para avaliar a dependência entre variáveis categóricas. No caso específico de variáveis dicotómicas foi aplicada a correção de Yates ou, sempre que não se verificaram os critérios da sua aplicabilidade, o teste exato de *Fisher*. Nas variáveis onde se observou existir associação foi utilizado a razão dos produtos quadrados (*odds ratio*) com o objetivo de avaliar a força e o sentido dessa mesma associação e calculados os respetivos intervalos de confiança a 95%. Os resultados foram apresentados em gráficos e tabelas de modo a facilitar a sua interpretação e a compreensão.

Um outro ponto importante de análise refere-se à utilização dos valores obtidos a partir do doseamento dos anticorpos e da sua transformação quantitativa através do método α . Segundo a bula do método imunoenzimático, kit *Enzygnost® Anti-measles Virus/IgG*, do fabricante Siemens (anexo 2), os resultados de $\Delta A < 0,100$ não devem ser usados no método quantitativo. Assim, para avaliar a extensão deste problema foram efetuadas as seguintes análises:

- 1) Utilizando todos valores de densidade óptica obtidos, após a conversão pelo método α em mUI/ml, mesmo os que estão abaixo de $\Delta A < 0,100$ (Davidkin *et al*, 2008);
- 2) Utilizando só os valores acima de $\Delta A > 0,100$, e neste caso o cut-off para a seronegatividade foi colocado no valor de 200 mUI/ml. (Poethko-Müller *et al*, 2012);
- 3) E, por último, utilizando os valores negativos com DO abaixo de $\Delta A < 0,100$, mas atribuindo-lhe o valor de concentração de metade do limite de deteção, ou seja $150:2 = 75$ mUI/ml, depois da conversão pelo método α como sugere Riddell *et al* (2003).

Baseados nestes três métodos, os resultados não apresentaram diferenças clinicamente ou estatisticamente relevantes. Assim, no texto optámos por utilizar, a análise utilizando o método proposto por Riddell *et al* (2003).

7 - ASPETOS ÉTICOS

A aprovação ética para a realização deste estudo foi obtida pelos pareceres favoráveis da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Leiria Pombal (anexo 3) e da Coordenação da Unidade de Saúde Pública do ACES Pinhal Litoral (anexo 4).

Para além disso, foi obtido de cada participante a assinatura do consentimento informado, onde autorizaram: a recolha de uma amostra de sangue (sangue do cordão umbilical, para doseamento de anticorpos contra doenças prevenidas pela vacinação), a obtenção de dados sociodemográficos, a obtenção de dados da história obstétrica, a obtenção dados da história da doença e a obtenção dados da história vacinal de cada parturiente (anexo 1).

**CAPÍTULO V - MATERIAL E MÉTODOS: ESTUDO DOS
ADOLESCENTES/JOVENS, IDADE DA TOMA DA VASPR II**

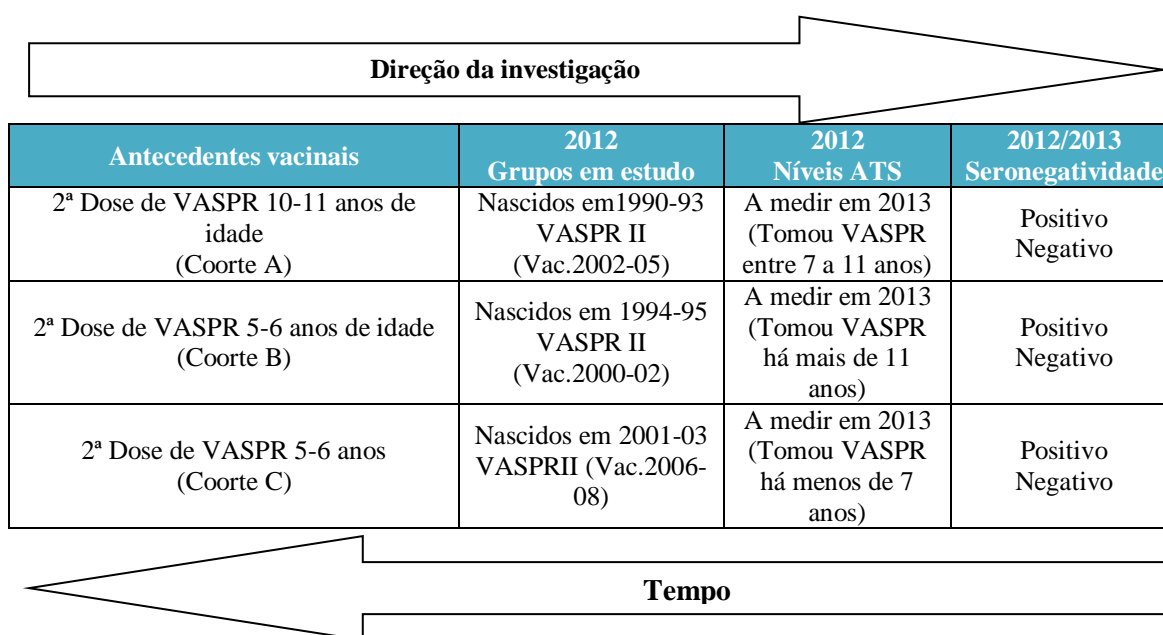
1 - TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo em que se pretende comparar diferentes grupos que foram sujeitos a diferentes esquemas vacinais, no que diz respeito à VASPR II. Procura-se determinar os efeitos desses mesmos esquemas na imunidade dos indivíduos contra o sarampo.

O trabalho é baseado no estudo de soros de adolescentes e jovens, pertencentes a coortes de nascimentos muito próximas, mas que se vacinaram com VASPR II, em idades diferentes, uns quando tinham 5-6 anos e outros quando tinham entre os 10-13 anos de idade. Ou seja, pretende-se comparar duas estratégias vacinais distintas, para a administração segunda dose de vacina contra o sarampo.

Assim, seleccionámos 3 coortes de nascimento: 1ª coorte nascida entre 1990-1993, corresponde à coorte vacinada com a segunda dose de VASPR entre os 10 e os 13 anos de idade, e com a vacina feita há entre 7 e 11 anos (coorte A); 2ª coorte nascida entre 1994-95, correspondente à coorte vacinada com a segunda dose de VASPR, entre os 5 e os 6 anos de idade e com a vacina feita há mais de 11 anos (coorte B). E por último, a 3ª coorte nascida entre 2001-2003, também vacinada com a segunda VASPR aos 5-6 anos de idade, mas há menos tempo (menos de 7 anos) (coorte C).

Figura 1 - Desenho do estudo dos adolescentes e jovens



2 - POPULAÇÃO E AMOSTRA

Este grupo em estudo é composto pelas 3 coortes de nascimento, atrás descritas (nascidos entre 1990-1993, nascidos entre 1994-1995 e nascidos entre 2001-2003) e com história vacinal registada em unidades de cuidados de saúde primários em Portugal. Como já ficou dito no capítulo anterior, na constituição da amostra seria importante garantir que todos os indivíduos da população tivessem a mesma probabilidade de estar presentes. Ou seja, a amostra deveria ser uma amostra probabilística simples (Beaglehole *et al*, 2003, Oliveira, 2009, Gordis, 2011), no entanto por razões que se prende com o cumprimento de prazos da realização do presente estudo, optamos por uma amostra do tipo não probabilística de conveniência.

2.1 - DIMENSÃO DA AMOSTRA

Neste estudo, por não haver valores de referência-base que permitissem o cálculo das dimensões das amostras através de uma abordagem probabilística, optou-se por adotar as dimensões utilizadas em estudos semelhantes. Não encontrando estudos publicados em Portugal sobre os valores expectáveis para estas coortes, foi considerado um estudo finlandês de Davidkin *et al* (2008), com objetivos e desenho muito semelhantes ao nosso e cuja dimensão da amostra estudada foi de 58 indivíduos por coorte. Assim, no presente estudo, foi escolhido o tamanho amostral de **58 indivíduos** por cada um dos grupos atrás considerados (coorte A, B e C). Considerando também as questões logísticas relacionadas com o estudo, este valor foi considerado razoável.

2.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão:

- Nascidos entre 1990-1993 e que tenham feito a segunda dose de vacina VASPR na idade compreendida entre os 10-13 anos de idade;
- Nascidos entre 1994-1995 e que tenham feito a segunda dose de vacina VASPR na idade compreendida entre os 5-6anos de idade;
- Nascidos entre 2001-2003 e que tenham feito a segunda dose de vacina VASPR na idade compreendida entre os 5-6 anos de idade.

Critérios de exclusão:

- História de estados de imunodepressão, história de reações anafiláticas a vacinações anteriores ou quaisquer outras situações clinicamente justificáveis, para além de todos os indivíduos que não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

3 - FONTES DE INFORMAÇÃO

As fontes de informação são semelhantes às que foram utilizadas no estudo dos recém-nascidos: história vacinal documentada, questionário e serologia ATS IgG.

3.1 - HISTÓRIA VACINAL

A história vacinal foi recolhida da fotocópia da FIV (Ficha Individual de Vacinação) e do BIS (Boletim Individual de Saúde), ou de, pelo menos, um desses dois documentos, de que os próprios participantes se fizeram acompanhar. Quando isso não foi possível, a informação vacinal foi consultada diretamente nos ficheiros de vacinação dos centros de saúde respetivos (ACES Pinhal Litoral e centro de saúde do Sabugal).

3.2 - QUESTIONÁRIO APLICADO POR ENTREVISTA

O questionário pretendia recolher informação sobre dados sociodemográficos dos adolescentes e jovens, assim como informação relacionada com a história vacinal e com a história de doença. Os questionários foram aplicados aos adolescentes/jovens, por entrevista no momento antes da colheita de sangue e da vacinação, quando esta última estava indicada (anexo 5).

3.3 - ESTUDOS SEROLÓGICOS

Foram aplicados os mesmos testes serológicos, seguindo os mesmos passos e critérios que os descritos no capítulo anterior, para o estudo dos recém-nascidos.

3.4 - PREPARAÇÃO DO ESTUDO

Na preparação deste estudo foi realizada uma reunião com o Diretor da ESSLei/IPL (Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria) que, após conhecer os objetivos do trabalho e o cumprimento de todos os procedimentos éticos, legais e de segurança envolvidos no estudo, prontamente se disponibilizou a autorizar e a colaborar com o mesmo nas instalações da ESSLei/IPL (anexo 6). Esta abordagem foi feita por questões administrativas e de logística, pois os estudantes que agora frequentam o ensino superior, nasceram na sua maioria, entre os anos de 1990 e 1995, o que facilitou de sobremaneira o acesso às coortes que pretendíamos estudar. Para além disso, o facto de serem estudantes das áreas das ciências da saúde contribuiu para uma maior adesão ao estudo, por maior sensibilidade com as questões estudadas no mesmo.

Foi ainda realizada uma reunião com as direções médicas e de enfermagem do da ULS (Unidade Local de Saúde) da Guarda, nomeadamente no centro de saúde do Sabugal, para avaliar a receptividade à realização deste estudo naquela unidade de saúde. Após esta reunião, foi enviado o protocolo do projeto de investigação para a direção executiva da Unidade Local de Saúde da Guarda, que o encaminhou para a sua Comissão de Ética, e que deu parecer favorável para a realização do estudo no centro de saúde do Sabugal (anexo 7).

3.5 - ESTUDO PILOTO

Foi realizado um estudo piloto na ESSLei/IPL durante o mês de julho de 2012 com o objetivo de avaliar todos os passos e procedimentos do estudo antes de este ser iniciado. Este estudo foi aplicado pelo próprio investigador nas instalações da ESSLei/IPL.

O estudo piloto foi ainda aplicado no centro de saúde do Sabugal, com os mesmos objetivos e teve lugar durante o mês de maio do ano de 2013. As colheitas sanguíneas e a aplicação dos questionários foram feitas pelo investigador e por enfermeiros, a utentes do centro de saúde que cumpriam com os critérios de inclusão do estudo.

4 - RECOLHA DA INFORMAÇÃO

A colheita de dados teve lugar na ESSLei/IPL e no centro de saúde do Sabugal entre os dias 20 de maio de 2012 e 30 de agosto de 2013. A colheita foi feita a todos os adolescentes e jovens que consentiram participar no estudo através da assinatura do consentimento informado (anexo 5), até serem atingidos os tamanhos amostrais previamente calculados. Em alguns grupos obteve-se um n superior ao esperado, porque uma vez convocados os participantes, não era ético não os incluir no estudo. No entanto no grupo dos mais novos, não foi possível obter aquele valor mínimo previamente calculado ($n = 58$).

4.1 - RECOLHA DE DADOS (ESSLei/IPL E CENTRO DE SAÚDE DO SABUGAL)

Fases da colheita de dados na ESSLei/IPL:

1ª Fase - Consulta aos estudantes

Foram convidados todos os estudantes da ESSLei/IPL nascidos entre 1990-1993 e aos nascidos entre 1994-1995, para lhes explicar todos os procedimentos, passos e objetivos do estudo.

Aos alunos foi distribuído um documento que continha uma breve explicação dos objetivos do estudo, a participação que era esperada de cada um deles, o consentimento informado e o questionário (anexo 5). Pedia-se ainda que, caso decidissem participar no estudo, que entregassem juntamente com o consentimento informado, informação sobre a sua história vacinal (através da fotocópia da FIV e/ou do BIS). Nesta fase os alunos eram informados das datas disponíveis para participarem no estudo, através da sua comparecência no laboratório técnico da ESSLei/IPL.

2ª Fase - Obtenção do consentimento informado, da história vacinal, preenchimento dos questionários e colheita de sangue

Uma vez obtida a assinatura do consentimento informado, a documentação da história vacinal (fotocópia do BIS e/ou da FIV) e o preenchimento do questionário, era retirado a cada participante uma amostra de sangue venoso. Após garantidas e asseguradas todas as condições de segurança era colhida uma pequena amostra de sangue de aproximadamente 10 ml, por punção da veia do sangradouro. Terminada a colheita, o sangue era deixado em repouso à temperatura ambiente, em tubos com acelerantes de coagulação e de retração do coágulo ou tubos de gel.

3ª - Fase - Amostras sanguíneas e envio para o laboratório

Após as colheitas, as amostras foram enviadas em mala térmica devidamente acondicionadas, para o laboratório de análises de sangue (Beatriz Godinho, na cidade de Leiria). Neste laboratório foi feita a separação do soro do coágulo, após centrifugação, sendo o soro conservado em criotubos em duas alíquotas a -20°C, e devidamente identificados com o código que identifica o indivíduo a quem o soro pertencia.

Estes soros foram posteriormente enviados para o ICBAS da Universidade do Porto, em mala térmica devidamente acondicionados em gelo seco, onde estiveram conservados a -80°C, até serem doseados no nível de ATS IgG.

Fases da colheita de dados no centro de saúde do Sabugal:

1ª Fase - Consulta do ficheiro de vacinação

Para analisar a possibilidade de obter dados deste grupo foi consultada a FIV das coortes de nascidos entre 1990 e 1993, entre 1994 e 1995, e dos nascidos entre 2001 e 2003. Muitos dos indivíduos destes grupos foram convocados por necessitarem de fazer reforços (em atraso) da vacina Td (vacina contra o tétano dose reduzida de difteria) no ano 2012 e 2013. Assim, foi aproveitada a deslocação destes adolescentes/jovens/pais ao centro de saúde, para fazer aquele reforço de vacina, para o contacto e recrutamento para o presente estudo.

2ª Fase - Convocatória para participação

Os utentes foram contactados por carta onde lhes foi explicado que deveriam comparecer no centro de saúde em data e hora marcada para procederem à atualização da sua história vacinal. Adicionalmente eram informados que estava a decorrer, no centro de saúde um estudo sobre a eficácia da vacinação contra o sarampo, onde poderiam participar caso assim o entendessem. A carta continha um documento que incluía uma pequena explicação sobre os objetivos e a participação que era esperada de cada participante, e ainda um documento com o consentimento informado.

3ª Fase - Obtenção do consentimento informado, aplicação do questionário por entrevista e colheita de sangue venoso.

Uma vez na sala de vacinação do centro de saúde era explicado aos adolescentes/jovens e aos seus pais todos os pormenores, procedimentos e objetivos do estudo, assim como a colaboração que se esperava de cada um deles. No estudo só

foram incluídos unicamente os adolescentes e jovens que consentiram participar no mesmo, através da assinatura do consentimento informado. No entanto, a todos os que compareceram na sala de vacinação, com esquema vacinal desatualizado, foi-lhes administrada a respetiva vacina em falta, independentemente de sua participação no estudo. Aos que anuíram participar, foi aplicado o questionário e retirada uma amostra de sangue venoso, de aproximadamente 10 ml, por punção da região do sangradouro, sendo-lhe posteriormente administrada a vacina em falta.

4ª Fase - Amostras sanguíneas e envio ao laboratório

Após a obtenção das amostras sanguíneas, estas foram enviadas para o laboratório de sangue do centro de saúde do Sabugal, onde foi feita a separação do soro do coágulo, após centrifugação. Sendo o soro conservado em crio tubos, devidamente identificados, em duas alíquotas de aproximadamente 1 ml cada, e conservados a -20°C. À semelhança dos outros locais onde o estudo decorreu, os soros foram enviados para o laboratório do ICBAS, onde ficaram armazenadas a -80°C, até doseamento do título de ATS IgG.

No quadro que se segue apresentamos um resumo do que consistiu a recolha de dados no segundo grupo em estudo.

Quadro 4 – Quadro resumo de recolha de informação no segundo estudo

Coortes em estudo	Local da colheita de sangue venoso Em 2012/2013	Tamanho amostral em cada coorte	
		<i>n</i> Esperado	<i>n</i> Obtido
Nascidos entre 1990-1993	ESSLei/IPL	58	82
Nascido entre 1994-1995	ESSLei/IPL	58	63
Nascidos entre 2001-2003	CS Sabugal	58	45

5 - VARIÁVEIS EM ESTUDO

Também neste grupo de estudo, as principais variáveis dependentes são a concentração de anticorpos específicos antissarampo (ATS IgG) expressa em mil-unidades e a variável “**seropositivo**” versus “**seronegativo**” (tendo por base o cut-off de 150 mUI/ml).

A principal variável independente em estudo é pertencer a uma das “coortes” em estudo (A, B e C, quadro 4), com base nos antecedentes vacinais e ano de nascimento.

Foram identificadas outras variáveis independentes, potencialmente importantes para explicar as diferenças de anticorpos específicos entre os diferentes grupos, nomeadamente:

- Data da última vacinação VASPRI ou VASPR II;
- Data administração de vacina VASPR I;
- Data administração da vacina VASPR II;
- Idade da toma da primeira dose de VASPR I;
- Idade da toma da segunda dose de VASPR II;
- Data da colheita de sangue;
- Tempo decorrido desde a última vacinação;
- Tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II;
- Idade dos participantes;
- Ano de nascimento;
- Anos de escolaridade;
- Sexo;
- Esquemas vacinais;
- Origem da informação vacinal.

Operacionalização das variáveis**Quadro 5 - Operacionalização das variáveis consideradas neste estudo (segundo estudo)**

Variável	Definição operacional	Valores assumidos
ATS IgG	É uma variável quantitativa contínua resultado do doseamento do título de anticorpos ATS IgG	-
Seropositividade ¹	Variável categórica nominal; Positivo - valores de ATS IgG \geq 150 mUI/ml Negativo - valores de ATS IgG $<$ 150 mUI/ml;	0 - Seropositivo 1 - Seronegativo
Data da última vacinação	Variável data, corresponde à data em que os indivíduos tomaram a última dose de VASPR	Data da ocorrência
Data da 1ª dose	Variável data, corresponde à data em que os indivíduos tomaram a primeira dose de VASPR, em idade infantil	Data da ocorrência
Data da 2ª dose	Variável data, corresponde à data em que os indivíduos tomaram a segunda dose de VASPR, em idade infantil	Data da ocorrência
Idade da 2ª dose ^{1II}	Variável categórica ordinal da data da toma 2ª dose	1 - 5-6 Anos 2 - 10-13 Anos 3 - 7- 9 Anos
Tempo entre 1ª e 2ª dose	Variável quantitativa contínua, é igual à diferença entre a idade da 2ª dose e a idade da 1ª dose	-
Tempo entre 1ª e 2ª dose ^{1 II}	Variável categórica nominal do tempo decorrido entre a 1ª e a 2ª dose	1 - Menos de 5 anos 2 - Mais de 5 anos
Data da colheita de sangue	Variável data: corresponde à data da colheita de sangue.	Data da ocorrência
Tempo decorrido desde a última vacinação	Variável quantitativa contínua é igual à diferença entre a idade da colheita de sangue e a idade da última vacinação	-
Tempo decorrido desde a última vacinação ^{1 II}	Variável categórica ordinal do tempo decorrido desde da última vacinação	1 - Menos 7 anos 2 - Entre 7 - 11 anos 3 - Mais de 11 anos
Idade da toma da primeira vacina	Variável quantitativa contínua, define a idade em que os participantes tomaram a primeira dose de vacina	-
Esquema vacinal seguido	Variável nominal	1 - VASPR II 5-6 anos (vac 00-02) 2 - VASPR II 10-13 anos (vac. 02-05) 3 - VASPR II 5-6 anos (vac.06-08)
Idade dos participantes	Variável quantitativa contínua, define a idade dos participantes na amostra	-
Ano de nascimento	Variável categórica ordinal do ano de nascimento	1 - 1990-1993 2 - 1994-1995 3 - 2001-2003
Sexo	Variável nominal	1 - Feminino 2 - Masculino
Origem da informação vacinal	Variável categórica nominal: diz respeito aos documentos de onde a informação vacinal provém	1 - BIS 2 - FIV 3 - BIS/FIV

¹ Variáveis que resultam da codificação de variáveis anteriores e que se identificaram como pertinentes ao longo da análise.

6 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

O tratamento estatísticos dos dados seguiu os mesmos modelos de análise que os já descritos no capítulo relativo aos materiais e métodos do estudo dos recém-nascidos.

7 - ASPETOS ÉTICOS

A aprovação ética para a realização deste estudo foi obtida na Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde da Guarda (anexo 7) da Direção da ESSLei/IPL (anexo 6) e da Coordenação da Unidade de Saúde Pública do ACES Pinhal Litoral (anexo 4). Adicionalmente, foi obtido o consentimento informado de cada participante ou do seu representante legal, onde era explícita a autorização da recolha de uma amostra de sangue para doseamento de ATS IgG, da obtenção de dados sociodemográficos, da obtenção da história da doença, e da obtenção história vacinal (anexo 5).

**CAPÍTULO VI - RESULTADOS DO ESTUDO DE RECÉM-
NASCIDOS, IDADE DA TOMA DE VASPR I**

1 - ORGANIZAÇÃO GERAL DO CAPÍTULO DE RESULTADOS

O capítulo dos resultados começa com uma caracterização geral da população de onde é retirada a amostra, seguida de uma descrição detalhada das duas principais variáveis independentes: estado vacinal das mães dos recém-nascidos e idade materna (enquanto marcador de geração sujeita a uma determinada estratégia vacinal em Portugal), e das restantes variáveis independentes. Por último, e após a caracterização das variáveis dependentes (concentração de ATS IgG, e estado imunitário positivo ou negativo), serão mostrados os resultados da análise inferencial univariada e multivariada.

1.1 - CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA

A amostra ($n = 218$) em estudo foi retirada de um grupo de 250 parturientes que de outubro de 2012 a março de 2013, tiveram parto no CHLP. Para analisar a possível validade externa desta amostra em relação à população, as características da amostra foram comparadas com as dos partos de 2012 do distrito de Leiria e de Portugal continental, conforme a tabela 1.

Na amostra a média da idade materna aquando do nascimento do primeiro filho foi de 30,5 anos de idade, na região de onde a amostra provém foi de 29 anos e em Portugal continental de 31 anos de idade. O valor em percentagem de primeiros filhos na amostra foi de 54,4%, a de segundos filhos de 34,0% e a de três ou mais filhos de 11,6%, estes valores foram muito semelhante aos verificados em Portugal continental (55,9%, 33% e 11%, respectivamente). Relativamente à percentagem de bebés do sexo masculino, a amostra teve 50%, tendo-se verificado 51,39 % no país. A percentagem de bebés com baixo peso à nascença na amostra foi de 4,9 %, valor bastante inferior ao valor registado a nível do nacional que foi de 8,5%. Também a prematuridade (bebés com menos de 37 semanas de gestação) foi menor (4,4 %) na amostra, do que a registada em Portugal continental (7,8 %), no ano de 2012 (Portugal, 2013a) (tabela 1).

A cobertura vacinal também foi muito semelhante à registada na região e em Portugal continental, onde só a partir da geração nascida depois de 1990 é que taxa atingiu valores superiores a 95% para, pelo menos uma, dose de vacina contra o sarampo (Portugal, 2012b; Portugal, 2013d) (tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização geral da amostra (n=218) e sua comparação com a população do distrito de Leiria e de Portugal continental

Variáveis	Amostra	Distrito de Leiria 2012	Portugal 2012
Idade materna (média) ao nascimento do 1º filho	30,5	29 [#]	31 [#]
Percentagem de 1ºs filhos	54,9	-	51,4 [#]
Sexo do bebé (masculino) (%)	50	-	51,4 [#]
Percentagem de bebés com baixo peso à nascença	4,9	-	8,5 [#]
Percentagem Prematuridade	4,4	-	7,8 [#]
Taxa de cobertura vacinal depois de 1990 (Pelo menos 1 dose de vacina) antissarampo	≥ 95	≥ 95*	≥ 95**

Fonte: #Portugal, 2013a; #*Portugal, 2012b; *Portugal, 2013d; - Sem dados

1.2 - INFORMAÇÃO SOBRE HISTÓRIA VACINAL

A informação sobre a história vacinal foi recolhida de duas fontes distintas: BIS e FIV. Das 218 mães que consentiram participar no estudo, 50 (22,9%) apresentaram-nos o BIS na sala de puerpério e 19 mães (8,7%) enviaram-nos este documento por correio, posteriormente. A FIV foi consultada em 199 mães (91,2%) nas bases de dados do ACES Pinhal Litoral, mas em 62 já tínhamos também informação vacinal através do BIS, o que significa que nestas últimas mulheres obtivemos informação vacinal duplicada.

A tabela 2 mostra-nos que para 62 mães obtivemos dados vacinais a partir de dois tipos de documento (BIS e FIV), apenas em 5 destas mulheres (7,2%) a informação registada no BIS não coincidiu com a informação registada na FIV. Nestes 5 casos, considerámos válidos os registos do BIS, por estarem mais completos. Em 12 mães não foi possível obter qualquer informação sobre a história vacinal, pelo que foram rejeitadas da análise.

Tabela 2 - Resultado final da recolha da informação vacinal

Documentos consultados	Total
Só BIS	7
Só FIV	137
FIV+ BIS	62
Nenhum registo	12
Total	218

1.3 - CARACTERIZAÇÃO DAS GERAÇÕES DE NASCIMENTO DAS MÃES DOS RECÉM-NASCIDOS

Na tabela 3 resume-se a distribuição do estado vacinal das 206 mães pelas coortes de nascimento, enquanto indicador de geração sujeita a uma estratégia vacinal, escolhidas em função das recomendações do PNV aplicáveis na mesma tabela encontra-se a distribuição das mães pelas idades em que receberam a primeira e segunda dose de vacina contra o sarampo.

De acordo com os esquemas vacinais vigentes para a sua idade, às mulheres nascidas antes de 1977 era aconselhada a vacinação com uma dose de vacina contra o sarampo, a vacina monovalente (VAS) no segundo ano de vida. A VASPR não fez parte do calendário recomendado a este grupo etário.

As mães nascidas antes de 1977 têm a maior proporção de não-vacinadas (22/36, 61%) e nenhuma delas recebeu duas doses de vacina. Das 14 mães vacinadas contra o sarampo, 13 receberam a velha VAS (tabela 4), 10 no segundo ano de vida e 3 aos 2, 3 e 10 anos de idade; uma mãe foi vacinada com a VASPR aos 34 anos de idade.

Pelo esquema recomendado à época, as mães nascidas entre 1977 e 1984 teriam recebido a velha VAS no segundo ano de vida e a VASPR na adolescência, porém 24% dessas mulheres não recebeu qualquer vacina antissarampo (29/121) (tabela 3).

Tabela 3 – Estado vacinal das mães dos recém-nascidos estudados

Variáveis	Grupos	Nº de doses de vacina contra o sarampo			Total	Taxa de cobertura vacinal*
		0	1	2		
Anos de Nascimento	Antes de 1977	22	14	0	36	38,9%
	1977-1984	29	47	45	121	76%
	Depois 1984	3	1	45	49	91,8%
Total		54	62	90	206	
Idade da 1ª toma	Antes dos 12 meses		0	3	3	
	Entre os 12 - 24 meses		29	69	98	
	Depois dos 24 meses		33	18	51	
Total			62	90	152	
Idade da 2ª toma	Antes dos 10 anos			12	12	
	Entre os 10-13 anos			74	74	
	Depois 13 anos			4	4	
Total				90	90	

* Taxa de cobertura vacinal das mães com uma ou mais doses de vacina contra o sarampo

Também no grupo de mães nascidas entre 1977 e 1984, 76% (92/121) receberam pelo menos uma dose de vacina antissarampo, foram observados os quatro esquemas vacinais possíveis, iniciados com VAS ou VASPR (tabela 4). As idades de administração da primeira e da segunda dose dependem desse esquema. Embora, na maior parte dos casos as vacinas tenham sido administradas nas idades recomendadas, esta é a geração com maior proporção de primeiras doses “tardias” (depois dos 24 meses de idade).

Entre as mães nascidas depois 1984 (pelo esquema recomendado teriam duas doses de vacina contra o sarampo, iniciadas com VAS ou VASPR, antes ou depois de 1987) apenas 3 mulheres não receberam qualquer dose de vacina (6%) e uma recebeu apenas uma dose. A maior parte recebeu duas doses de vacina contra o sarampo (92%) (tabela 3), mediante duas combinações possíveis: VAS+VASPR ou VASPRI+VASPRII (tabela 4), dependendo da vacina disponível à época pelo PNV. Na maior parte dos casos as duas doses foram administradas nas idades recomendadas (tabela 3).

Tabela 4 – Esquema vacinal por coorte de nascimento, tendo em conta as diferentes recomendações da vacina contra o sarampo em Portugal

Variáveis	Grupos	Coortes de nascimento			Total
		Antes de 1977	1977-1984	Depois 1984	
Esquema vacinal seguido	VAS	13	22	0	35
	VASPR I	1*	25	1	27
	VAS e VASPR I	0	39	10	49
	VASPR I e VASPR II	0	6	35	41
Total		14	92	46	152

* Vacinada aos 34 anos de idade.

1.4 - DISTRIBUIÇÃO DE OUTRAS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS

Neste ponto faremos a análise descritiva das outras variáveis independentes de natureza sociodemográfica, relacionadas com o recém-nascido, com a história obstétrica e saúde da mãe, tempo decorrido entre as duas doses de vacina e tempo decorrido desde a última dose vacina, por estado vacinal da mãe.

1.4.1 - Características sociodemográficas das mães dos recém-nascidos: escolaridade e idade materna por estado vacinal da mãe

O grau de escolaridade das mães dos recém-nascidos está resumido na tabela 5. Assim 83 mães frequentaram ou completaram o ensino secundário (40,3%), 61 mães que frequentaram ou completaram o ensino superior (30,4%) e 61 mães apenas frequentaram o ensino básico e não o completaram (30,4%).

A idade materna média foi de 30,5 anos, no total da amostra. Analisando a idade pelos 3 grupos com os 3 diferentes estados vacinais, verifica-se que a idade materna foi mais alta no grupo que nunca foi vacinado. As diferenças verificadas na idade média materna entre o grupo não vacinado (0 doses) e os grupos vacinados (1 dose e 2 doses) foram estatisticamente significativas ($p = 0,001$), já as diferenças na média da idade materna verificadas nos dois grupos vacinados (1 dose e 2 doses) não foram estatisticamente significativas ($p = 0,279$) (tabela 5).

Tabela 5 - Características sociodemográficas das mães dos recém-nascidos: escolaridade e idade, por estado vacinal da mãe

Variáveis	Categorias/ medidas	Nº de doses de vacina antissarampo			<i>p</i>	Total
		0	1	2		
Escolaridade da mãe (em anos)	Ensino básico até 9 anos	12	16	34	0,008*	61
	Ensino secundário 10-12 anos	18	23	37		83
	Ensino Superior >12 anos	23	21	17		61
	Total	54	62	90		206
Idade materna	Min.	21	21	17	0,001**	
	Máx.	48	44	33		
	Média	34,44	33,29	26,87		
	Desvio Padrão	4,55	3,73	3,19		
	IC 95% para a média	33,19-35,70	32,34-34,24	26,05-27,69		
	Total	54	62	90		206

* χ^2 ; **ANOVA**1.4.2 - Caracterização das variáveis relacionadas com o recém-nascido: peso à nascença, condição de saúde e sexo, por estado vacinal da mãe**

O peso dos recém-nascidos variou entre um mínimo de 1897g e um máximo de 4195g, média de 3151g e desvio padrão de 428g, 12 recém-nascidos apresentavam baixo peso (< 2500g) (5,9%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na média do peso dos bebés à nascença entre os 3 grupos com diferentes estados vacinais (0 doses, 1 dose e 2 doses) ($p > 0,05$) (tabela 6).

Não havia registo de situações patológicas relevantes dos recém-nascidos, houve apenas registo de duas malformações congénitas *minor* (angiomas).

No que diz respeito ao sexo dos recém-nascidos, 103 indivíduos (50%) são do sexo masculino e 103 indivíduos são do sexo feminino (50%). Analisando a distribuição do sexo pelos 3 grupos em estudo com os 3 diferentes estados vacinais, verificamos que as 54 mães com 0 dose de vacina antissarampo, tiveram mais rapazes (30 bebés, 56,60%) que raparigas (24 bebés, 45,52%), ocorrendo o mesmo cenário nas 62 mães

vacinadas com uma dose de vacina antissarampo, as quais tiveram 36 rapazes (58,06%) e 26 meninas (41,93%). Já os recém-nascidos das 90 mães vacinados com duas doses de vacina antissarampo a realidade é inversa, a maioria dos bebés (53, 59,55%) são raparigas e 37 bebés são rapazes (41,11%), no entanto, as diferenças do estado vacinal das mães relativas ao sexo do bebé não são estatisticamente significativas entre os 3 diferentes grupos estudados ($p = 0,054$) (tabela 6).

Tabela 6 - Caracterização das variáveis relacionadas com o recém-nascido: peso à nascença, condição de saúde e sexo, por estado vacinal da mãe

Variáveis	Categorias	Nº de doses de vacina antissarampo			p^*	Total
		0	1	2		
Peso bebé	Baixo peso (> 2500g)	1	2	9	0,088	12
	Peso normal (≥ 2500 g)	53	60	81		189
<i>n</i>		54	62	90		206
Sexo do bebé	Feminino	24	26	53	0,054	103
	Masculino	30	36	37		103
Total		54	62	90		206

* χ^2 ; #* Não estão garantidas todas as condições de aplicabilidade do teste de qui quadrado

1.4.3 - História obstétrica da parturiente: paridade, idade gestacional, tipo de parto por estado vacinal da mãe

A tabela 7 apresenta a história obstétrica das 202 mães dos recém-nascidos, de quem obtivemos dados. Relativamente às restantes 4 não foi possível obter esses dados pela consulta do processo clínico.

A maioria das mulheres (112/202, 55,4%) incluídas neste estudo foi mãe pela primeira vez, as restantes 90 mulheres já foram mães mais que uma vez (44,6%)

A paridade varia significativamente em função do número de doses de vacina recebidas pelas mulheres ($p = 0,001$) (tabela 7). Há mais primíparas entre as mulheres que receberam duas doses e mais mulheres com mais de 3 partos entre aquelas que não tinham recebido qualquer dose de vacina, os referidos níveis de paridade entre as que receberam só uma dose são intermédios (tabela 7).

A idade gestacional variou entre um mínimo de 34 semanas e um máximo de 42 semanas de gestação, a média foi de 38,9 semanas e o desvio padrão de 1,44 semanas de

gestação. A maioria dos nascimentos (193 nascidos, 95,6%) ocorreu entre as 37 e as 42 semanas de gestação (bebés de termo). Estes dados são bastantes homogêneos nos 3 grupos com diferentes estados vacinais da respetiva mãe, não evidenciando diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,355$) (tabela 7).

No que diz respeito ao tipo de parto, a larga maioria dos recém-nascidos tiveram partos normais por via vaginal (188 bebés, 93,1%), 9 bebés nasceram com a ajuda de ventosa (4,45%) e 5 bebés nasceram com recurso a cirurgia (cesariana) (2,5%). O tipo de parto também apresentou uma distribuição uniforme nos 3 estados vacinais, onde a percentagem de partos normais variou entre os 91% e os 95% por grupo, não sendo as diferenças estatisticamente significativas entre eles ($p = 0,116$) (tabela 7).

Tabela 7 - História obstétrica da parturiente: gestação, paridade e idade gestacional, tipo de parto por estado vacinal da mãe

Variáveis	Categorias	Nº de doses de vacina antissarampo			p^*	Total
		0	1	2		
Paridade	Para 1	19	31	62	0,001	112
	Para 2	22	24	24		
	≥ Para 3	12	5	3		
	Total	53	60	89		202
Idade gestacional	Pré-termo	4	1	4	0,355	9
	Termo	49	59	85		
	Total	53	60	89		202
Tipo de parto	Normal	50	57	81	0,116*	188
	Ventosa	2	0	7		
	Cesariana	1	3	1		
	Total	53	60	89		202

* χ^2 – Não estão presentes todas as condições de aplicabilidade do teste de qui quadrado

1.4.4 - Saúde da mãe nos 3 grupos, por estado vacinal

As mulheres que constituíram esta amostra de parturientes eram, na sua larga maioria, mulheres saudáveis (188/202 mulheres, 93,1%). No entanto, existem 12 mulheres com uma doença conhecida. Essas doenças distribuíram-se da seguinte forma: 7 mulheres apresentaram diabetes gestacional (2,5%), 3 mulheres apresentaram hipertensão arterial (HTA) (1,5%) e 2 mulheres apresentaram diabetes e HTA

gestacional (0,90%). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos estudados ($p = 0,204$), nem foram identificadas outras doenças.

1.4.5 - Tempo decorrido entre a 1ª e 2ª dose de vacina contra o sarampo e tempo decorrido desde da última dose, por estado vacinal da mãe

Na análise da tabela 8 verifica-se que as mães vacinadas com duas doses de vacina contra o sarampo foram vacinadas, em média, há menos tempo que aquelas receberam apenas uma dose de vacina.

Tabela 8 - Caracterização do tempo decorrido entre a 1ª e a 2ª administração de vacina contra o sarampo e do tempo decorrido desde a última dose, nos 3 grupos estudados (0 doses; 1 dose; 2 doses)

Variáveis	Medidas	Nº de doses de vacina antissarampo		p^*	Total da amostra
		1	2		
Tempo entre 1ª e 2ª dose de vacina (em anos)	Min.		4		4
	Max.		14		14
	Mediana		10		
	Média		8,89		8,89
	Desvio padrão		2,02		2,02
	IC 95% para a média s		8,47-9,32		8,47-9,32
	<i>n</i>		90		152
Tempo decorrido desde a última vacina (em anos)	Min.	2,00	7,00		2
	Max.	39,00	26,00		39
	Mediana	12	16		
	Média	26,65	15,90	0,001	20,11
	Desvio padrão	8,23	4,17		7,91
	IC 95% para a média s	24,6-28,7	15,01-16,8		
	<i>n</i>	62	90		90

* *t Student*

1.5 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG

A CG de ATS IgG variou nos 206 recém-nascidos entre um valor mínimo de 75 mUI/ml (valor definido artificialmente e anteriormente justificado) e um valor máximo de 16218 mUI/ml, com uma concentração geométrica média (CGM) de 1019 mUI/ml. Em 13,6% dos soros dos recém-nascidos a CG de ATS IgG foi < 150 mUI/ml, ou seja “negativa”.

1.6 - VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG NOS RECÉM NASCIDOS

Neste ponto será feita a análise inferencial, tendo em consideração os efeitos das diferentes variáveis independentes na variável dependente “imunidade contra o sarampo”, como variável quantitativa contínua, em todos os 206 recém-nascidos.

1.6.1 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG no sangue do cordão umbilical do recém-nascido, por estado vacinal da mãe

O estado vacinal da mãe é a principal variável independente em estudo pois uma das hipóteses a testar é a associação entre estado vacinal da mãe e o nível de ATS IgG dos filhos recém-nascidos.

A distribuição da CG de ATS IgG nos recém-nascidos, em função do estado vacinal das mães (vacinadas ou não), está detalhadamente descrita na tabela 9 e no gráfico 1.

Tabela 9 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG por estado vacinal da mãe

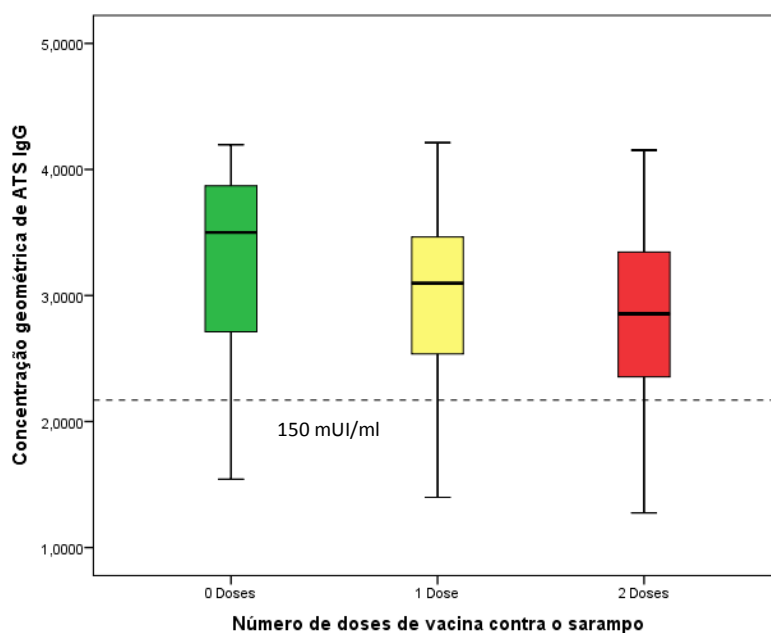
Variáveis	Medidas	Nº de doses de vacina antissarampo			Total	p*
		0	1	2		
Concentração de ATS IgG (mUI/ml)	Min.	75	75	75	75	
	Máx.	14125	16218	1425	16218	
	Mediana	3162	1009	716	1198	0,001
	Média	1906	1014	667	1019	
	IC 95%	1194-2857	699-1472	481-923	793-1226	

*ANOVA

É evidente, da observação da tabela 9 e do gráfico 1, que os filhos de mães não vacinadas têm os níveis de anticorpos mais elevados e os filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina têm os níveis mais baixos, enquanto o grupo vacinado com uma

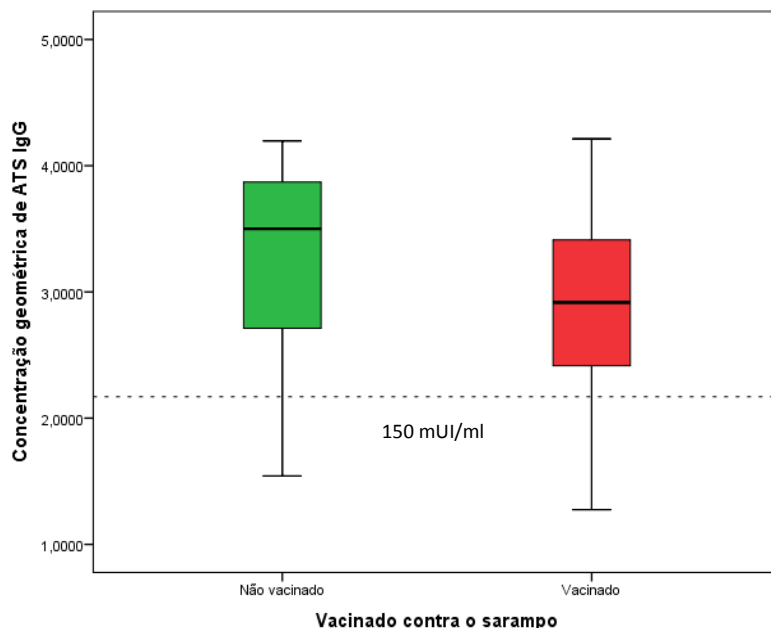
dose apresenta valores intermédios. A ANOVA mostra que há diferenças significativas entre os 3 grupos ($p = 0,001$). A análise de comparação múltipla de *Tukey* mostra que essas diferenças se encontram entre o grupo não vacinado (0 doses) e o grupo vacinado com duas doses ($p = 0,001$), não existindo diferenças entre o grupo não vacinado (0 doses) e o que recebeu uma única dose (1 dose) ($p = 0,077$), nem entre o grupo que recebeu uma dose e o grupo que recebeu duas doses de vacina contra o sarampo ($p = 0,220$).

Gráfico 1 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, no sangue do cordão umbilical, por estado vacinal da mãe ($n=206$)



Face aos resultados descritos no último parágrafo foi feito um teste de *t*, agregando os dois grupos de “vacinadas” numa única categoria, comparando-a com o grupo “não-vacinado”. A diferença da CGM é significativa ($p < 0,001$), sendo a CGM de ATS IgG maior no grupo não vacinado (0 doses) por comparação com grupo vacinado (1 ou 2 doses) (gráfico 2).

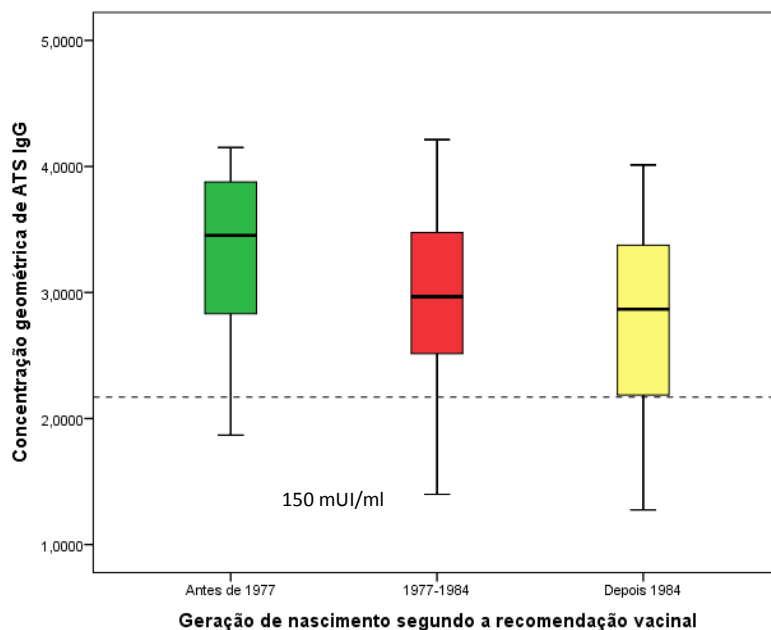
Gráfico 2 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas (0 doses) e recém-nascidos filhos de mães vacinadas (1 ou 2 doses) ($n=206$)



1.6.2 - Variação da concentração de ATS IgG no sangue do cordão umbilical do recém-nascido, por geração de nascimento da mãe (“geração vacinal”)

A análise paramétrica revela diferenças estatisticamente significativas na CGM de ATS IgG entre a geração nascida antes de 1977 e a geração nascida entre 1977-1984 ($p = 0,015$) e entre a geração nascida antes de 1977 e a geração nascida depois de 1984 ($p = 0,001$), mas não revela diferenças estatisticamente significativas na CGM de ATS IgG entre a geração nascida entre 1977-1984 e a geração nascida depois de 1984 ($p = 0,147$) (gráfico 3).

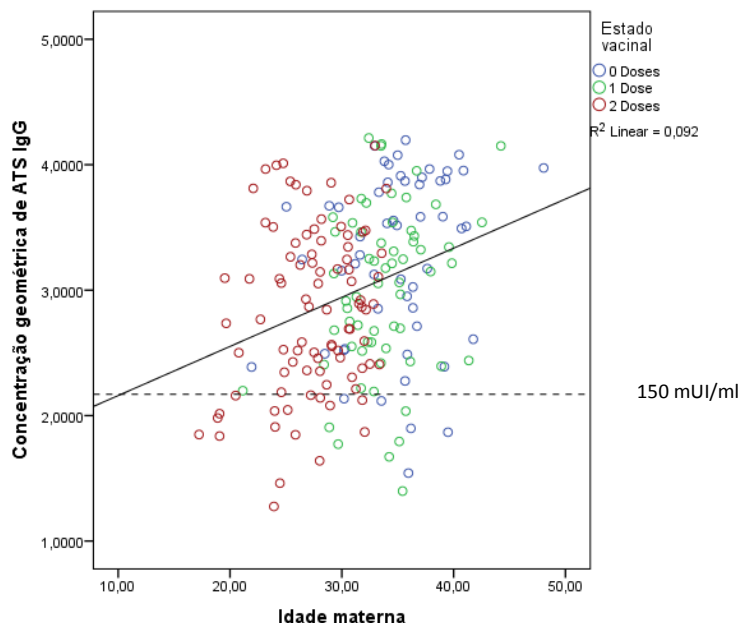
Gráfico 3 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, no sangue do cordão umbilical, por geração de nascimento, segundo a recomendação vacinal ($n=206$)



1.6.3 - Variação dos níveis de ATS IgG nos recém-nascidos em função da idade das mães

A CG de ATS IgG, no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos aumenta com a idade materna ($p = 0,001$), como podemos ver da leitura do gráfico 4 que se segue, que reproduz a reta de regressão entre as duas variáveis e o limiar de 150 mUI/ml, sendo esse aumento explicado em 9,2% à custa da idade ($r^2 = 0,092$).

Gráfico 4 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos 3 grupos de recém-nascidos filhos de mães com um dos 3 estados vacinais possíveis (0 doses, 1 dose e 2 doses), com a idade materna em anos



1.6.4 - Variação dos níveis de ATS IgG nos recém-nascidos em função das restantes variáveis independentes

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre a CG de ATS IgG nos soros do cordão umbilical dos 206 recém-nascidos estudados e o tempo decorrido desde da última vacinação ($p = 0,249$), o nível de escolaridade da mãe ($p = 0,360$), a paridade ($p = 0,905$), a idade gestacional ($p = 0,940$), o sexo do recém-nascido ($p = 0,772$) e o peso do recém-nascido à nascença ($p = 0,926$).

1.7 - VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO GEOMÉTRICA DE ATS IgG NOS DIFERENTES GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS

Na sequência da análise, atrás descrita, e principalmente, pelo significado biológico das variáveis “estado vacinal” e “idade materna” para as hipóteses em estudo, prosseguiu-se a análise com recurso a modelos de regressão linear simples e multivariada, utilizando os dados separadamente pelos diferentes grupos de recém-nascidos, filhos de mulheres não vacinadas (0 doses), mulheres vacinadas (1 e 2 doses), mulheres vacinadas com uma dose e mulheres vacinadas com duas doses de vacina antissarampo, onde foram estudados os efeitos das diferentes variáveis independentes na CGM de ATS IgG dos recém-nascidos.

1.7.1 - Variação das concentrações de ATS IgG entre os filhos das mulheres não vacinadas em função das diferentes variáveis independentes

Nenhuma das potenciais variáveis independentes (idade materna, peso ao nascer e idade gestacional) está significativamente associada à CG de ATS IgG, nos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas (0 doses), seja no modelo simples ou no modelo final de regressão linear (tabela 10).

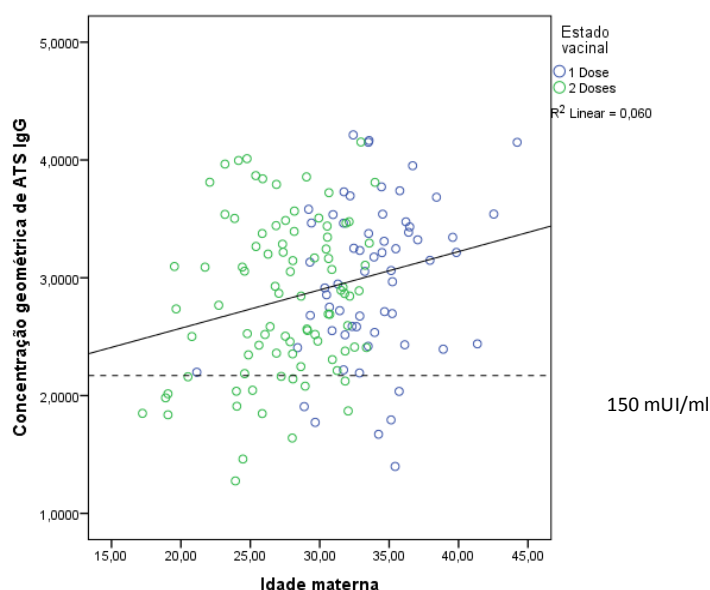
Tabela 10 - Análise de regressão linear que avalia a associação entre variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros dos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas

Variáveis	Grupo 0 doses (n = 54)
	Modelo simples (p)
Idade materna	0,138
Peso do bebé ao nascer	0,849
Idade gestacional	0,931

1.7.2 - Variação das concentrações de ATS IgG entre os filhos das mulheres vacinadas contra o sarampo (1 e 2 doses de vacina) em função das diferentes variáveis independentes

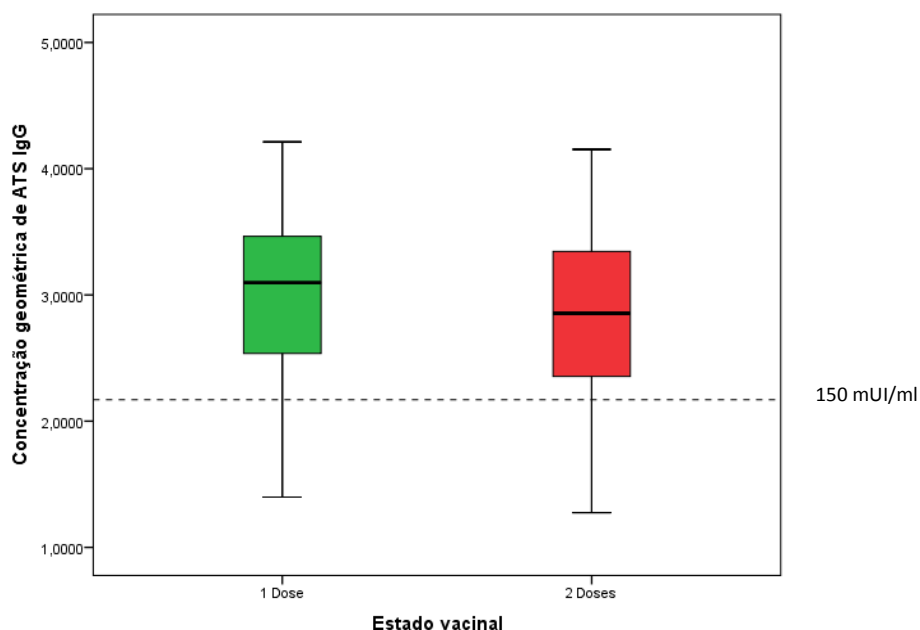
A CG de ATS IgG no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas (1 doses e 2 doses de vacina antissarampo) aumentou 6% com o aumento da idade materna ($r^2 = 0,06$; $p = 0,002$), como se pode avaliar pela leitura do gráfico 5, que reproduz a reta de regressão entre a CG de ATS IgG e a idade, assim como o limiar de proteção contra o sarampo ($\log(150 \text{ mUI/ml}) = 2,17$).

Gráfico 5 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas (1 e 2 doses), com a idade materna em anos (n=152)



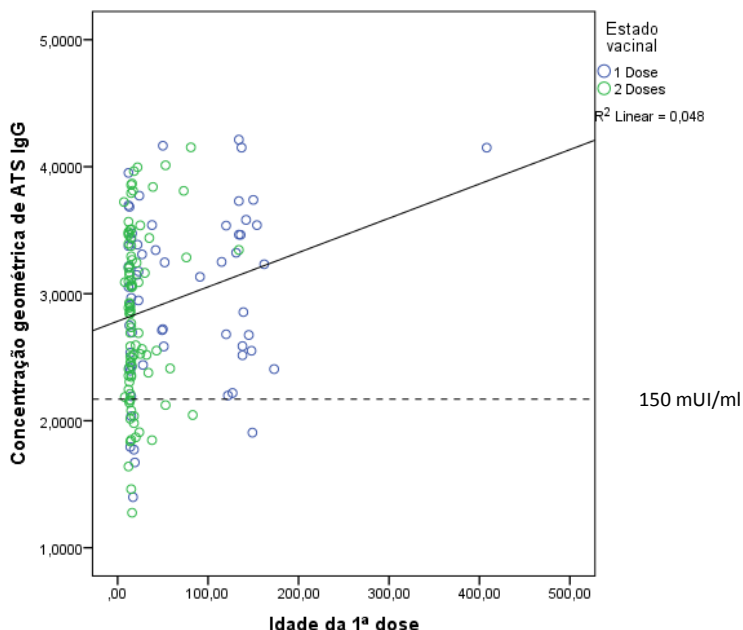
A CG de ATS IgG no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos, filhos de mães vacinadas com uma ou duas doses de vacina antissarampo, diminui com o número de doses de vacina recebidas, mas essa diminuição não foi estatisticamente significativa ($p = 0,131$) (gráfico 6).

Gráfico 6 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas contra o sarampo($n=152$)



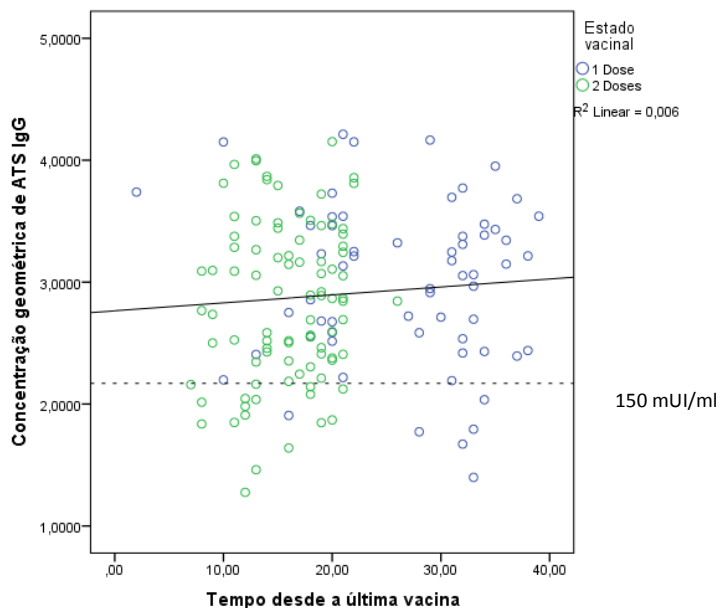
O aumento da idade da primeira toma esteve associado significativamente ao aumento da CG de ATS IgG no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas, com uma ou duas doses de vacina ($p = 0,024$), ainda que de forma relativamente fraca 4,8% ($r^2 = 0,048$) (gráfico 7). À medida que a idade da primeira toma aumenta, a CG de ATS IgG também aumenta. Nos recém-nascidos filhos de mães que foram vacinadas depois do segundo ano de vida, apenas 3 (1,9%) apresentaram níveis de proteção abaixo de limiar de proteção.

Gráfico 7 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma ou duas doses de vacina antissarampo, com a idade da toma da primeira dose de vacina antissarampo em meses ($n=152$)



No modelo de regressão linear simples o tempo decorrido desde a última vacinação da mãe esteve associado significativamente com o aumento da CG de ATS IgG, no sangue do cordão umbilical dos filhos recém-nascidos ($p = 0,001$). À medida que o tempo decorrido desde a última vacina aumenta, a CG de ATS IgG também aumenta ($r^2 = 0,006$). O gráfico 8 reproduz a reta de regressão dessa relação, assim como a reta do limiar de proteção contra a doença ($\log(150 \text{ mUI/ml}) = 2,17$).

Gráfico 8 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma e duas doses de vacina antissarampo, com o tempo decorrido desde da última vacina recebida pela mãe, em anos ($n=152$)



O modelo final de análise de regressão linear multivariada inclui apenas a idade materna associada significativamente aos níveis de ATS IgG no sangue do cordão umbilical destes recém-nascidos ($p = 0,009$). À medida que aumenta a idade das mães aumenta a concentração CG de ATS IgG nos soros deste grupo de recém-nascidos, explicando a idade materna 7% dessa variabilidade ($r^2 = 0,070$) (tabela 11).

O tempo decorrido desde a última vacinação foi colinear com a idade materna. O modelo seleciona de entre as duas variáveis aquela que teve maior poder discriminatório, note-se que as associações observadas na análise univariada não aparecem no modelo final.

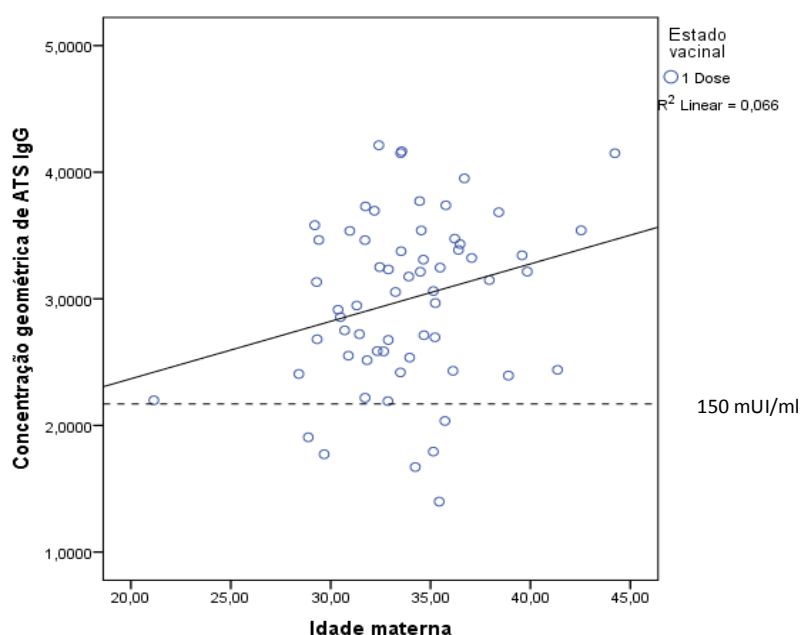
Tabela 11 - Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma e duas doses de vacina antissarampo

Variáveis	Grupo 1 dose ($n = 62$) + Grupo 2 doses ($n = 90$)	
	Modelo simples (p)	Modelo multivariável (p)
Idade	0,002	0,009
Estado vacinal	0,004	-
Idade da 1ª toma	0,024	-
Idade da 2ª toma	0,305	-
Tempo entre as 2 doses de vacina	0,560	-
Tempo desde última vacina	0,001	-
Peso do bebé	0,986	-
Idade gestacional	0,157	-
r^2		0,070

1.7.3 - Variação dos níveis de ATS IgG considerando apenas o grupo das mães vacinadas com uma dose de vacina, em função das diferentes variáveis independentes

Também no grupo de recém-nascidos filhos de mães vacinadas com apenas uma dose de vacina antissarampo o modelo de regressão linear simples revela que a CG de ATS IgG no sangue do cordão umbilical ($p = 0,032$) aumenta com a idade materna ($r^2 = 0,066$) (gráfico 9).

Gráfico 9 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma dose de vacina antissarampo, com a idade materna ($n=62$)



Nos modelos de regressão linear simples nenhuma outra variável era preditiva da CG de ATS IgG no sangue do cordão umbilical (tabela 12).

O modelo final de análise de regressão linear multivariada inclui, apenas, a idade materna associada significativamente aos níveis de ATS IgG no sangue do cordão umbilical destes recém-nascidos ($p = 0,002$) como variável associada com o aumento do logaritmo da concentração de ATS IgG no sangue do cordão umbilical, destes recém-nascidos. Quanto maior for a idade materna, maior é a concentração de ATS IgG, sendo a idade responsável por 15,2% dessa variabilidade ($r^2 = 0,152$) (tabela 12).

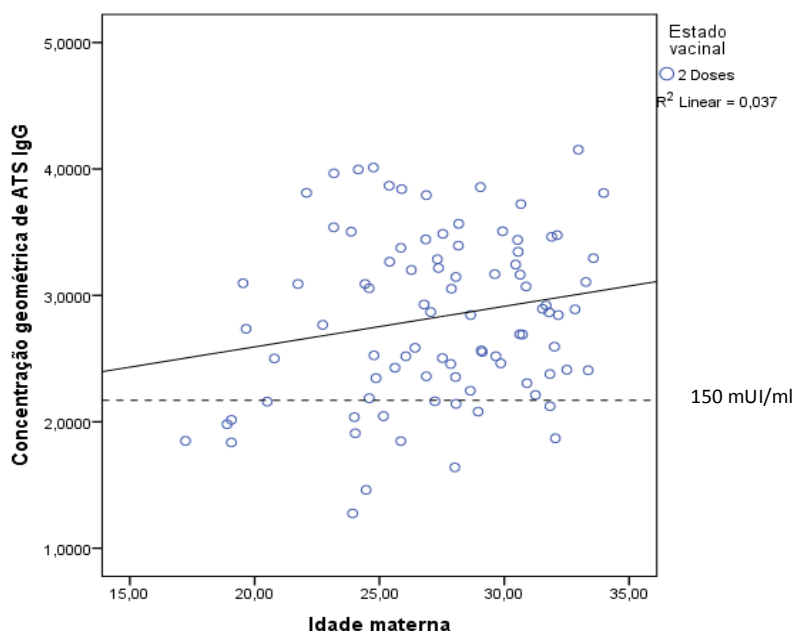
Tabela 12 - Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG em mUI/ml, nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma dose de vacina antissarampo

Variáveis	Grupo 1 dose (n = 62)	
	Modelo simples (p)	Modelo multivariável (p)
Idade materna	0,032	0,002
Idade da 1ª toma	0,202	-
Tempo desde da última vacina	0,502	-
Peso do bebé	0,465	-
Idade gestacional	0,345	-
r^2	-	0,152

1.7.4 - Variação dos níveis de ATS IgG considerando apenas o grupo das mães vacinadas com duas doses de vacina, em função das diferentes variáveis independentes

Este é o grupo com mães mais jovens (média de 26,87 anos de idade). Ainda assim, a CG de ATS IgG, nos recém-nascidos aumentou com a idade materna ($p = 0,001$), variável que explica apenas 3,7% da variabilidade da CG ($r^2 = 0,037$) (gráfico 10).

Gráfico 10 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo, com a idade materna (n=90)



Nos modelos de regressão linear simples nenhuma outra variável era preditiva da CG de ATS IgG no sangue do cordão umbilical (tabela 13).

O modelo final de análise de regressão linear multivariada inclui apenas a idade materna, associada significativamente aos níveis de ATS IgG no sangue do cordão

umbilical destes recém-nascidos ($p = 0,045$) como variável associada com o aumento do logaritmo da concentração de ATS IgG no sangue do cordão umbilical, destes recém-nascidos. Quanto maior for idade materna, maior é a concentração de ATS IgG, sendo a idade responsável por 3,7% dessa variabilidade ($r^2 = 0,037$) (tabela 13).

O tempo desde a última vacina é colinear com idade materna e o tempo entre VASPR I e VASPR II é colinear da idade da 2ª toma, sendo que o modelo seleciona aquelas que tiveram maior poder discriminatório.

Tabela 13 - Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros vacinais dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo

Variáveis	Grupo 2 doses ($n = 90$)	
	Modelo simples (p)	Modelo multivariável (p)
Idade	0,001	0,045
Idade da 1ª toma	0,209	-
Idade 2ª toma	0,305	-
Tempo entre VASPR I E VASPR II	0,834	-
Tempo desde última vacina	0,232	-
Peso do bebé	0,760	-
Idade gestacional	0,353	-
r^2		0,037

1.8 - RISCO SERONEGATIVIDADE ATS IgG NOS RECÉM-NASCIDOS

Neste ponto faremos a análise inferencial tendo em consideração os efeitos das diferentes variáveis independentes na variável dependente “imunidade contra o sarampo”, como variável categórica transformada com os valores “positivo” e “negativo” baseados no *cut-off* de 150 mUI/ml (Davidkin, 2008; Plans *et al*, 2010; Poethko-Müller *et al*, 2012).

1.8.1 - Seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos por estado vacinal e geração de nascimento da mãe

A distribuição dos níveis de seronegatividade dos recém-nascidos filhos de mães com um dos três possíveis estados vacinais (0 doses, 1 dose, 2 doses) contra o sarampo estão detalhadamente descritos tabela 14 e 15. A seronegatividade foi definida a partir da concentração de ATS < 150 mUI/ml. A percentagem total de seronegatividade nos 3 grupos foi de 13,6% no total da amostra.

O teste de independência de qui quadrado (χ^2) não revela diferenças estatisticamente significativas, no risco de seronegatividade ATS IgG, entre os recém-nascidos filhos de mães com um dos três possíveis estados vacinais (0 doses, 1 dose, 2 doses) contra o sarampo ($p=0,177$) (tabela 14).

Tabela 14 - Seronegatividade ATS dos recém-nascidos por estado vacinal da mãe

Variável	Classificação	Nº de doses de vacina antissarampo			Total	p
		0	1	2		
Classificação de ATS IgG Cut-off 150 mUI/ml	Negativo	5 (9,3%)	6 (9,7%)	17 (18,9%)	28 (13,6%)	0,177*
	Positivo	49 (90,7%)	56 (90,3%)	73 (81,1%)	178 (86,4%)	
Total		54 (100%)	62 (100%)	90 (100%)	206 (100,0%)	

No entanto, se o risco de seronegatividade ATS IgG for estudado por geração de nascimento da mãe, o teste de independência de χ^2 já revela a existência de diferenças estatisticamente significativas no risco de seronegatividade ATS IgG entre os recém-nascidos filhos de mães pertencentes às 3 gerações sujeitas vacinais, sendo maior nos recém-nascidos filhos de mães pertencentes às gerações mais novas ($p = 0,025$) (tabela 15).

Tabela 15 - Seronegatividade ATS dos recém-nascidos por geração de nascimento da mãe

Variável	Classificação	Geração de nascimento segundo a recomendação vacinal			Total	p*
		Antes de 1977	1977- 1984	Depois 1984		
Classificação de ATS IgG Cut-off 150 mUI/ml	Negativo	2 6%	14 11,6%	12 24,5%	28 (13,6%)	0,025
	Positivo	34 94%	107 88,4%	37 75,5%	178 (86,4%)	
Total		36 100%	121 100%	49 100%	206 (100,0%)	

* χ^2 de heterogeneidade; χ^2 de tendência ($p = 0,014$).

1.8.2 - Variação dos níveis de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos em função das restantes variáveis independentes

Não foi observada uma associação estatisticamente significativa entre o risco de seronegatividade ATS IgG e as seguintes variáveis: tempo decorrido desde a última

vacinação ($p = 0,118$), nível de escolaridade da mãe ($p = 0,530$); paridade ($p = 0,750$) sexo do recém-nascido ($p = 0,417$). Mas encontramos uma associação estatisticamente significativa entre o risco de seronegatividade ATS IgG e o baixo peso à nascença ($\leq 2500\text{g}$) ($p = 0,038$) e entre risco de seronegatividade ATS IgG e a prematuridade (≤ 37 semanas) ($p = 0,040$). Esta associação será estudada com mais pormenor mais adiante, nas análises estratificadas. A correlação existente entre a idade gestacional e o peso à nascença foi de 45,7% ($r = 0,457$; $p = 0,002$).

1.9 - RISCO DE SERONEGATIVIDADE ATS IgG NOS DIFERENTES GRUPOS DE RECÉM-NASCIDOS

Apesar dos resultados atrás descritos, devido ao significado biológico da variável “estado vacinal” e da associação deste à “idade materna” para as hipóteses em estudo, prosseguimos com a análise de regressão logística multivariada, estratificada pelos diferentes estados vacinais das mães: mulheres não vacinadas (0 doses) vacinadas (1 ou 2 doses), vacinadas apenas com uma dose e vacinadas com duas doses de vacina antissarampo.

As variáveis independentes “peso à nascença” e “idade gestacional” entram nos modelos de regressão logística categorizadas em duas categorias: “baixo peso”/ “peso normal” e “termo”/ “pré-termo”, respetivamente, por fazerem mais sentido para a análise.

1.9.1 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas

Entre o grupo dos recém-nascidos filhos de mulheres não vacinadas (0 doses) apenas existiram 5 soros negativos (9,2%) e o risco de seronegatividade não esteve associado significativamente a nenhuma variável independente ($p > 0,05$), nem no modelo simples de regressão logística nem na análise de regressão logística multivariada (tabela 16).

Tabela 16 - Risco de seronegatividade ATS IgG (*odds ratio*) nos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas contra o sarampo, em função das diferentes variáveis independentes

Variáveis	Grupos 0 doses (<i>n</i> = 54)			
	Modelo simples		Modelo multivariável	
	<i>OR</i> (<i>IC</i> 95%)	<i>p</i> value	<i>OR</i> (<i>IC</i> 95%)	<i>p</i> value
Idade	1 (0,827-1,24)	0,936		
Geração de nascimento				
Antes de 1977	0,87 (0,132-5,690)	0,882		
1977-1984	Referência			
Escolaridade da mãe				
3º Ciclo do ensino básico	2 (2,44-16,36)	0,518		
Ensino secundário completo	0,56 (0,047-6,66)	0,643		
Ensino superior	Referência			
Paridade				
1ª	0,000	0,998		
2ª	0,789 (0,113-5,528)	0,812		
≥3ª	Referência			
Gestação				
1ª	0,000	0,980		
2ª	1,09 (0,157-7,59)	0,930		
≥3ª	Referencia			
Idade gestacional				
Pré-termo	2,47(0,361-16,84)	0,355		
Termo	Referencia			
Sexo do bebé				
Feminino	0,86 (0,13-5,61)	0,872		
Masculino	Referencia			
Peso do bebé				
<2500g	0 (0,0)	0,999		
≥2500g	Referência			

1.9.2 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma ou duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes

No grupo dos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma ou duas doses de vacina antissarampo, o modelo de regressão logística simples revela que o risco de seronegatividade, no soro do cordão umbilical, diminui com o aumento da idade materna ($OR = 0,85$; $IC\ 95\%: 0,76 - 0,93$, $p = 0,001$) e a “geração de nascimento” a que as respetivas mães pertencem ($OR = 0,39$; $IC\ 95\%: 0,155 - 0,957$, $p = 0,040$) (tabela 17).

A seronegatividade neste grupo de recém-nascidos aumenta com a diminuição do peso à nascença ($OR = 4,03$; $IC\ 95\%: 1,068 - 15,24$; $p = 0,036$) (tabela 17).

Do ponto de vista estatístico não se encontrou associação entre as restantes variáveis e o risco de seronegatividade ATS IgG ($p > 0,05$) (tabela 17).

No modelo final de regressão logística multivariada a única variável que continua a ser discriminada como estando associada ao risco de seronegatividade, é a idade materna. Neste grupo (recém-nascidos filhos de mães vacinadas com uma ou duas doses de vacina antissarampo) o risco de seronegatividade ATS IgG diminui com o aumento da idade materna ($OR = 0,821$; $IC\ 95\%: 0,768 - 0,922$; $p = 0,005$) (tabela 17). A idade materna e tempo decorrido desde a última vacinação são colineares entre si, assim como a idade da segunda toma e a variável tempo entre as duas doses de vacina. O modelo final seleciona entre as variáveis que são colineares aquelas que tiveram maior poder discriminatório.

Tabela 17 - Risco de seronegatividade ATS IgG (*odds ratio*) nos recém-nascidos filhos de mães com uma e duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes

Variáveis	Grupo 1 dose (n = 62) + Grupo 2 doses (n = 90)			
	Modelo simples		Modelo multivariável	
	OR (IC 95%)	p value	OR (IC 95%)	p value
Idade materna	0,85 (0,761-0,932)	0,001	0,821(0,768-0,922)	0,005
Geração de nascimento				
Antes de 1977	-	-		
1977-1984	0,39 (0,155-0,957)	0,040		
Depois de 1984	Referência			
Escolaridade da mãe				
3º Ciclo do ensino básico	1,34 (0,41-4,42)	0,632		
Ensino secundário completo	0,814(0,24-2,72)	0,738		
Ensino superior	Referência			
Paridade				
1ª	1,28 (0,235-4,146)	0,999		
2ª	1,37 (0,30-8,331)	0,999		
≥3ª	Referência			
Idade gestacional				
Pré-termo	2,96 (0,97-8,75)	0,050		
Termo	Referência			
Sexo do bebé				
Feminino	1,44 (0,58-3,82)	0,433		
Masculino	Referência			
Peso do bebé				
<2500g	4,03 (1,068-15,24)	0,036		
≥2500g	Referência			
Estado vacinal				
2 Doses	2,7 (0,936-7,789)	0,066		
1 Dose	Referência			
Idade 1ª toma	0,99 (0,977-1,004)	0,157		
Tempo desde da última vacinação	0,95 (0,894-1,012)	0,112		

1.9.3 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com apenas uma dose de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis preditivas

No modelo de regressão logística simples deste grupo de recém-nascidos apenas a idade materna ($OR = 0,80$; $IC\ 95\%: 0,692 - 0,929$; $p = 0,003$) e o peso do bebé à nascença ($OR = 13,32$; $IC\ 95\%: 0,690 - 253,4$; $p = 0,042$) estiveram associados de forma estatisticamente significativa ao risco de seronegatividade ATG IgG. Sendo que o

risco de seronegatividade ATS IgG diminui com o aumento da idade e aumenta com a diminuição do peso do bebé à nascença (tabela 18).

Neste grupo de recém-nascidos o modelo final de regressão logística multivariada não discrimina nenhuma variável com peso estatístico significativo capaz de influenciar o risco de seronegatividade ATS IgG.

Tabela 18 - Risco de seronegatividade ATS IgG (*odds ratio*) nos recém-nascidos filhos de mães com uma dose de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes

Variáveis	Grupo 1 dose (n = 62)			
	Modelo simples		Modelo multivariável	
	OR (IC 95%)	p value	OR (IC 95%)	p value
Idade	0,80 (0,692-0,929)	0,003		
Geração de nascimento				
Antes de 1977	0,001 (0,01-0,01)	0,999		
1977-1984	Referência			
Escolaridade da mãe				
3º Ciclo do ensino básico	0,67 (0,228-1,99)	0,475		
Ensino secundário completo	0,12 (0,013-1,128)	0,064		
Ensino superior	Referência			
Paridade				
1ª	0,001(0,01-0,02)	0,999		
2ª	0,0001(0,01-0,02)	0,999		
≥3ª	Referência			
Idade gestacional				
Pré-termo	1,63 (0,161-16,15)	0,677		
Termo	Referência			
Sexo do bebé				
Feminino	1,873 (0,598-5,86)	0,281		
Masculino	Referência			
Peso do bebé				
<2500g	13,32 (0,69-253,4)	0,042		
≥2500g	Referência			
Idade 1ª toma	0,989 (0,97-1,008)	0,247		
Tempo desde da última vacinação	0,98 (0,935-1,184)	0,402		

1.9.4 - Risco de seronegatividade ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes

No grupo de recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo, o risco de seronegatividade ATS IgG no soro do cordão umbilical deste grupo esteve apenas associado à idade materna ($OR = 0,77$; $IC\ 95\%: 0,76 - 0,93$, $p = 0,005$) (tabela 19).

As restantes variáveis independentes não estiveram associadas do ponto de vista estatístico ao risco de seronegatividade, nos soros do cordão umbilical deste grupo de recém-nascidos ($p > 0,05$) (tabela 19).

No modelo final de regressão logística multivariada a idade materna continua a ser a única variável que está associada de forma estatisticamente significativa ao risco de seronegatividade no grupo de recém-nascidos filhos de mães vacinadas com duas doses de vacina, sendo que esse risco diminui com o aumento da idade materna ($OR = 0,77$; $IC\ 95\%: 0,640 - 0,920$; $p = 0,003$) (tabela 19). A variável “geração de nascimento” das mães é colinear da idade e o modelo selecionou a que teve maior poder discriminatório.

Tabela 19 - Risco de seronegatividade ATS IgG (odds ratio) nos recém-nascidos filhos de mães com duas doses de vacina antissarampo, em função das diferentes variáveis independentes

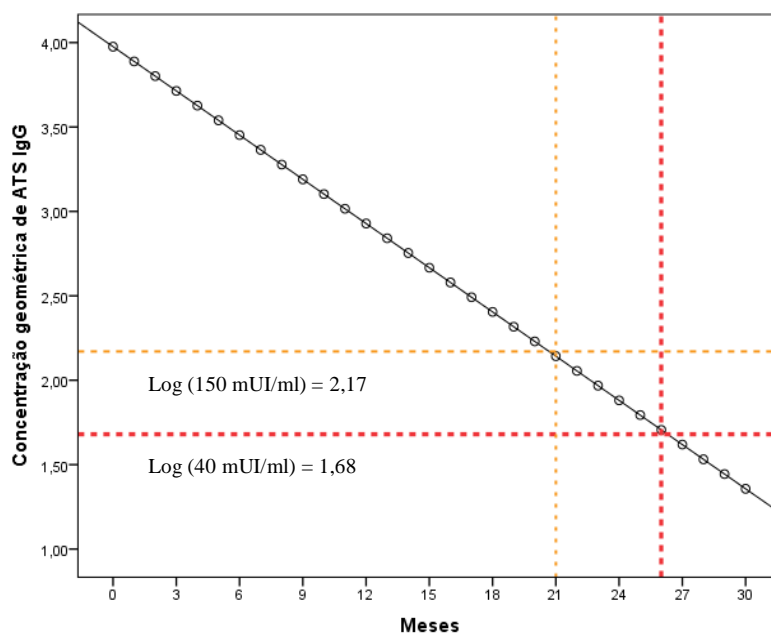
Variáveis	Grupo 2 doses (n = 90)			
	Modelo simples		Modelo multivariável	
	OR (IC 95%)	p value	OR (IC 95%)	p value
Idade	0,77 (0,76-0,93)	0,005	0,77 (0,64-0,920)	0,003
Geração de nascimento				
1977-1984	0,034 (0,110-1,07)	0,067		
Depois de 1984	Referência			
Escolaridade da mãe				
3 ° Ciclo do ensino básico	1 (0,41-4,42)	0,999		
Ensino secundário completo	0,814 (0,24-2,72)	0,738		
Ensino superior	Referência			
Paridade				
1 ^a	1 (0,80-,1,3)	0,999		
2 ^a	1 (0,53,3,321)	0,999		
≥3 ^a	Referência			
Idade gestacional				
Pré-termo	2,8 (0,807-9,84)	0,104		
Termo	Referência			
Sexo do bebé				
Feminino	1,87 (0,60-5,864)	0,281		
Masculino	Referência			
Peso do bebé				
<2500g	2,577 (0,57-11,60)	0,219		
≥2500g	Referência			
Idade 1ª toma	0,99 (0,978-1,029)	0,811		
Idade 2ª toma	0,825(0,649-1,05)	0,118		
Tempo entre as duas doses	0,82(0,637-1,045)	0,107		
Tempo desde da última vacinação	0,851(0,743-0,98)	0,340		

1.10 - MODELO TEÓRICO QUE PRETENDE ESTIMAR A IDADE ÓTIMA DA TOMA DA PRIMEIRA DOSE DE VACINA VASPR

Plans *et al* (2010) referem uma queda de ATS IgG maternos na ordem de 18,3 % por cada mês que passa (idade do bebé). Na nossa amostra, o valor de CG de ATS IgG correspondente ao percentil 95 foi de 9440 mUI/ml (CG = 3,97). Foi aplicada aquela taxa de decréscimo de anticorpos a este valor e construiu-se o gráfico 11 que mostra a variação hipotética do valor correspondente ao percentil 95 em cada idade do bebé. Ou seja, para uma determinada idade, 95% dos indivíduos terão CG abaixo do registado no gráfico. Tendo em conta alguns autores, a idade ideal para administrar a primeira dose de vacina contra o sarampo seria aquela em que 95% ou mais bebés tivesse menos de 40

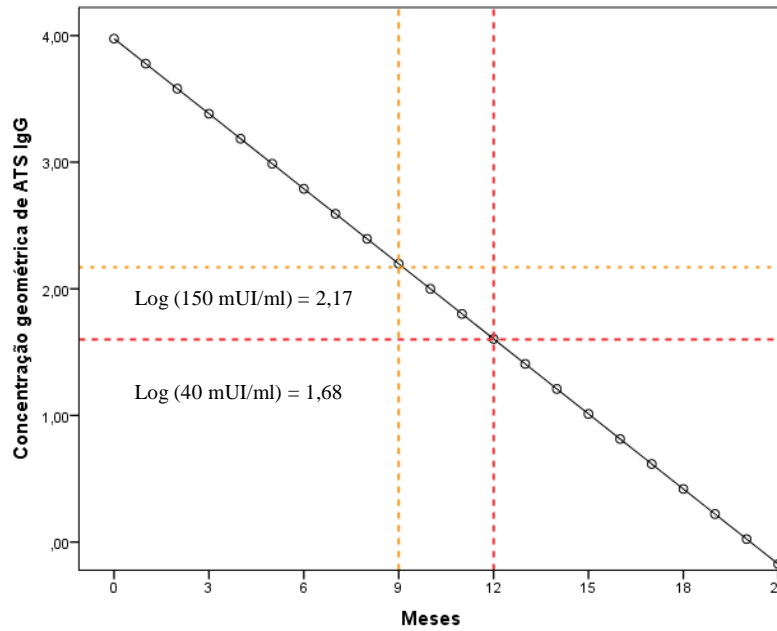
mUI/ml de ATS IgG (CG = 1,68), valor abaixo do qual os anticorpos maternos já não interferem com os anticorpos vacinais (Gonçalves, 1996; Cáceres *et al*, 2008, Uzacarin *et al*, 2011). O modelo hipotético aqui apresentado estima que essa situação só ocorreria um pouco antes dos 27 meses de idade.

Gráfico 11 - Curva de decréscimo dos ATS IgG, em log de mUI/ml, a partir do valor do percentil 95 da concentração geométrica de ATS IgG, nos recém-nascidos filhos de mulheres vacinadas, tendo por base um percentagem de queda de 18,3 % a cada mês



Se se tiver em consideração a recomendação da administração da primeira dose de VASPR em Portugal aos 12 meses de idade e os dados aqui presentes, pode-se estimar a hipotética percentagem de queda do ATS IgG por cada mês que passa depois do nascimento, para que ao final de 12 meses, 95 % dos bebés tenham níveis inferiores a 40 mUI/ml (CG = 1,68) (valor a partir do qual os anticorpos maternos já não interferem com os anticorpos vacinais). Estes cálculos estão representados no gráfico 12, que estima uma percentagem de queda dos ATS IgG, na ordem dos 36,3% a cada mês que passa depois do nascimento, valor bastante superior aos 18,5% referido por Plans *et al* (2010) (gráfico 12).

Gráfico 12 - Curva de decréscimo dos ATS IgG, em log de mUI/ml, a partir do valor do percentil 95 da concentração geométrica de ATS IgG, nos recém-nascidos filhos de mulheres vacinadas, tendo por base uma percentagem de queda de 36,3 % a cada mês



**CAPÍTULO VII - RESULTADOS DO ESTUDO DOS
ADOLESCENTES E JOVENS, IDADE DA TOMA DA VASPR II**

1 - ORGANIZAÇÃO GERAL DO CAPÍTULO DE RESULTADOS

Este capítulo de resultados inicia-se com uma breve caracterização da população de onde a amostra é retirada, seguida da descrição detalhada das principais variáveis independentes: coortes de nascimento selecionadas e idades da toma da VASPR, seguida da caracterização das restantes variáveis independentes. É descrita a distribuição das variáveis dependentes (concentração de ATS IgG e estado imunitário positivo ou negativo) sendo mostrados os resultados da análise inferencial, univariada e multivariada.

1.1 - CARACTERIZAÇÃO GERAL DA POPULAÇÃO

Neste grupo de estudo as amostras foram recolhidas de duas populações: adolescentes com idade compreendidas entre os 10 e os 13 anos de idade, pertencentes ao concelho do Sabugal e jovens com idades compreendidas entre os 18 e os 23 anos de idade, estudantes das 5 licenciaturas da ESSLei/IPL.

No primeiro caso, a amostra foi retirada de 131 adolescentes, que representam todos os nascidos entre 2001-2003 dos ficheiros do centro de saúde do Sabugal, onde a taxa de cobertura vacinal contra o sarampo, para as duas doses foi de 100%, nas coortes estudadas (Portugal, 2013c). Estes 131 adolescentes foram convocados através de carta postal e 50 deles (38,2%) dirigiram-se ao centro de saúde para atualizar a sua situação vacinal e participar no estudo. Dos 50 adolescentes que se deslocaram ao centro de saúde, 45 (90%) consentiram participar no estudo através da assinatura do consentimento informado pelos seus pais. No entanto, a todos os 50 foram administradas as vacinas em falta, de acordo com o PNV. Neste grupo não foi possível atingir o tamanho da amostra esperado devido à dificuldade em obter o cumprimento dos critérios de inclusão em número suficiente para participar no mesmo.

No caso dos jovens, a amostra foi colhida de entre 312 indivíduos nascidos entre 1990-93 e 1994-95, que frequentam as 5 licenciaturas da ESSLei/IPL. Grande parte destes alunos pertence ao ACES Pinhal Litoral, onde a taxa de cobertura vacinal contra o sarampo, para as duas doses de vacina, foi superior a 95% nas coortes estudadas (Portugal, 2013c). Neste grupo, 159 jovens (50,9%) acederam favoravelmente a participar no estudo.

1.1.1 - Resultado da recolha da informação vacinal

A informação vacinal foi recolhida dos documentos vacinais BIS e FIV. Em 75 participantes obtiveram-se os seus dados vacinais através da consulta só do BIS, em 33 a partir da consulta só da FIV e em 82 a partir dos dois documentos BIS + FIV. Em catorze participantes não obtivemos nenhum documento e por isso foram excluídos da análise (tabela 20).

Nos 82 participantes de quem se obtiveram os dados a partir dos dois documentos, em apenas um a informação vacinal registada no BIS não coincidia com a informação vacinal registada na FIV, devendo-se essa diferença a um erro de registo da data da VASPR II.

Tabela 20 - Resultado da recolha da informação vacinal nos 3 grupos de adolescentes e jovens estudados

Variável		Grupos inicialmente selecionados			Total
		Nascidos em 1990-1993	Nascidos em 1994-1995	Nascidos em 2001-2003	
Origem da informação vacinal	Só BIS	51	24	0	75
	Só FIV	19	14	0	33
	FIV+ BIS	10	27	45	82
	Nem BIS, nem FIV	10	4	0	14
Total		90	69	45	204

1.2 - CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO VACINAL E ESQUEMAS VACINAIS SEGUIDOS PARA A VASPR II, PELAS 3 COORTES SELECIONADAS

A distribuição dos grupos de indivíduos selecionados, por esquema vacinal (idades das 1ª e 2ª doses), está detalhadamente descrita na tabela 21 e no gráfico 13, que passamos a comentar.

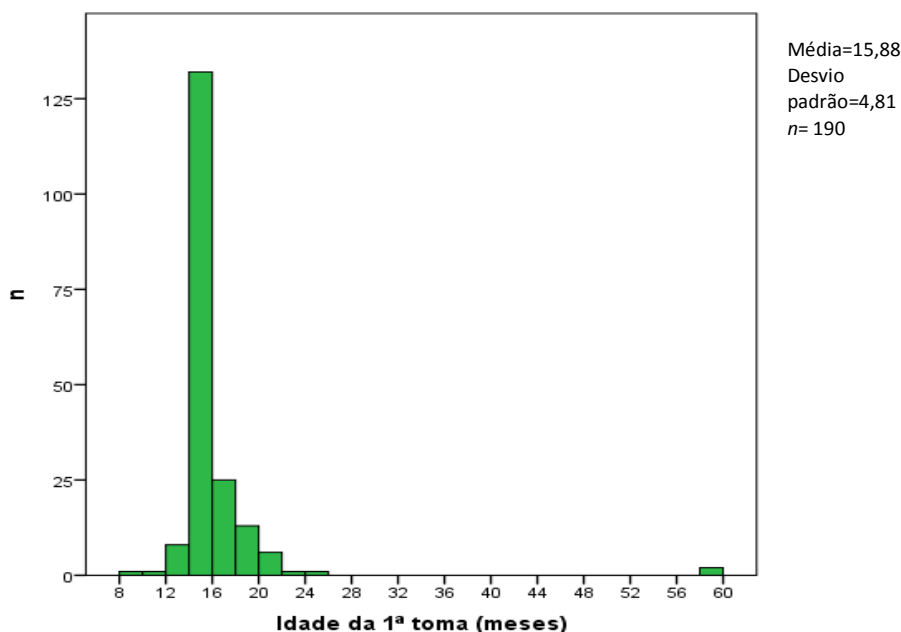
1.2.1 - Idade da VASPR I e da VASPR II

Do total dos 190 indivíduos de quem foi possível obter história vacinal 80 pertencem à coorte de nascidos entre 1990-93, 64 pertencem à coorte de nascidos entre 1994-95 e 45 pertencem à coorte de nascidos entre 2001-03.

Dois indivíduos receberam a VASPR I antes de completarem 12 meses de idade e, por isso, não foram considerados nas posteriores análises. Três participantes receberam a VASPR I após completarem 24 meses de idade: um foi vacinado aos 25

meses (coorte de nascidos em 2001-2003) e ainda foi incluído na restante análise, enquanto os outros dois foram vacinados aos 59 meses e, por esse motivo, não foram considerados nas análises posteriores, por ser uma idade muito atípica para realizar a VASPR I; logo, a partir deste ponto ficamos apenas com 186 indivíduos para as análises seguintes (gráfico 13).

Gráfico 13 - Idade da toma da VASPR I



Os 186 participantes seleccionados para a análise receberam a primeira VASPR entre os 12 e os 25 meses de idade, mas 80,7% foram vacinados entre os 14 e os 16 meses completos de idade, ou seja, muito próximo da idade programaticamente recomendada (tabela 21).

Aos 80 indivíduos da coorte nascida entre 1990-93, a VASPR II era recomendada entre os 10 e os 13 anos e 81,5% (66/80) cumpriu essa recomendação (vacinados entre os 10,0 e os 12,7 anos de idade). Um grupo de 12 jovens foi vacinado entre os 8,49 e 9,97 anos, ou seja, numa idade intermédia entre as duas recomendações possíveis. Dois jovens receberam a segunda dose aos 5-6 anos de idade, ou seja, pela estratégia recomendada para a coorte de nascidos depois de 1993 (tabela 21).

Aos indivíduos da coorte nascida entre 1994-95, a VASPR II era recomendada entre os 5 e os 6 anos e 93,5% (60/64) cumpriu essa recomendação. Três jovens receberam a VASPR II aos 10-13 anos de idade, ou seja, pela estratégia anteriormente

recomendada para a coortes de nascidos antes de 1993. Um jovem tomou a VASPR II aos 8,5 anos de idade (fora de qualquer idade recomendada) (tabela 21).

Para a coorte nascida entre 2001 e 2003 a VASPR II era recomendada entre os 5 e os 6 anos e todos cumpriram esta recomendação (tabela 21).

Tabela 21 - Esquema vacinal seguido pelas 3 coortes de nascimento selecionadas

Variável	Coortes selecionados			Total	
	Nascidos entre 1990-1993	Nascidos entre 1994-1995	Nascidos entre 2001-2003		
Idade da 1ª dose	< 12 meses	0	0	2	2
	12 a 24 meses	80	64	41	185
	≥ 24 meses	1	0	2	3
Total:		81	64	45	190
Idade da 2ª dose	5-6 Anos	2	60*	42*	104
	7-9 Anos	12	1	0	13
	10-13 Anos	66*	3	0	69
Total:		80	64	42	186

* Tomaram a VASPR II na idade recomendada para a respetiva coorte de nascimento.

1.2.2 - Subgrupos “programáticos” (ou “coortes vacinais”)

Dentro das três coortes inicialmente selecionadas, isolámos três subgrupos (ver sombreado na tabela 21) que cumpriram os esquemas vacinais recomendados pelo PNV para as respetivas coortes de nascimento, ou seja:

A - Nascidos entre 1990 e 1993 que receberam a VASPR II entre os 10 e os 13 anos de idade completos ($n = 66$);

B - Nascidos entre 1994 e 1995 que receberam a VASPR II entre os 5 e os 6 anos de idade completos ($n = 60$);

C - Nascidos entre 2001 e 2003 que receberam a VASPR II entre os 5 e os 6 anos de idade completos ($n = 42$).

A partir deste ponto só incluímos nas análises os 168 participantes pertencentes aos ditos três subgrupos “programáticos” (ou “coortes vacinais”) que cumpriram rigorosamente os critérios de inclusão.

1.2.3 - Variáveis derivadas da informação das datas de vacinação

Como dispomos dos valores precisos da data de nascimento, das idades da toma da 1^a e 2^a doses de VASPR, da data da colheita de amostra de sangue, foi possível construir as seguintes variáveis numéricas contínuas (ver tabela 22): idade da primeira dose de VASPR, idade da segunda dose de VASPR, intervalo entre as duas doses de VASPR e tempo decorrido desde a última dose de VASPR, as quais serão usadas na análise inferencial posterior.

O tempo médio decorrido entre as duas doses de VASPR foi maior na “coorte vacinal” nascida entre 1990 e 1993 (que corresponde à coorte que tomou a dose entre os 10-13 anos de idade), e menor nas duas outras coortes (nascidos entre 1994-95; e entre 2001-03) cujas crianças foram vacinadas entre os 5-6 anos de idade (tabela 22).

Por sua vez, o tempo decorrido desde da última vacinação foi maior na coorte nascida entre 1994 e 1995 (média 12,92 anos), seguida da coorte nascida entre 1990 e 1993 (média 9,59 anos), e por último, a coorte nascida entre 2001 e 2003 vacinada há menos tempo (média 5,73 anos) (tabela 22).

Na análise paramétrica, apenas a idade da primeira dose de VASPR não foi estatisticamente diferente entre as 3 coortes selecionadas. As restantes variáveis: idade da 2^a dose, tempo decorrido desde a última vacinação e tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre as 3 coortes ($p = 0,001$) como seria de esperar devido à prévia seleção considerando esse mesmo estado vacinal (tabela 22).

Tabela 22 – Caracterização das idades da toma da 1ª e 2ª dose de vacina VASPR, tempo decorrido desde a última vacina e tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II

Variáveis		Coortes vacinais seleccionadas			<i>p</i>
		Nascidos entre 1990-1993	Nascidos entre 1994-1995	Nascidos entre 2001-2003	
Idade da 1ª toma (meses)	Min	12,00	13,00	12,00	0,153*
	Max	20,00	22,00	25,00	
	Média	15,10	15,88	15,70	
	Desvio padrão	1,24	1,93	2,06	
Idade da 2ª toma (anos)	Min	10	5,23	5,00	0,001*
	Max	12,70	6,65	6,18	
	Média	10,89	5,95	5,59	
	Desvio padrão	0,625	0,30	,31	
Tempo decorrido entre as duas vacinas (anos)	Min.	8,68	3,53	3,95	0,001*
	Max.	11,38	5,38	5,00	
	Média	9,55	4,59	4,24	
	Desvio padrão	0,62	0,33	,36	
Tempo decorrido desde a última vacinação (anos)	Min.	6,39	11,93	5,74	0,001*
	Max.	11,58	14,93	7,20	
	Média	9,59	12,92	5,75	
	Desvio padrão	1,01	0,39	,71	
		66	60	42	168

* ANOVA

1.3 - IDADE E SEXO

Nos 66 jovens que pertencem à coorte nascida entre 1990 e 1993 a idade variou entre 18,89 e os 22,77 anos, a média foi de 20,40, o desvio padrão de 0,93 anos de idade. Entre os 60 jovens pertencentes à coorte nascida entre 1994 e 1995 a idade variou entre os 18 e 20,58 anos, a média foi de 18,88 anos e desvio padrão de 0,38 anos de idade. Nos 42 adolescentes pertencentes à coorte nascida entre 2001 e 2003 a idade variou entre os 10,27 anos e os 13,14 anos de idade, a média 11,32 e desvio padrão de 0,77 anos de idade (tabela 23).

Há uma maior proporção de indivíduos do sexo feminino (129/168; 76,8%) (tabela 23) selecionados para o estudo; a razão dos sexos é próxima de um entre os adolescentes do ficheiro de vacinação do centro de saúde do Sabugal (nascidos entre 2002 e 2003). Mas há mais mulheres a frequentar os cursos da ESSLei/IPL, pelo que a nossa amostra tem uma maior representação do sexo feminino nos grupos de participantes selecionados, nascidos entre 1990 e 1995 (tabela 23).

Tabela 23 - Valores descritivos da idade dos participantes, por grupo em estudo nos 3 grupos de adolescentes e jovens

Variável	Medidas	Coortes selecionados			
		Nascidos entre 1990-1993	Nascidos entre 1994-1995	Nascidos entre 2001-2003	
Idade	Min.	18,89	18,00	10,27	
	Máx.	22,77	20,58	13,14	
	Média	20,40	18,88	11,32	
	Desvio Padrão	0,93	0,38	0,77	
	n	66	60	42	168
Sexo	Feminino	56	51	22	129
	Masculino	10	9	20	39
	Total	66	60	42	168

1.4 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG

A CG de ATS IgG nos 3 grupos de adolescentes e jovens selecionados (“coortes vacinais”) variou de um valor mínimo de 75 mUI/ml, e um valor máximo 7411 mUI/ml, com uma média geométrica 281 mUI/ml (*IC* 95%: 229 – 344) e mediana de 271 mUI/ml. Em 36,3% dos soros a CG de ATS IgG foi inferior ao log (150 mUI/ml), ou seja, inferior ao valor considerado positivo para a proteção contra o sarampo.

1.5 - VARIAÇÃO DE ATS IgG POR COORTE DE NASCIMENTO E IDADE DA TOMA DA VASPR II

Neste ponto será feita a análise inferencial tendo em consideração os efeitos das duas principais variáveis independentes “coortes vacinais selecionadas” e “idade da toma da VASPR II” na variável dependente “imunidade contra o sarampo”, como variável quantitativa contínua.

1.5.1 - Variação da concentração geométrica por coorte de nascimento

As “coortes vacinais” (ou subgrupos “programáticos” - ver 1.2.2 e tabela 21) são a principal variável independente em estudo, porque foram deliberadamente selecionadas por corresponderem a diferentes idades recomendadas para a segunda dose de VASPR. A CG de ATS IgG está detalhadamente descrita na tabela 24 e no gráfico 14.

Tabela 24 - Concentração geométrica de ATS IgG por coorte selecionada

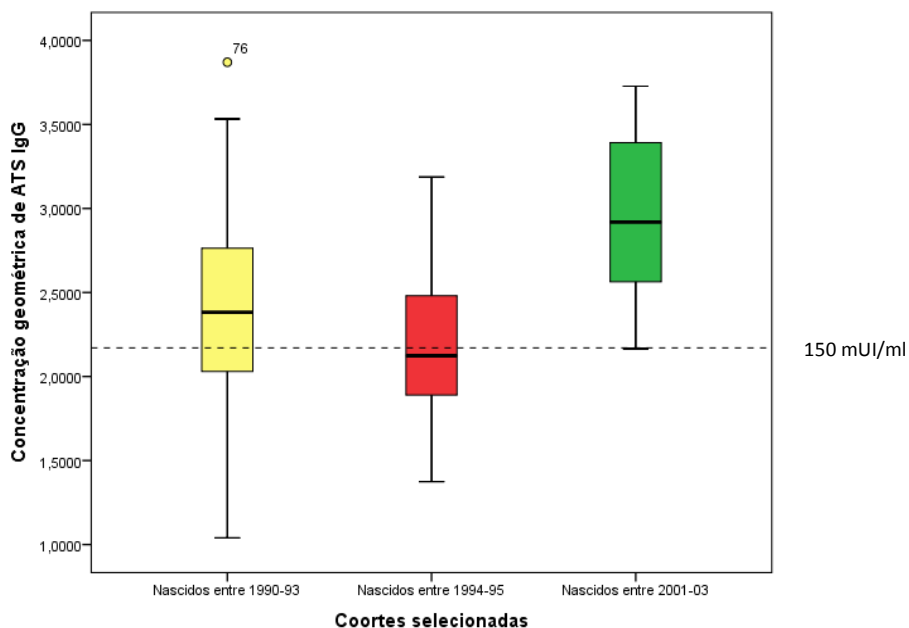
Variável	Medidas	Coortes vacinais selecionadas			Total	p
		Nascidos entre 1990-1993	Nascidos entre 1994-1995	Nascidos entre 2001-2003		
Concentração de ATS IgG (mUI/ml)	Min	75	75	75	75	0,001*
	Máx	7411	1543	5334	7411	
	Mediana	239	133	812	271	
	Média	251	144	930	281	
	IC 95%	168-331	114-177	630 - 1261	229-344	
	n	66	60	42	168	

*ANOVA

A análise de ANOVA e análise de comparação múltipla de *Tukey* revela diferenças estatisticamente significativas entre as médias da CG de ATS IgG das 3 coortes selecionadas A, B e C ($p = 0,001$).

Na análise do gráfico 14, verificamos que a coorte nascida entre 2001-03 é aquela que apresenta maiores níveis de ATS IgG; apenas um indivíduo apresenta níveis de ATS IgG abaixo do limiar de proteção contra o sarampo. Já a coorte nascida entre 1994-95 é aquela em que a CG de ATS IgG é menor; mais de metade dos indivíduos da coorte encontra-se abaixo do limiar de proteção contra o sarampo $< \log(150 \text{ mUI/ml}) = 2,17$. A coorte nascida entre 1990-93 é uma coorte intermédia; mais de 50 % dos indivíduos encontram-se acima de limiar de proteção, mas abaixo dos níveis da coorte nascida entre 2001-03. A análise de ANOVA e a análise de comparação múltipla de *Tukey* revela diferenças estatisticamente significativas entre as 3 coortes ($p < 0,005$).

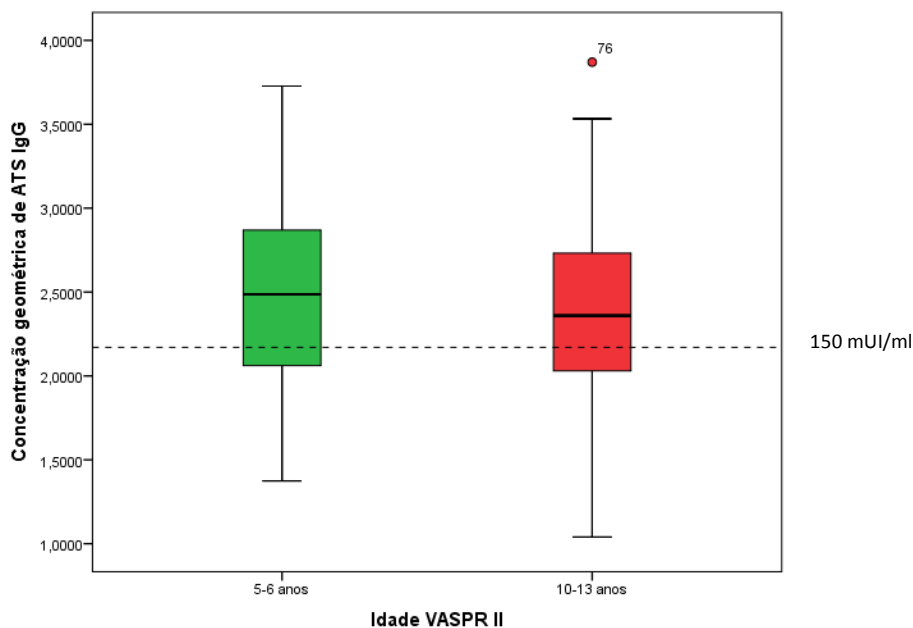
Gráfico 14 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, pelas 3 coortes vacinais selecionadas (n=168)



1.5.2 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG por idade da toma da VASPR II

Os subgrupos programáticos B e C foram agregados em função da idade da VASPR II, por forma a comparar duas coortes, as que se vacinaram aos 5-6 anos de idade e as que se vacinaram entre os 10 e os 13 anos de idade. A análise paramétrica (*t de Student*) revela que os vacinados com VASPR II aos 5-6 anos de idade apresentam níveis médios de ATS IgG ligeiramente superiores ao subgrupo vacinado com VASPR II entre os 10-13 anos de idade (gráfico 15); no entanto, essa diferença não é estatisticamente significativa ($p = 0,301$).

Gráfico 15 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, pela idade da toma da VASPR II (n=168)



1.6 - VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO GEOMÉTRICA DE ATS IgG EM FUNÇÃO DAS DIFERENTES VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Neste ponto será realizada a análise inferencial tendo em consideração os efeitos das diferentes variáveis independentes na variável dependente “imunidade contra o sarampo”, como variável quantitativa contínua.

A **coorte A** e a **coorte B** têm em comum a idade da primeira toma e a idade cronológica muito próxima. Por outro lado, a idade da dose e o tempo entre VASPR I e VASPR II, são bastante diferentes (tabela 25).

A **coorte A** e a **coorte C** têm apenas em comum a idade da toma da primeira dose de VASPR (tabela 25).

A **coorte B** e a **coorte C** têm em comum a idade da primeira e segunda toma e o tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II, sendo muito diferentes na idade cronológica e no tempo decorrido desde da última vacinação (tabela 25).

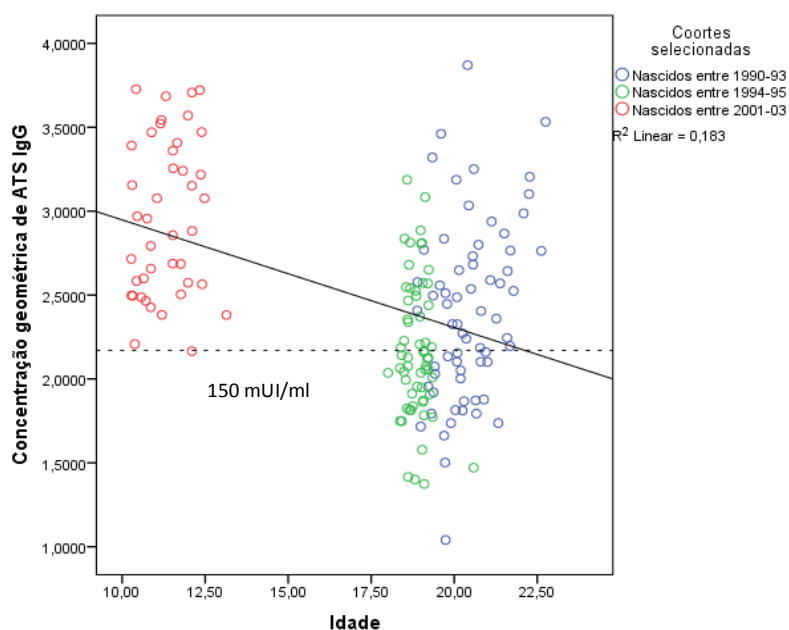
Tabela 25 - Resumo das características médias das variáveis independentes, nas 3 coortes selecionadas coortes “programáticas”

Características Coortes “Programáticas”	Média de idade (anos)	Média de idade 1ª dose (meses)	Média de idade 2ª dose (anos)	Média do tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II (anos)	Média do tempo desde última vacina (anos)
Coorte A (n=66)	20,40	15,10	10,89	9,01	9,59
Coorte B (n=60)	18,88	15,88	5,95	5,38	12,92
Coorte C (n=42)	11,32	15,70	5,59	5	5,75

1.6.1 - Variação dos níveis de ATS IgG nos indivíduos das três coortes (subgrupos programáticos) analisadas em conjunto, tendo em conta as diferentes variáveis independentes

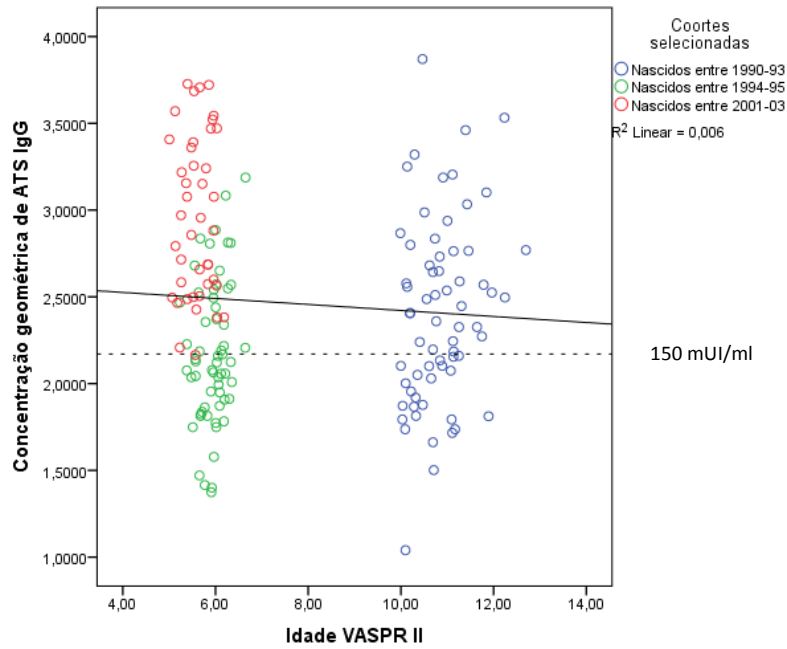
Nas 3 coortes selecionadas a análise de regressão linear simples revela que a CG de ATS IgG diminuiu com a idade ($p = 0,001$, $r^2 = 0,183$) (gráfico 16).

Gráfico 16 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml com a idade em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” (n=168)



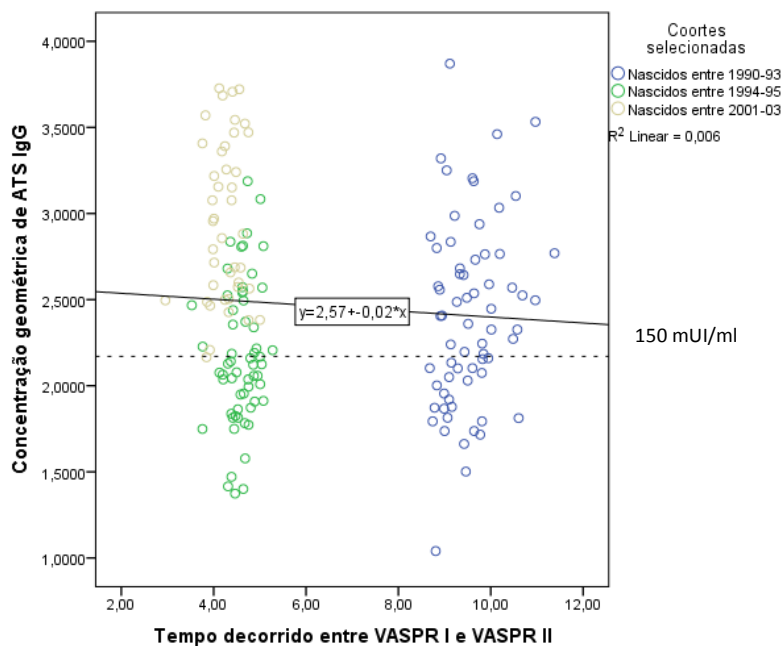
A idade da segunda toma teve um efeito estatisticamente significativo na CG de ATS IgG nas 3 coortes selecionadas quando estudadas em conjunto; os jovens que tomaram a segunda dose de vacina mais tarde foram aqueles que apresentaram menores níveis de ATS IgG ($p = 0,001$), mas essa relação é muito ténue, é apenas explicada em 6% ($r^2 = 0,006$) (gráfico 17).

Gráfico 17 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG em log de mUI/ml com a idade de segunda dose de VASPR em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” (n=168)



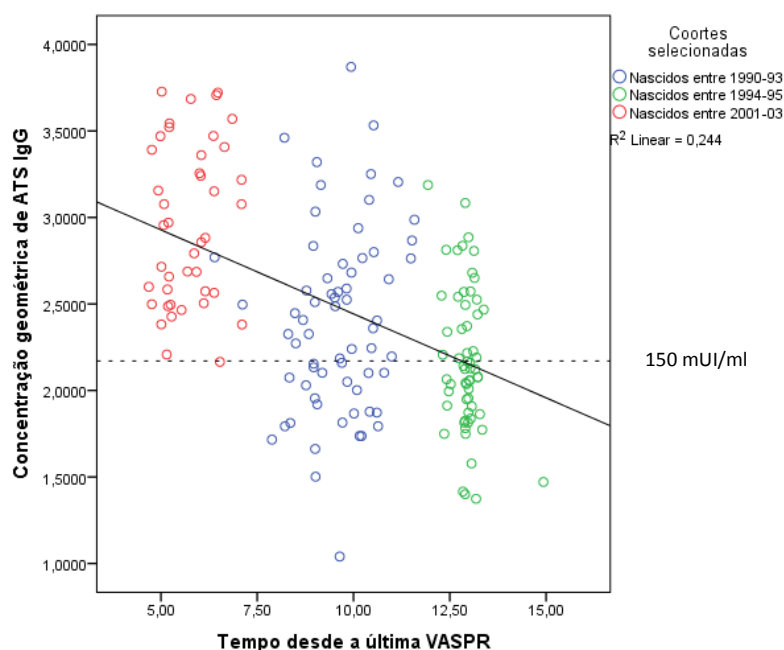
O tempo entre as duas doses de vacina, nas 3 coortes selecionadas e estudadas em conjunto, esteve associado significativamente à CG de ATS IgG. Quanto menor o tempo decorrido entre as duas doses, maior o nível de ATS IgG (logaritmo da concentração de ATS IgG) ($p = 0,019$), sendo essa relação explicada em 6% ($r^2 = 0,006$) (gráfico 18).

Gráfico 18 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, com o tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” (n=168)



O tempo decorrido desde a última vacinação também influenciou o nível de ATS IgG (logaritmo da concentração de ATS IgG) ($p = 0,001$). À medida que o tempo avança a concentração de ATS IgG contra o sarampo diminui, sendo que 24,4% dessa diminuição é explicada pelo tempo decorrido desde da última vacinação ($r^2 = 0,244$). Antes de 8 anos decorridos desde a última vacina apenas um indivíduo apresentou níveis de ATS IgG (logaritmo da concentração de ATS IgG) abaixo do limiar de proteção (150 mUI/ml \Leftrightarrow CG de 2,17), ($p = 0,001$) (gráfico 19).

Gráfico 19 - Variação da concentração geométrica de ATS IgG, em log de mUI/ml, com o tempo decorrido desde a última vacina em anos, nas coortes nascidas entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 dos subgrupos “programáticos” ($n=168$)



Em resumo, nos modelos simples de regressão linear todas as variáveis avaliadas estiveram associadas, do ponto de vista estatístico, à CG de ATS IgG nos soros vacinais com exceção da idade de toma da primeira dose de VASPR I.

As variáveis que na análise univariada estavam associadas à CG de ATS (tempo decorrido desde da última vacinação, idade cronológica, idade da segunda dose de VASPR e tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II) são colineares entre si. Numa análise multivariável, com uma abordagem “*Forward*”, entre as variáveis colineares o modelo seleciona as que tiveram maior poder discriminatório.

O modelo final de regressão linear múltipla incluiu apenas o tempo decorrido desde a última vacinação ($p = 0,001$) como variável capaz de explicar 25,1% da variabilidade da CG de ATS IgG nos soros vacinais destas 3 coortes ($r^2 = 0,251$). E o modelo saturado mostra-nos que quando o tempo decorrido desde da última vacinação

está presente, a idade da VASPR II não tem qualquer influência na CG de ATS IgG ($p = 0,249$) (tabela 26).

Tabela 26 – Modelo de regressão linear que avalia a associação entre as variáveis independentes e a concentração de ATS IgG nos soros vacinais das 3 coortes selecionadas

Variáveis	Coorte A ($n = 66$) + Coorte B ($n = 60$) + Coorte C ($n = 42$)		
	Análise univariada	Modelo final (Forward)	Modelo final saturado
Idade	0,001		(*)
Idade da 1ª VASPR	0,420		0,626
Idade da 2ª VASPR	0,001		0,249
Tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II	0,019		(*)
Tempo desde última VASPR	0,001	0,001	0,001
r^2 ajustado		0,250	0,251

(*) Não pode ser incluída no modelo saturado por causa da colinearidade

1.7 - RISCO DE SERONEGATIVIDADE ATS IgG, POR COORTES VACINAIS

Neste ponto faremos a análise inferencial tendo em consideração a associação entre a variável “coortes vacinais” (subgrupos “programáticos”, ponto 1.5. e gráfico 14) e a variável dependente “imunidade contra o sarampo”, como categórica, conforme o *cut-off* de 150 mUI/ml.

As três “coortes vacinais” refletem as coortes de nascimento e os correspondentes esquemas vacinais seguidos. Os níveis de seronegatividade ATS IgG estão detalhadamente descritos nas tabelas 27 e 28.

A menor proporção de seronegativos (2,3%) foi observada na coorte vacinal nascida entre 2001-2003, enquanto a maior foi observada entre os nascidos entre 1994 e 1995 (58,3%); a coorte vacinal nascida entre 1990-1993 apresentou um valor intermédio de 37,8% seronegativos.

O teste de independência de χ^2 revela diferenças estatisticamente significativas no risco de seronegatividade ATS IgG entre as 3 coortes selecionadas ($p = 0,003$) (tabela 27). As diferenças também são estatisticamente significativas quando as coortes são comparadas duas a duas.

Tabela 27 – Seronegatividade de ATS IgG por coortes seleccionadas

Variável	Categoria	Coortes seleccionados			Total	p*
		Nascidos entre 1990-1993	Nascidos entre 1994-1995	Nascidos entre 2001-2003		
Classificação de ATS IgG Cut-off 150 mUI/ml	Positivo	41 62,1%	25 41,6%	41 97,6	107 63,7%	0,003
	Negativo	25 37,8%	35 58,3%	1 2,3%	61 36,3%	
Total		66 100%	60 100%	42 100%	168 100%	

* χ^2

Agregando as coortes de nascidos entre 1994-1995 e entre 2001-2003 podemos comparar as que receberam VASPR II aos 5-6 anos com as que a receberam entre os 10-13 anos de idade. O teste de independência χ^2 não revela diferenças estatisticamente significativas no risco de seronegatividade as coortes que receberam VASPR II aos 5-6 anos de idade e as que receberam entre os 10-13 anos de idade ($p = 0,382$) (tabela 28).

Tabela 28 - Seronegatividade de ATS IgG por idade da toma da VASPR II

Variável		Idade VASPR II		Total	p*
		5-6 Anos	10-13 Anos		
Classificação de ATS IgG Cut-off 150 mUI/ml	Positivo	67 65%	40 61,5%	107 63,7%	0,382
	Negativo	36 35%	25 38,5%	61 36,3	
Total		103 100%	65 100%	168 100%	

* χ^2

1.8 - RISCO DE SERONEGATIVIDADE ATS IgG EM FUNÇÃO DAS DIFERENTES VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Neste ponto será feita a avaliação conjunta do risco de seronegatividade nas coortes “programáticas” A, B e C em função das diferentes variáveis independentes.

A coortes A e B têm em comum a idade da 1ª toma, o tempo decorrido desde a última vacinação e anos de nascimento próximos (1990 a 1995). São bastante diferentes na idade da segunda dose e no tempo entre VASPR I e VASPR II (tabela 29).

As coortes B e C têm em comum as idades da 1ª e da 2ª toma, assim como o tempo entre VASPR I e VASPR II. São bastante diferentes no tempo decorrido desde a última vacinação e no ano de nascimento (tabela 29).

As coortes A e C têm apenas em comum a idade da toma da primeira dose de VASPR, sendo diferentes nas restantes características (tabela 29).

As variáveis “idade da 2ª toma VASPR”, “tempo decorrido entre VASPR I e VASPR II” e “tempo desde a última VASPR” foram categorizadas conforme a tabela 29, porque os valores das variáveis contínuas (tabela 22) “sugerem” categorias associadas às “coortes vacinais” (coortes “programáticas” A, B e C).

Tabela 29 - Características das variáveis independentes, pelas três coortes selecionadas, usadas nos modelos de regressão logística

Características Coorte “programática”	Anos de nascimento	Idade da 2ª toma VASPR	Tempo médio, entre VASPR I e VASPR II	Tempo médio aproximado, desde a última vacina VASPR
Coorte A (n=66)	1990-93	10-13 Anos	Mais de 9 anos	10 anos
Coorte B (n=60)	1994-95	5-6 Anos	Menos de 5 anos	13 anos
Coorte C (n=42)*	2001-03	5-6 Anos	Menos de 5 anos	06 anos

Os dados foram analisados usando dois modelos de regressão logística múltipla: no primeiro as variáveis foram usadas como numéricas contínuas (tabela 22), enquanto no segundo, as mesmas variáveis foram usadas como categóricas (tal como descrito na tabela 29).

1.8.1 - Risco de seronegatividade ATS IgG em função das diferentes variáveis independentes, nas 3 coortes dos subgrupos “programáticos” A, B e C

Considerando a análise de regressão logística univariada, o risco de seronegatividade para ATS IgG apenas aumenta com a idade ($OR = 1,27$; $IC\ 95\%: 1,120 - 1,430$; $p = 0,0001$) e com o tempo decorrido desde da última VASPR ($OR = 1,460$; $IC\ 95\%: 1,262 - 1,688$; $p = 0,001$). Ou seja, os indivíduos mais velhos e os vacinados há mais tempo apresentaram maior risco de seronegatividade ATS IgG (tabela 30).

O modelo final de regressão logística multivariada inclui, unicamente, o tempo decorrido desde a última vacinação como variável associada, do ponto de vista estatístico, ao risco de seronegatividade ATS IgG, nestas 3 coortes, onde o risco de seronegatividade ATS IgG aumenta 1,460 vezes por cada ano que passa depois da última dose de VASPR ($OR = 1,460$; $IC\ 95\%: 1,262 - 1,688$; $p = 0,001$) (tabela 30).

As variáveis “idade” e “tempo decorrido desde a última vacina” são colineares, assim como as variáveis “idade da 2ª dose” e “diferença de tempo entre as duas doses”. Entre as colineares o modelo seleciona apenas aquelas que tiverem maior poder discriminatório.

Tabela 30 - Risco de seronegatividade ATS IgG (*odds ratio*) tendo em conta as diferentes variáveis independentes (variáveis quantitativas contínuas), nas 3 coortes “programáticas”

Variáveis	Coorte A (n = 80) + Coorte B (n = 64) + Coorte C (n = 42)			
	Análise univariada		Modelo final	
	OR (IC95%)	p value	OR (IC 95%)	p value
Idade	1,27 (1,120-1,430)	0,001		
Idade 1º toma	0,946 (0,786-1,139)	0,560		
Idade 2º toma	1 (1-1)	0,745		
Diferença entre VASPR II e VASPR I	1,01 (0,896-1,147)	0,828		
Tempo decorrido desde a última VASPR	1,460 (1,262-1,688)	0,001	1,460 (1,262-1,688)	0,001

Apresenta-se na tabela 31 a análise de regressão logística univariada com as mesmas variáveis da análise anterior, mas categorizadas segundo a tabela 29, verifica-se que o risco de seronegatividade ATS IgG é potenciado com o aumento dos anos de nascimento a que os adolescentes e jovens pertencem ($OR = 37,27$; $IC\ 95\%:4,9 - 279$; $p = 0,001$) e também com o tempo decorrido desde da última VASPR ($OR = 25,49$; $IC\ 95\%:3,28-198$; $p = 0,002$; $OR = 52,31$; $IC\ 95\%:6,79 - 403$; $p = 0,001$) (tabela 31). Este resultado é concordante com o anterior, em que os indivíduos mais velhos vacinados há mais tempo apresentaram maior risco de seronegatividade ATS IgG

O modelo final de regressão logística multivariada final inclui unicamente o tempo decorrido desde a última vacinação como variável associada do ponto de vista estatístico ao risco de seronegatividade ATS IgG, nestas 3 coortes. Sendo que o risco de seronegatividade ATS IgG aumenta 52,31 vezes, quando o tempo decorrido desde a última vacina passa da categoria “menos de 7 anos” para a categoria “7-11 anos” ($OR = 52,31$; $IC\ 95\%: 6,79 - 403$; $p = 0,001$) e aumenta 25,49 vezes, quando o tempo decorrido desde a última vacina passa da categoria “7-11 anos” para a categoria “mais de 11 anos” ($OR = 25,49$; $IC\ 95\%: 3,28 - 198$; $p = 0,002$) (tabela 31).

As variáveis “coortes de nascimento” e “tempo decorrido desde a última vacina” são colineares, assim como as variáveis “idade da 2ª dose” e “diferença de tempo entre

as duas doses”. Entre as colineares, o modelo seleciona apenas aquelas que tiverem maior poder discriminatório.

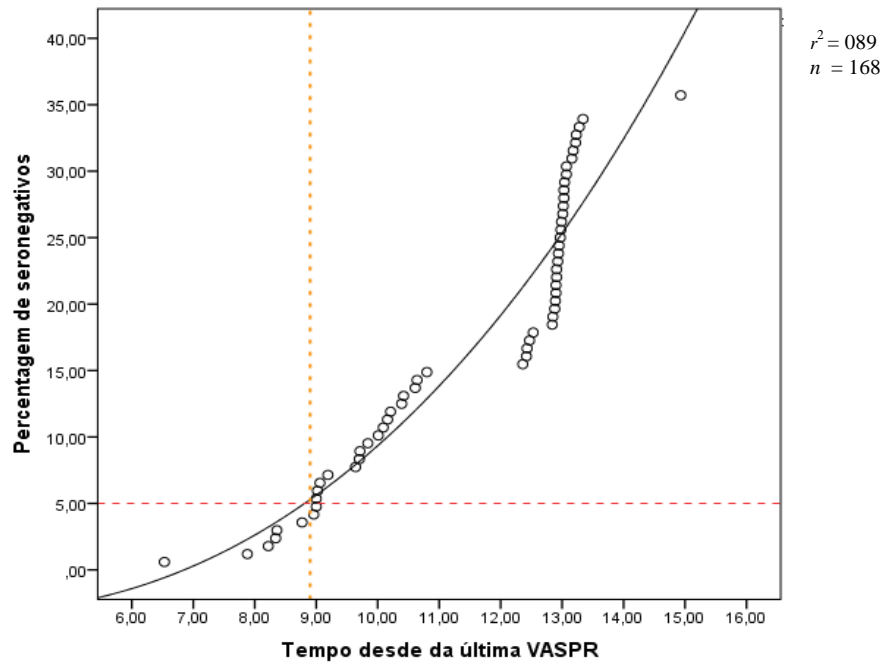
Tabela 31 - Risco de seronegatividade ATS IgG (*odds ratio*) tendo em conta as diferentes variáveis independentes (categorizadas), nas 3 coortes “programáticas”

Variáveis	Coorte A (n = 80) + Coorte B (n = 64) + Coorte C (n = 42)			
	Análise univariada		Modelo final	
	OR (IC95%)	p value	OR (IC 95%)	p value
Coorte de nascimento				
Nascidos em 1990-1995	37,27 (4,9-279)	0,001		
Nascidos em 2001-2003	Referência			
Sexo				
Feminino	1,185 (0,557-2,521)	0,554		
Masculino	Referência			
Idade 2ª toma				
10-13 Anos	1,118 (0,588-2,124)	0,734		
5-6 Anos	Referência			
Diferença entre VASPR II E VASPR I				
> 5 Anos	1,118 (0,588-2,124)	0,734		
≤ 5 Anos	Referência			
Tempo desde a última VASPR				
Mais de 12 anos	25,49 (3,28-198)	0,002	25,49 (3,28-198)	0,002
7-11 Anos	52,31 (6,79-403)	0,001	52,31 (6,79-403)	0,001
Menos de 7 anos	Referência			

1.9 - EVOLUÇÃO DA PERCENTAGEM DE SERONEGATIVOS AO LONGO DO TEMPO DEPOIS DE VASPR II

Podemos caracterizar a evolução da percentagem de seronegatividade ATS IgG que surge com o passar do tempo depois de administração da VASPR II. E verifica-se que passados 8,9 anos depois dessa vacina, mais de 5% dos indivíduos já estão seronegativos para os anticorpos contra o sarampo (gráfico 20).

Gráfico 20 – Percentagem de seronegatividade ATS IgG, em função do tempo decorrido depois de VASPR II



**CAPÍTULO VIII - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DO ESTUDO
EM RECÉM-NASCIDOS, IDADE DA TOMA DA VASPR I**

1 - APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO DE DISCUSSÃO

Neste capítulo faremos a interpretação dos resultados à luz da literatura científica e das teorias correntes nesta área. Tentaremos dar conta das principais contribuições para a compreensão das estratégias vacinais de controlo e eliminação do sarampo em Portugal, nomeadamente no que diz respeito à idade da primeira toma da vacina VASPR.

A discussão será feita para o grupo dos recém-nascidos pelos seguintes tópicos de análise: validade interna, validade externa, estado vacinal, concentração de ATS IgG e risco de seronegatividade, fatores associados à concentração de ATS IgG e ao risco de seronegatividade. Por fim, será feita uma análise da idade mais adequada para a realização da primeira dose ou toma de vacina VASPR e sugeridas propostas de investigações futuras.

2 - VALIDADE INTERNA

Nos estudos epidemiológicos existem três potenciais fatores que afetam a validade dos mesmos: o acaso, o viés e o “confundimento” (Gordis, 2011; Beaglehole, 2003). Quanto ao potencial efeito do acaso neste estudo em particular, deve ter-se em conta que o tamanho amostral foi calculado a partir de valores de concentração de anticorpos observados noutros estudos, de autores que utilizaram metodologia análoga (Gonçalves, 1996). Relativamente a potenciais vieses na classificação das principais variáveis em estudo, a qualidade dos dados de história vacinal pode ser considerada muito boa, sendo esta ideia reforçada pelos seguintes factos:

1 - O estado vacinal resulta da consulta de registos escritos fiáveis e detalhados (BIS e FIV);

2 - Há coincidência dos registos do BIS com os da FIV em quase todos os casos;

3 - As taxas de cobertura vacinal são idênticas às verificadas na região de proveniência da amostra e às verificadas em Portugal continental (Portugal, 2012b; Portugal, 2012c; Portugal, 2013d);

4 - As idades da toma das vacinas da amostra estudada estão concordantes com as orientações da DGS nas suas diferentes circulares e orientações técnicas (Portugal, 1990; Portugal, 2001; Portugal, 2012a).

5 - Por outro lado, a qualidade da principal variável dependente “quantidade de anticorpos específicos contra o sarampo” e da variável derivada “seropositividade”, também parece apresentar elevada qualidade, pois o doseamento do título de ATS IgG foi feito recorrendo ao método imunoenzimático ELISA, do kit *Enzygnost® Anti-measles Virus/IgG*, do fabricante Siemens, com sensibilidade de 99,6% e especificidade de 100% (anexo 2), recomendado pela OMS (WHO, 1995; Poethko-Müller *et al*, 2012).

As questões relacionadas com o “confundimento” foram tratadas através de análises estratificadas e de análises de regressão linear e logística múltipla, no capítulo de resultados (Beaglehole *et al*, 2003). Pelo que se pensa que o efeito de “confundimento” da variável idade materna esteja controlado nas potenciais associações de outras variáveis.

3 - VALIDADE EXTERNA

A amostra estudada não é representativa dos recém-nascidos portugueses, no entanto não invalida comparações com estudos nacionais e internacionais realizados por outros autores, onde se utilizaram métodos e análises semelhantes aos utilizados na presente análise. Reconhecendo que a extrapolação para a população portuguesa deva ser feita com cautela, apenas por não ser uma amostra probabilística representativa da mesma população, note-se no entanto, que os valores obtidos nesta amostra não diferem das estatísticas nacionais, nomeadamente no que diz respeito às taxas de cobertura vacinal e às características gerais da amostra.

4 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS E COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS

Neste ponto será feita a comparação dos principais achados resultantes deste estudo com os encontrados por outros autores em Portugal e em outras regiões do mundo.

4.1 - ESTADO VACINAL DAS MÃES DOS RECÉM-NASCIDOS

O PNV é, em Portugal, uma história de sucesso, tanto na sua aplicação como nos resultados dele resultante. A taxa de cobertura da vacina contra o sarampo tem vindo a aumentar ao longo do tempo, desde a introdução da VAS em 1973 até aos nossos dias (Portugal, 2004a; Portugal, 2011b). No presente estudo a idade esteve associada ao estado vacinal das mães dos recém-nascidos. As gerações mais novas foram aquelas que mais doses de vacina tomaram e nas idades recomendadas pela DGS, à semelhança do que acontece noutras regiões do mundo onde a vacina contra o sarampo é aplicada de forma sistemática há vários anos (Cáceres *et al*, 2000; Leuridan *et al*, 2007; Thamphornpilas *et al*, 2009; Plans *et al*, 2010).

Desde a introdução da VAS em Portugal, milhares de crianças têm sido vacinadas contra o sarampo quer através de atividades de rotina do PNV, quer pelo uso de estratégias especiais como sejam campanhas e ações complementares de repescagem de não vacinados (Gonçalves *et al*, 1999; Portugal, 2004a; Portugal, 2011a; Portugal 2011b; Portugal, 2011c). Apesar do esforço desenvolvido a vacinação não chegou a todos, como se pode confirmar com os dados presentes neste estudo, sendo que uma percentagem considerável de mães não tinha sido vacinada contra o sarampo ($54/206 = 26,21\%$).

Desde a introdução da estratégia vacinal contra o sarampo a taxa de cobertura tem vindo a aumentar. Partimos de taxas de cobertura vacinal de pouco mais de 30%, nas mães nascidas antes de 1977, para atingirmos valores superiores a 90%, nas mães nascidas depois de 1984. No entanto, só na geração nascida depois de 1993 (mães com menos de 20 anos, à data da colheita da amostra) é que a taxa de cobertura vacinal da vacina contra o sarampo atingiu valores superiores a 95% para as duas doses de vacina. Durante todo este período é importante referir que não só a taxa de cobertura vacinal aumentou, como também aumentou o cumprimento das idades recomendadas quer da toma da primeira dose, quer da toma da segunda dose de vacina. Os dados da taxa de

cobertura vacinal aqui obtidos são compatíveis com as taxas de cobertura vacinal registadas no ACES Pinhal Litoral, de onde a amostra provém (Portugal, 2013d) e com os valores registados em Portugal continental, onde só a partir das gerações nascidas depois de 1990, é que as taxas de cobertura vacinal atingiram valores acima de 95% para pelo menos, uma dose de vacina contra o sarampo (Portugal, 2012b), condição fundamental para a eliminação do sarampo (WHO, 2006; Portugal, 2011a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c).

As 54 mães pertencentes à amostra estudada e que nunca foram vacinadas contra o sarampo tiveram oportunidade de receber pelo menos uma dose de vacina. E 32 das mães deste mesmo grupo, nascidas depois de 1977, tiveram oportunidade de receber duas doses de vacina contra o sarampo, uma vez que em 1990, quando a DGS recomenda a segunda dose de VASPR para ser administrada entre os 10-13 anos de idade, elas tinham menos de 13 anos de idade (Portugal, 1990). Estes achados evidenciam oportunidades de vacinação perdidas.

As mães pertencentes às gerações mais velhas iniciaram a vacinação com a vacina monovalente VAS, quando esta era a única formulação de vacina disponível para ser administrada quando estas mães ainda eram crianças. Já as mães pertencentes às gerações mais jovens iniciaram a vacinação com a vacina trivalente VASPR, pois esta formulação ficou disponível a partir do ano 1987 (Portugal, 1987).

Das 62 mães que apresentaram registos de história vacinal com uma única dose de vacina antissarampo, 35 têm registos de terem feito a vacina com a formulação VAS, e todas nasceram antes 1985. As restantes 27 têm registos vacinais de terem tomado a vacina com formulação VASPR, sendo que, apenas uma mãe nasceu depois de 1985. Ou seja, esta última mãe seria a única que poderia ter tomado a formulação VASPR, caso a tivesse tomado de acordo com as recomendações da DGS, como se veio a confirmar. As remanescentes 26 mães nasceram antes de 1985, e 24 tomaram a vacina depois da idade recomendada, ou seja depois do segundo ano de vida; 2 mães ainda tomaram durante o segundo ano de vida. O que quer dizer, que estas 2 últimas mães, não foram vacinadas com VASPR, como está registado na FIV, mas sim com VAS, pois esta formulação de vacina só aparece em 1987 (Portugal, 1987). O que significa que para estas 2 mães, os registos vacinais não foram devidamente efetuados na FIV, no que diz respeito à formulação de vacina que receberam.

Existe uma percentagem elevada de mulheres que tomaram a primeira dose de vacina depois da idade recomendada, o que provavelmente reflete ações de repescagem

de não vacinados, com a intenção de aumentar as taxas de cobertura vacinal (Portugal, 1999; Portugal, 2004a; Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b).

Ainda no grupo das 62 mães com registo de terem tomado apenas uma dose de vacina contra o sarampo, 14 não tiveram oportunidade de serem vacinadas com duas doses de vacina contra o sarampo nas idades recomendadas pela DGS, pois nasceram antes de 1977 e já teriam mais de 13 anos de idade quando surge a recomendação da segunda dose de vacina para ser administrada entre os 10-13 anos de idade (Portugal, 1990). No entanto, para as restantes 48 mães houve oportunidade de terem recebido duas doses de vacina contra o sarampo nas idades recomendadas, uma vez que nasceram depois daquela data, mas não o fizeram. O que evidencia, também para este grupo, oportunidades de vacinação perdidas (Portugal, 2011a; Portugal 2011b; Portugal, 2011c).

Das 90 mães com registos de terem recebido duas doses de vacina contra o sarampo, 49 apresentaram registos de terem sido vacinadas com o esquema VAS/VASPR I e 41 mães têm registos de terem sido vacinadas com o esquema VASPR I/VASPR II. No grupo das primeiras 49 mães, 10 já nasceram depois de 1985, o que quer dizer que já poderiam ter sido vacinadas com VASPR em vez da VAS, no entanto estas 10 mães apresentaram registos, na FIV, de terem recebido VAS em vez de VASPR. Em 4 verificamos que embora tivessem nascido depois de 1985, nasceram antes de junho desse ano e foram vacinadas com a primeira dose de vacina, entre os 12 e 18 meses idade. O que quer dizer que ainda foram vacinadas antes de 1987, não podendo ter recebido VASPR, mas sim a VAS, porque a VASPR não existia em 1986 (Portugal, 1990). Mas as restantes 6 mães já nasceram depois de outubro de 1985 e tomaram a vacina entre os 13 e 23 meses de idade, o que quer dizer que já poderiam perfeitamente ter recebido a VASPR em vez da VAS, como ficou registado na FIV dos seus registos vacinais. Este facto pode significar que também aqui houve um possível erro de registo da formulação de vacina recebida. No grupo das 41 mães com registos de terem seguido o esquema VASPR I/VASPR II, 6 nasceram antes de 1984 e, caso realizassem a vacinação no segundo ano de vida, deveriam ter iniciado a vacinação com VAS e não com VASPR, como ficou registado na FIV. Nestas 6 mães, 2 tomaram a vacina depois do segundo ano de vida, uma aos 4 anos de idade e outra aos 34 anos de idade, o que justifica o facto de terem tomado a VASPR em vez da VAS. Mas, para as

restantes 4 mães que tomaram a vacina durante o segundo ano de vida, pode querer dizer que foram vacinadas com VAS e não com VASPR como está registado.

Apesar das coberturas vacinais não terem atingido os valores desejados logo nos anos seguintes à introdução da vacina contra o sarampo em Portugal, realça-se o esforço realizado pelos profissionais de saúde na aplicação persistente, sistemática e continuada do Programa Nacional de Vacinação e também a excelente adesão conseguida na população portuguesa ao longo do tempo. Em Portugal, partimos de valores de cobertura vacinal muito baixos, inferiores a 30%, com apenas uma dose de vacina, nos anos 70 e nos anos 90 a taxa de cobertura vacinal já era superior a 90% (Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c). Este acontecimento, provavelmente, provocou uma transição muito rápida de uma situação de grandes epidemias com curta periodicidade, para um estado de eliminação do sarampo, com um período temporal curto de transição, que corresponderia a epidemias mais espaçadas no tempo e com menor dimensão (Lemos, 1990; Lima, 1996; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c).

4.2 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E SERONEGATIVIDADE, COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS

Os valores de concentração de ATS IgG encontrados no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos estudados neste estudo podem ser comparados com os valores encontrados em Portugal e noutros países do mundo, onde se utilizou o mesmo método de doseamento do título de anticorpos (ELISA; *Enzygnost® Anti-measles Virus/IgG*).

A CGM de ATS IgG foi de 1906 mUI/ml no sangue do cordão umbilical no grupo de mulheres não vacinadas, e de 791 mUI/ml no grupo de mulheres vacinadas (1 dose + 2 doses). Gonçalves, *et al* (1998) encontraram valores superiores no grupo não vacinado (CGM = 2230 mUI/ml) e valores bastante idênticos no grupo vacinado (CGM = 730 mUI/ml) num estudo realizado em puérperas e seus recém-nascidos em Portugal, em 1994. Na altura, o grupo vacinado representava 5,7 % no total da amostra (tabela 32). No presente estudo o grupo de vacinadas representa 73,8%, o que distingue claramente as duas gerações no que respeita ao estado vacinal. A amostra estudada por Gonçalves *et al* (1998) pertence a uma geração de mães nascidas entre 1948 e 1980 e a amostra agora aqui estudada pertence à geração de mães nascidas entre 1970 e 1995. Ou seja, assistimos à transição de uma geração praticamente não vacinada, para uma geração de elevada cobertura vacinal. No entanto, e apesar da taxa de cobertura vacinal

ser muito baixa no estudo de Gonçalves *et al* (1998), já na altura foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo vacinado e o grupo não vacinado, sendo a CGM de ATS IgG maior no grupo não vacinado (Gonçalves, 1996; Gonçalves *et al*, 1998), o mesmo se verifica no presente estudo. Ou seja, o grupo das mães vacinadas passa através do sangue do cordão umbilical menor concentração de ATS IgG para os seus filhos, parecendo este fenómeno ser independente do número de doses de vacina que as mães tenham recebido, uma vez que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as mães vacinadas com uma dose e as mães vacinadas com duas doses de vacina antissarampo. No estudo de Gonçalves, *et al* (1998) não é feita a distinção entre uma dose e 2 doses. Provavelmente na altura as mulheres vacinadas teriam tomado apenas uma dose de vacina contra o sarampo, pois a grande maioria daquelas mulheres nasceu antes da recomendação da segunda dose de VASPR feita pela DGS em 1987 (Portugal, 1987).

Ao compararmos os dados dos dois estudos atrás referidos (presente estudo e o estudo de Gonçalves *et al* (1998)) com os dados encontrados em Espanha, num estudo realizado em 2003 por Plans *et al* (2010) (tabela 32), verificamos que os valores de concentração CG encontrados por este autor são bastantes superiores aos obtidos no presente estudo e aos auferidos por Gonçalves *et al* (1998). Plans *et al* (2010) encontraram uma CGM de 3772 mUI/ml no grupo não vacinado e de 2906 mUI/ml no grupo vacinado, correspondendo a percentagem de mães vacinadas de 42,2 % (Plans *et al*, 2010). Estes dados parecem indiciar que estamos na presença de um estudo intermédio, entre o presente e o de Gonçalves *et al* (1998), no que diz respeito ao estado vacinal. Também no estudo de Plans *et al* (2010) os valores de ATS IgG foram superiores nas mães não vacinadas comparativamente aos valores das mães vacinadas. O que sugere que o estado vacinal influencia o nível de ATS IgG, mas poderá não ser o único responsável por aqueles níveis no sangue do cordão umbilical, pois seria importante compreender por que razão as coortes espanholas apresentaram maiores níveis de ATS IgG que as coortes portuguesas.

A percentagem de seronegatividade (ATS IgG < 150 mUI/ml) na nossa amostra foi de 13,6% para todas as mães vacinada e não vacinadas. Valores bastante mais altos quando comparados com os 2,3 %, encontrados por Goncalves *et al* (1998), em 1994, mais elevados que os 2 % obtidos por Plans *et al* (2010), em Espanha, em 2003 (Plans, *et al*, 2010), e sobretudo mais elevados que o valor de 5% recomendados pela OMS, como valor máximo admissível para permitir a eliminação da doença (WHO, 2009a).

Tabela 32 – Dados comparativos dos valores obtidos no presente estudo com os de outros estudos realizados em Portugal e em Espanha

Estudo	Ano	% Vacinados	ATS IgG (mUI/ml)		% Seronegatividade
			Grupo vacinado (Média/IC 95%)	Grupo não vacinado (Média/IC 95%)	
Gonçalves <i>et al</i>	1994	5,7%	730 (602-884)	2230 (2119-2347)	2,3%
Plans <i>et al</i>	2003	42%	2906 (2073-3739)	3772 (2158-5386)	2%
Presente estudo	2013	73,8%	791 (616-1000)	1906 (1193-2857)	13,6%

4.3 - FATORES ASSOCIADOS À CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E AO RISCO DE SERONEGATIVIDADE

A análise de regressão linear múltipla mostra que a concentração geométrica de ATS IgG esteve associada à idade materna, sendo que quanto maior a idade da mãe maior a concentração de ATS IgG no soros do cordão umbilical dos recém-nascidos estudados. Estas mães nasceram entre 1970 e 1995, período em que ainda existiram importantes surtos de sarampo em Portugal (Lemos, 1990; Lima, 1996; Portugal, 2004a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c).

Os modelos de regressão linear simples mostram que à medida que o número de doses de vacina contra o sarampo aumentou, a concentração geométrica de ATS Ig diminui no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos. Existem diferenças estatisticamente significativas entre a concentração de ATS IgG nos recém-nascidos filhos de mães não vacinadas (0 doses) e nos recém-nascidos filhos de mães vacinadas (1 ou 2 doses). Apesar de os recém-nascidos filhos de mulheres vacinadas com duas doses apresentarem concentrações de ATS IgG ligeiramente inferiores aos recém-nascidos filhos de mulheres vacinadas com apenas 1 dose, essa diferença não é estatisticamente significativa. O modelo de regressão linear múltipla mostrou que a aparente associação entre o número de doses e a concentração de ATS IgG resulta do efeito de “confundimento” da variável idade: a concentração de ATS IgG aumenta com a idade das mães e, independentemente disso, o número de doses de vacina também aumenta com a diminuição da idade da mãe. O efeito do número de doses de vacinas desaparece no modelo final da análise multivariável.

Estes dados parecem sugerir que com o evoluir da aplicação da estratégia vacinal contra o sarampo, o estado vacinal melhorou tanto no número de doses, como no cumprimento das idades recomendadas pela DGS, devido ao aumento das taxas

coberturas vacinais, que conseqüentemente terão aumentado a imunidade de grupo e feito diminuir a circulação do vírus selvagem entre as mães mais jovens (Cáceres *et al*, 2000; Portugal, 2004a; Leuridan *et al* 2007; Plans *et al*, 2010; Cutts *et al*, 2013). Estes três acontecimentos em conjunto (evolução da estratégia vacinal contra o sarampo e conseqüente melhoria do estado vacinal, diminuição da idade da mãe e diminuição da circulação do vírus selvagem) levaram à diminuição dos níveis de ATS IgG nas mães mais novas, muito provavelmente por terem melhores coberturas vacinais e, por essa mesma razão, os reforços naturais resultantes dos contactos com o vírus selvagem do sarampo terem deixado de existir ao longo do tempo, como é sugerido por outros autores (Cáceres *et al*, 2000; Vyse *et al*, 2006; Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010; Cutts *et al*, 2013). Ou seja, a idade biológica das mães não é em si responsável pela variação da CMG de ATS IgG no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos, mas permite que a vacinação e o contacto com o vírus selvagem aconteçam ou não. O que nos leva a supor, como muito plausível, que o estado vacinal e a exposição ao vírus selvagem sejam os dois principais fatores responsáveis pela CMG de ATS IgG nos recém-nascidos, como defendem outros autores (Cáceres *et al*, 2000; Leuridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010; Cutts *et al*, 2013).

Na análise estratificada do grupo de recém-nascidos filhos de mães não vacinadas a idade não exerceu qualquer influência na concentração geométrica de ATS IgG, muito provavelmente porque a concentração de ATS IgG, neste grupo, é tão elevada que não permite detetar diferenças resultantes dessa variável. Os mesmos resultados foram obtidos por Gonçalves *et al* (1998) em 1994, no estudo das puérperas portuguesas, onde a percentagem de mães não vacinadas era superior a 94% (Gonçalves *et al*, 1998).

Ainda na análise estratificada e no grupo de recém-nascidos filhos de mães vacinadas, a concentração de ATS IgG aumentou com o aumento da idade da toma da primeira vacina contra o sarampo, ainda que de forma pouco pronunciada, parecendo evidenciar que quanto mais tarde for administrada maiores os níveis de imunidade alcançados. No entanto, esta potencial associação também desaparece pelo efeito da idade materna, na análise multivariável. As mães destes recém-nascidos pertencem a uma geração que teve sarampo e são filhas de gerações que também tiveram a doença (Lemos, 1990; Lima, 1996; Portugal, 2012c), tendo provavelmente recebido grandes quantidades de ATS IgG através da imunidade passiva transmitida pelas suas mães. E neste contexto, quanto mais tarde foram vacinadas, melhor foi a sua resposta imunitária

à vacinação, tanto pela diminuição da interferência com os anticorpos maternos, como pela maior maturidade do seu sistema imunitário (Gonçalves, 1996; Gonçalves *et al* 1998; Cáceres *et al*, 2000; Leuridan *et al*, 2007; Uzacanin *et al*, 2011, Serres *et al*, 2012).

O risco de seronegatividade, à semelhança do que aconteceu com a concentração de ATS IgG, também esteve associado à idade materna, com exceção do grupo de mães não vacinadas e do grupo de mães vacinadas com apenas uma dose de vacina, supostamente pelas mesmas razões já enunciadas para a concentração de ATS IgG. Na análise de regressão logística simples estratificada, o risco de seronegatividade esteve ainda associado à idade gestacional e ao baixo peso à nascença, no entanto essa associação desapareceu no modelo final de regressão logística múltipla, pelo efeito da idade materna. Cáceres *et al* (2000) relata que a idade materna e a idade gestacional estão associadas com o risco de seronegatividade dos recém-nascidos, mas, nos estudos por ele referidos, o peso do bebé à nascença não teve qualquer influência naquele risco. Gonçalves *et al* (1998) encontrou menor risco de seronegatividade ATS IgG entre os recém-nascidos filhos de mães com maior nível de escolaridade, mas esses achados não foram encontrados neste estudo, assim como não foi encontrado mais nenhum outro fator adicional que estivesse associado à concentração de ATS IgG no soro do cordão umbilical, ou ao risco de seronegatividade ATS IgG destes recém-nascidos.

5 - RELEVÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A RECOMENDAÇÃO DA ESTRATÉGIA VACINAL - IDADE DA PRIMEIRA TOMA DE VASPR

Alguns países encontram-se numa situação muito semelhante a Portugal com taxas de cobertura vacinal muito elevadas e uma situação epidemiológica de eliminação do sarampo. Tal é o caso da Finlândia, da Dinamarca e da Suécia, países em que a primeira dose de vacina contra o sarampo é recomendada entre o 12 e os 18 meses de idade (ECDPC, 2014). Em países onde a taxa de cobertura vacinal é inferior à de Portugal e em que se observaram recentemente casos de sarampo, como a Alemanha e a Bélgica (US; 2011d) a primeira dose de vacina contra o sarampo é recomendada entre os 9 e 14 meses de idade (ECDPC, 2014).

À luz dos resultados obtidos neste estudo, parece que a antecipação da idade da 1ª toma de VASPR recomendada aos 12 meses pela DGS, em 2012, em Portugal (Portugal, 2012a) poderá ter de ser melhor estudada. Apesar da maioria dos bebés já nascer de mães vacinadas (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b) a quantidade de ATS IgG que estas mães passam para os seus filhos, no momento do parto, ainda é elevada e pode comprometer a eficácia da vacinação (originando “falências vacinais primárias”).

Se à presente amostra for aplicada a percentagem de queda de 18,3% que os ATS IgG maternos, supostamente, vão sofrendo a cada mês que passa após o parto, calculada por Plans *et al* (2010), verifica-se que só ao final de 27 meses, após o nascimento da criança é que 95% dos recém-nascidos apresentam níveis de ATS IgG inferiores a 40 mUI/ml (valor em que os anticorpos maternos já não interferem com anticorpos vacinais). Se se admite que o decréscimo determinado por Plans *et al* (2010) esteja correto e se aplique à população portuguesa, aos 12 meses quando se vacina pela primeira vez contra o sarampo, a probabilidade de encontrar anticorpos maternos é elevada, o que pode comprometer a eficácia da vacinação.

O dilema de antecipar ou adiar a idade da administração da primeira dose de vacina contra o sarampo não é uma questão de fácil resolução. Uma vez que a antecipação daquela vacina pode implicar menor o risco de contração da doença no período que decorre entre a perda de anticorpos maternos e a idade da vacinação, mas diminuir a eficácia da vacinação por aumento da probabilidade de interferência com anticorpos maternos (Nicoara *et al*, 1999; WHO, 2009a; Khalil *et al*, 2011; Serres *et al*, 2012). Em alternativa, o adiamento da idade da primeira dose vacina pode implicar maior risco de contração da doença no período compreendido entre a perda de

anticorpos maternos e a idade da vacinação, mas pode implicar também uma maior eficácia da vacinação, quer pela menor probabilidade de interferência com anticorpos maternos quer pela maior maturidade do sistema imunitário (Cáceres *et al*, 2008; Uzicanin *et al*, 2011; Serres *et al*, 2012).

Os dados recolhidos neste estudo indiciam a existência de uma probabilidade considerável de encontrar concentrações de anticorpos maternos em quantidades suficientes capazes de interferir com a resposta vacinal à idade dos 12 meses. Por esse motivo e sendo Portugal um país onde a existência de circulação do vírus selvagem do sarampo é praticamente nula desde 2004 (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c) o risco de contrair a doença parece ser bastante inferior ao risco de se vacinar na presença de anticorpos maternos, o que nos leva a considerar que, actualmente, a idade da primeira toma de VASPR talvez possa ser adiada.

6 - PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS

A idade da toma da VASPR I deve ser periodicamente estudada/avaliada, por forma a ajustar-se às mudanças epidemiológicas ocorridas, num país ou numa região, decorrentes do passar do tempo e das intervenções humanas para mudar o curso da doença.

O acompanhamento dos recém-nascidos agora aqui estudados até à idade indicada para fazerem a VASPR I, seria um estudo interessante de realizar, no sentido de confirmar, na idade da VASPR I, o nível de ATS IgG que as crianças apresentam. Este estudo permitiria saber que percentagem de crianças terá menos de 40 mUI/ml aos 12 meses, e como mediria o valor preciso de concentração, permitiria determinar com precisão a taxa de declínio de anticorpos em crianças portuguesas (um valor que Plans *et al* mediram nas crianças espanholas que estudaram). No entanto, este estudo levantaria questões logísticas e de adesão muito difíceis de contornar.

Poderia ainda ser monitorizado o estado vacinal das mães portuguesas no sentido de avaliar a evolução do estado vacinal destas, perceber a partir de que momento se deixa de ter mães não vacinadas contra o sarampo e mães vacinadas com apenas uma dose e passamos a ter a maioria das mães vacinadas com duas doses de vacina contra o sarampo.

O estudo da geração de futuras mães, nascidas depois de 1990 (mulheres vacinadas com duas doses de VASPR) e que praticamente já não contactaram com vírus selvagem do sarampo, permitiria avaliar a tendência de declínio do ATS IgG verificada na amostra de soros do cordão umbilical de mães vacinadas e sem sarampo. Os filhos destas mulheres irão certamente receber menores quantidades de ATS IgG das suas mães e nessa altura a idade da primeira dose poderá mesmo ter de ser antecipada.

**CAPÍTULO IX - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DO ESTUDO
EM ADOLESCENTES, IDADE DA TOMA DA VASPR II**

1 - APRESENTAÇÃO DO CAPÍTULO DE DISCUSSÃO

Este capítulo, à semelhança do anterior, fará uma interpretação dos resultados tendo em conta a literatura científica e as diferentes teorias e correntes de pensamento nesta área. Dar-se-á conta das principais contribuições para a compreensão das estratégias vacinais de controlo e eliminação do sarampo em Portugal, em particular, no que diz respeito à idade da toma da segunda dose de vacina VASPR.

A discussão também será feita pelos seguintes tópicos de análise: validade interna; validade externa; estado vacinal; concentração de ATS IgG e risco de seronegatividade; fatores associados à concentração de ATS IgG e ao risco de seronegatividade. No final será feita uma análise da idade mais adequada para a realização da VASPR II assim como proposta de investigações futuras para clarificar o assunto em discussão.

2 - VALIDADE INTERNA

Como já referido no capítulo anterior, os estudos epidemiológicos podem apresentar três potenciais fatores que afetam a validade dos mesmos: o acaso, o viés, e o “confundimento” (Gordis, 2011, Beaglehole, 2003). Nesta amostra, o tamanho amostral foi baseado no estudo de Davidkin *et al* (2008) por se tratar de um estudo muito semelhante em termos de objetivos, métodos e de desenho. À semelhança do estudo dos recém-nascidos, os dados vacinais dos adolescentes e dos jovens aqui estudados, também apresentam elevada qualidade, pelas mesmas razões. O mesmo se aplica à qualidade da principal variável dependente (quantidade de anticorpos específicos contra o sarampo) e da variável derivada (seropositividade). Também as questões relacionadas com o “confundimento” terão ficado convenientemente controladas nas análises estratificadas e nos modelos de regressão linear e logística (Beaglehole *et al*, 2003).

3 - VALIDADE EXTERNA

No que diz respeito à validade externa, apesar de a amostra não ser representativa dos adolescentes e jovens portugueses, não impede a sua comparação com outros estudos nacionais e internacionais, onde se utilizaram os mesmos métodos. Reconhece-se, à semelhança do que já foi dito anteriormente para os estudos dos recém-nascidos, que possíveis extrapolações destes dados para a população portuguesa devam ser cautelosas.

4 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS E COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS

Neste ponto será feita a comparação dos principais achados resultantes deste estudo, com os encontrados por outros autores em Portugal e noutras regiões do mundo.

4.1 - ESQUEMA VACINAL SEGUIDO PELOS ADOLESCENTES E JOVENS

Quando analisado o estado vacinal dos adolescentes e jovens incluídos neste estudo, verifica-se que todos eles estão vacinados com duas doses de VASPR (taxa de cobertura vacinal 100%, para a 1ª e segunda dose de VASPR), cumprindo as orientações da DGS (Portugal, 2001; Portugal 2006, Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c) e da OMS (2006; 2011; 2013), que visam o objetivo de eliminar o sarampo através de manutenção de elevadas taxas de coberturas vacinal, que devem superiores a 95% em toda população.

Se este grupo de adolescente e jovens for comparado com o grupo das mães dos recém-nascidos atrás estudados pode-se verificar que aqueles estão mais vacinados. Ou seja, as taxas de cobertura vacinal dos adolescentes e jovens são maiores e respeitaram melhor as idades de vacinação indicadas pela DGS. No grupo das mães, só a partir da geração nascida depois do ano de 1993 (mães com menos de 20 anos) é que a taxa de cobertura vacinal atinge valores superiores a 95% para as duas doses de vacina antissarampo. Os dados da DGS (Portugal, 2012b) atestam que a cobertura vacinal contra o sarampo em Portugal se situa acima dos 95%, para a 1ª dose, pelo menos, desde 1990, e 95%, para a segunda dose pelo menos desde 2006.

No que diz respeito ao cumprimento das idades recomendadas para a administração da primeira e segunda dose de vacina, quase todos indivíduos dos grupos nascidos entre 1990-93, 1994-95 e 2001-03 respeitam as idades recomendadas pela DGS (Portugal, 2012a; Portugal, 2102b; Portugal, 2012c), sendo a média da toma da primeira dose de 15 meses de idade e a da segunda de 5-6 anos ou 10-13 anos de idade, conforme a recomendação para cada coorte de nascimento.

Na amostra aqui estudada, a maior parte dos indivíduos nascidos entre 1990-93 realizaram a segunda dose de vacina entre os 10-13 anos de idade e os indivíduos nascidos entre os 1994-95 e 2001-03 realizaram a segunda toma de vacina quando tinham entre 5-6 anos, correspondente com as orientações da DGS nas suas diferentes

circulares normativas (tabela 21) (Portugal, 1987; Portugal, 1990; Portugal, 1999; Portugal, 2001).

4.2 - CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E SERONEGATIVIDADE NAS TRÊS COORTES VACINAIS

Tal como já foi referido anteriormente a CMG de ATS IgG da coorte B, vacinada em média há 12,9 anos, foi de 156 mUI/ml ($IC\ 95\% = 123 - 198,56$ mUI/ml), a da coorte A, vacinada em média há 9,59 anos, de 916,22 mUI/ml ($IC\ 95\% = 653,13 - 1285,28$ mUI/ml) e da coorte C, vacinada em média há 5,75 anos, de 1559,98 ($IC\ 95\% = 1084,60-2035,35$ mUI/ml).

Davikin *et al* (2008) realizaram um estudo na Finlândia onde mediu o nível de ATS IgG aos 1, 8 e 15 anos depois da segunda dose de VASPR e verificou que o grupo vacinado há 15 anos (a quem chamaram grupo 1) apresentava um título de ATS IgG de 729 mUI/ml, o grupo vacinado há 8 anos (a quem chamou grupo 2) apresentava um título de 957 mUI/ml e o grupo vacinado apenas há um ano (a quem chamou grupo 3) apresentou um título de ATS IgG igual a 1917 mUI/ml. A tabela 33 compara os valores encontrados neste estudo e os valores encontrados por Davikin *et al* (2008) na Finlândia. A coorte B do presente estudo pode comparar-se com o grupo 1 do estudo de Davikin *et al* (2008). Têm apenas uma diferença média de 2,64 anos no tempo decorrido desde da última vacinação. No entanto, a diferença de concentração geométrica de ATS IgG é muito elevada. A coorte finlandesa apresentou, em média, mais 573 mUI/ml (729 mUI/ml - $156 = 573$ mUI/ml). A coorte A deste estudo pode ser comparada com o grupo 2 do estudo de Davikin *et al* (2008). Estas coortes apresentaram uma diferença média de tempo decorrido desde da última vacinação de apenas 1,36 anos e uma diferença de ATS IgG praticamente nula (957 mUI/ml - $916,22 = 40$ mUI/ml). A coorte C do presente estudo pode ser comparada com o grupo 3 Davikin *et al* (2008), por terem ambas, sido vacinadas, em média há menos de 5 anos. Estas duas coortes apresentam uma diferença de tempo decorrido desde da última vacinação de 4,42 anos, a favor deste estudo, e uma diferença de ATS IgG de 357 mUI/ml a favor do estudo finlandês (1917 mUI/ml - $1559,98 = 357,02$ mUI/ml). As diferenças de níveis de concentração de ATS IgG entre a coorte C e o grupo 3 podem ser justificadas pela diferença de tempo decorrido desde a última vacinação, que é menor no estudo finlandês, e daí apresentar um maior nível de ATS IgG. As diferenças entre a coorte A e o grupo 2 são praticamente nulas. Já as diferenças entre a coorte B do presente estudo e o grupo 1 do

estudo finlandês seriam importantes de compreender, uma vez que, os jovens finlandeses foram vacinados há mais tempo (15 anos) que os portugueses (12 anos) e ainda assim apresentaram maior nível de ATS IgG.

Davikin *et al* (2008) concluíram que os níveis de ATS IgG caem 3,5% por ano decorrido depois VASPR II, mas a seroproteção contra o sarampo é bastante duradoura: ao final de 15 anos 95% dos indivíduos ainda estão protegidos contra o sarampo, embora os autores tenham concluído que a seroproteção contra o sarampo tem vindo a diminuir à medida que os contactos com o vírus selvagem também têm diminuído (Davikin *et al*, 2008).

Relativamente aos níveis de seronegatividade ATS IgG obtidos no estudo aqui apresentado, eles foram bastante mais altos que os níveis registados no Inquérito Serológico Nacional realizado em Portugal entre 2002 e 2004, para os mesmos grupos etários (Portugal, 2004a). Nos grupos por nós estudados, só as coortes com idades compreendidas entre os 10 e 13 anos de idade (nascidos entre 2001-03) é que apresentaram uma percentagem de seronegativos inferior aos 5% preconizado pela OMS para aquele grupo etário, com vista à eliminação da doença (Hof *et al*, 2000; WHO, 2009b). Os níveis de seronegatividade encontrados na coorte A, B e C no presente estudo foram muitos próximos, mas ainda assim, mais altos que os níveis encontrados na Alemanha em coortes com características bastante idênticas às agora estudadas, onde a percentagem de seronegativos foi de 23,2% nos indivíduos vacinados com VASPR II há mais de 8 anos, de 7,4% nos vacinados há entre 3-7 anos e de 4% nos indivíduos vacinados há menos de 2 anos (Poethko-Müller *et al*, 2012) (tabela 33). Mas tanto no nosso estudo, como no estudo alemão os valores de seronegatividade foram bastante mais altos que os 5% encontrados por Davikin *et al* (2008) e que os 6% encontrados no Inquérito Serológico Nacional realizado em 2002-04, para aqueles grupos etários (Portugal, 2004a).

Em todos os estudos consultados, com a exceção do finlandês (Davikin *et al*, 2008), os valores de seronegatividade são superiores aos 5% recomendados pela OMS (WHO, 2009b) e em todos eles os seus autores defendem que a proteção contra o sarampo diminui com o tempo decorrido desde a última vacinação (Davikin *et al*, 2008; Poethko-Müller *et al*, 2012).

Tabela 33 - Dados comparativos dos valores obtidos no presente estudo com os de outros estudos onde todos os indivíduos realizaram duas doses de VASPR

	Grupos estudados	Tempo desde VASPR II	CGM ATS IgG (mUI/ml)	Seronegatividade (%)
Davikin <i>et al</i> , 2008 (Finlândia)	1	15 Anos	729	5
	2	8 Anos	957	-
	3	1 Ano	1917	-
Poethko-Müller <i>et al</i> , 2012 (Alemanha)		Mais de 8 anos	-	23,2
		3-7 Anos	-	7,4
		Menos de 2 anos	-	4
Presente estudo (Portugal)	A	8 – 11 Anos	916	37,5
	B	Mais de 12 anos	156	56,3
	C	Menos de 7 anos	1598	2,3

4.3 - FATORES ASSOCIADOS À CONCENTRAÇÃO DE ATS IgG E O RISCO DE SERONEGATIVIDADE NAS TRÊS COORTES VACINAIS

A análise paramétrica não revela a existência de diferenças estatisticamente significativas, nos níveis de ATS IgG, entre as coortes que foram vacinadas com a VASPR II aos 5-6 anos de idade e as que foram vacinadas com a VASPR II aos 10-13 anos de idade. No entanto, quando comparamos a coorte vacinada aos 10-13 anos de idade (coorte A), que foi vacinada em média há menos de 10 anos, com a que foi vacinada aos 5-6 anos de idade em média há mais de 12 anos (coorte B), a coorte A apresenta maiores níveis de ATS IgG. E quando comparamos esta mesma coorte A com a coorte C vacinada aos 5-6 anos de idade há menos de 6 anos, a coorte C apresenta maior nível de ATS igG. O que nos leva a concluir que parece ser indiferente vacinar aos 5-6 anos ou entre os 10 e 13 anos de idade no que diz respeito à eficácia da vacinação. Neste contexto, o que parece ser importante na determinação dos níveis de anticorpos contra o sarampo nos adolescentes e jovens é o tempo decorrido desde da última vacinação VASPR, como já descrito por outros autores (Davikin *et al*, 2008; Poethko-Müller *et al*, 2012). Por outras palavras, os indivíduos que apresentaram maiores concentrações de ATS IgG foram aqueles que foram vacinados há menos tempo, independentemente de terem feito a VASPR II aos 5-6 anos ou entre os 10-13 anos de idade.

Se compararmos as cortes A e B, nascidas entre 1990-93 e entre 1994-95 respetivamente, com as coortes também nascidas entre 1990-93 e entre 1994-95 estudadas no Inquérito Serológico Nacional, em 2002-04 (Portugal, 2004a), verificamos que as coortes estudadas no Inquérito Serológico, apresentaram menores níveis de

seronegatividade que as coortes A e B, aqui estudadas. Mas à altura da realização do Inquérito Serológico Nacional as coortes por eles estudadas tinham sido vacinadas há muito menos tempo (menos de 3 anos), enquanto as coortes atuais (A e B) foram vacinadas há mais de 8 anos.

Comparando ainda as coortes A e B com as coortes a que à altura da realização do Inquérito Serológico Nacional teriam as mesmas idades e o mesmo tempo decorrido desde da última vacinação, ou seja, teriam nascido entre os anos de 1980-83 e os anos de 1983-84, também as coortes estudadas no Inquérito Serológico Nacional apresentaram menores níveis de seronegatividade ATS IgG (Portugal, 2004a) que as atuais coortes A e B. No entanto, as coortes estudadas no Inquérito ainda viveram numa altura em que a incidência de sarampo era elevada em Portugal e, provavelmente, ainda contactaram com o vírus selvagem da doença (Lemos, 1990; Lima, 1996; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c), o que poderá justificar uma maior nível de anticorpos relativamente as coortes por nós estudadas (Cáceres *et al*, 2000; Amela *et al*, 2002; Portugal, 2004a; Vyse *et al*, 2006; Leuridan *et al*, 2007; Davikin *et al*, 2008; Plans *et al*, 2010; Cutts *et al*, 2013).

Não foi encontrado, neste estudo, nenhum outro fator associado à concentração de ATS IgG ou ao risco seronegatividade ATS IgG, embora outros autores tivessem achado uma associação estatisticamente significativa com o sexo (Davikin *et al*, 2008) e com outros fatores de natureza sociodemográfica (Poethko-Müller *et al*, 2012). O risco de seronegatividade ATS, neste estudo, esteve associado aos mesmos fatores que a concentração de ATS IgG.

5 - RELEVÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A RECOMENDAÇÃO DA ESTRATÉGIA VACINAL - IDADE DA SEGUNDA TOMA DE VASPR

A análise paramétrica revelou a não existência de diferenças estatisticamente significativas na concentração geométrica de ATS IgG entre os indivíduos que foram vacinados com VASPR II aos 5-6 anos e aqueles que foram vacinados entre os 10 e os 13 anos de idade.

Foram comparadas as coortes vacinais deste estudo que realizaram a VASPR II aos 5-6 anos (coorte B e C) com a coortes estudadas noutros países, onde a VASPR II também é recomendada aos 5-6 anos de idade, como por exemplo as estudadas por Davikin *et al* (2008) na Finlândia, e as estudadas por Poethko-Müller *et al* (2012) na Alemanha, onde as formulações de vacina utilizadas e o método de doseamento de ATS foram idênticos, aos que foram utilizados neste estudo. Verificou-se que os níveis de seronegatividade são maiores nas coortes portuguesas, por comparação às dos outros dois estudos. No entanto, a Alemanha registou casos de sarampo em 2011 (US, 2011b; Germany, 2012), o que poderá justificar a diminuição daqueles níveis de seronegatividade no país (Amela *et al*, 2002; Leiridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010; Seward *et al*, 2012). Já a Finlândia não regista casos de sarampo endémico desde de 1990 e, mesmo assim, 95% dos indivíduos estão seropositivos para os anticorpos contra o sarampo até 15 anos após a toma da VASPR II (Davikin *et al*, 2008).

Por outro lado, foram comparados os países onde a VASPR II é administrada aos 10-13 anos de idade, como é o caso da Bélgica (Theeten *et al*, 2010) e o caso de Portugal, para as coortes nascidas antes de 1993 (coorte A do presente estudo), também foi utilizada a VASPR e os níveis de ATS IgG foram medidos através do método imunoenzimático ELISA do kit *Enzygnost® Anti-measles Virus/IgG*. Verificamos que os níveis de seronegatividade ATS IgG foram também superiores nas nossas coortes (coorte A). No entanto a Bélgica registou casos de sarampo em 2011 (US, 2011b; WHO, 2011) e Portugal não regista nenhum caso de sarampo endémico desde 2004 (Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c). Estes factos reforçam a possibilidade de que os grandes responsáveis de concentração e seronegatividade ATS IgG possam ser o tempo decorrido desde a última vacinação e a exposição ao vírus selvagem do sarampo (Amela *et al*, 2002; Davikin *et al*, 2008; Poethko-Müller *et al*, 2012; Leiridan *et al*, 2007; Plans *et al*, 2010; Seward *et al*, 2012) e não tanto a idade em que a VASPR II é administrada, ficando no entanto por explicar os baixos níveis de

seronegatividade registados na Finlândia, na ausência de casos de sarampo desde 1990 (Davikin *et al*, 2008).

Portugal poderá apresentar uma situação mais favorável à eliminação do sarampo relativamente a outros países, porque apresenta taxas de cobertura vacinal com a primeira dose de vacina muito elevadas, que aumentaram consecutivamente ao longo dos anos mantendo-se acima dos 95% a partir de 1990. Esta situação deve-se ao efeito da persistência do programa de rotina completado por ações de repescagem, realizadas no país ao longo do tempo; à possibilidade da primeira dose de VASPR ter sido administrada em idades em que não interferiu com os anticorpos maternos, uma vez que esta vacina foi dada em Portugal durante muitos anos aos 15 meses de idade ou mesmo depois; associada às elevadas taxas de cobertura vacinal com duas doses de VASPR, independentemente da idade; aumentadas pelo facto de muitas mulheres em Portugal se terem vacinado com VASPR para se imunizarem contra a rubéola (Portugal, 2011a; Portugal, 2011b; Portugal, 2011c; Portugal, 2012a; Portugal, 2012b; Portugal, 2012c), podem justificar a melhor posição de Portugal em relação a outros países da Europa e do mundo.

Na estratégia de eliminação do sarampo é importante que o nível de seroproteção induzido pela primeira dose de vacina contra a doença mantenha mais de 95% dos indivíduos seropositivos até à idade da segunda toma de vacina e que a segunda dose garanta proteção para o resto da vida (Hof *et al*, 2000; WHO, 2009a; WHO; 2009b).

Os resultados obtidos neste estudo parecem indicar que vacinar aos 5-6 anos de idade parece ser uma estratégia com potencialidades positivas e cautelosas, se considerar que a primeira dose de vacina tem uma longevidade semelhante à da segunda dose, pois quando se administrar VASPR II aos 5-6 anos de idade, mais de 95% dos indivíduos ainda poderão estar seropositivos para os anticorpos específicos contra o sarampo, para além de se estarem a eliminar mais cedo as eventuais falhas imunitárias que possam ter ocorrido à VASPR I (Halperin *et al*, 2009; Seward *et al*, 2012).

Por outro lado, se se adiar a idade da toma da VASPR II dos 5-6 anos para os 10-13 anos de idade, e admitindo mais uma vez que a longevidade da VASPR I seja igual à da VASPR II, corre-se o risco de, a partir do nono ano após a toma da VASPR I, a proteção contra o sarampo já não ser a suficiente para garantir proteção a todos os indivíduos; uma vez que aos 10-13 anos de idade, uma percentagem importante de crianças, poderá já não ter níveis de seropositividade superiores aos 95% recomendados

pela OMS (Hof *et al*, 2000; WHO, 2009a, WHO, 2009b) considerando o valor de 8,9 anos estimado neste estudo. Este facto, juntamente com o facto das possíveis falhas imunitárias que possam ter ocorrido à primeira dose de vacina só serem colmatadas mais tarde, pode aumentar o risco de contágio no período decorrido entre VASPR I e VASPR II (Halperin *et al*, 2009; Seward *et al*, 2012).

Assim, a potencial vantagem desta estratégia (2ª dose aos 10-13 anos de idade) é manter a imunidade até mais tarde porém, implica a potencial desvantagem de deixar indivíduos suscetíveis em idades críticas (idade escolar 5-9 anos), comprometendo eventualmente a imunidade de grupo nessas idades, embora em Portugal, neste momento, o risco de infeção nessa idade (e noutras) seja praticamente nulo.

6 - PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS

Como investigações futuras propomos a realização de outros estudos para medir o nível de anticorpos contra o sarampo à idade da toma da segunda dose de VASPR (5-6 anos) e avaliar com rigor a duração desses anticorpos induzidos pela VASPR I.

A medição dos níveis de ATS IgG nos jovens que perderam a oportunidade de se vacinarem com a VASPR II aos 5-6 anos, e que por volta dos 10-13 voltarão ao centro de saúde para se vacinarem com a Td, poderia ser uma oportunidade adicional para avaliar a longevidade da seroproteção conferida pela VASPR I, mas neste caso, um pouco mais tarde aos 10-13 anos de idade. No entanto, devido ao reduzido número de indivíduos que se encontram nestas condições em Portugal, é praticamente impossível obter uma amostra com dimensão suficiente para garantir poder estatístico.

Era igualmente importante acompanhar as coortes aqui estudadas, ao longo do tempo, para confirmar a tendência de decréscimo dos níveis de ATS IgG verificadas na amostra.

A vigilância epidemiológica de indivíduos vacinados com duas doses de VASPR e com níveis de ATS IgG inferiores a 150 mUI/ml é uma questão que também deve ser levada em consideração. Seria interessante avaliar se os indivíduos vacinados contra o sarampo, perante surtos de sarampo, têm proteção contra a doença, independentemente do seu nível de ATS IgG prévio. Esta abordagem poderia reavaliar o valor de corte estabelecido até hoje para a definição do valor de proteção contra a doença, ou poderia sugerir a administração de uma terceira dose de vacina contra o sarampo.

A realização de inquéritos nacionais sero-epidemiológicos periódicos, também parece ser uma questão de importância vital, no sentido de adequar as estratégias vacinais às mudanças epidemiológicas que vão ocorrendo no país.

CAPÍTULO X - CONCLUSÕES

1 - IDADE DA TOMA DA VASPR I

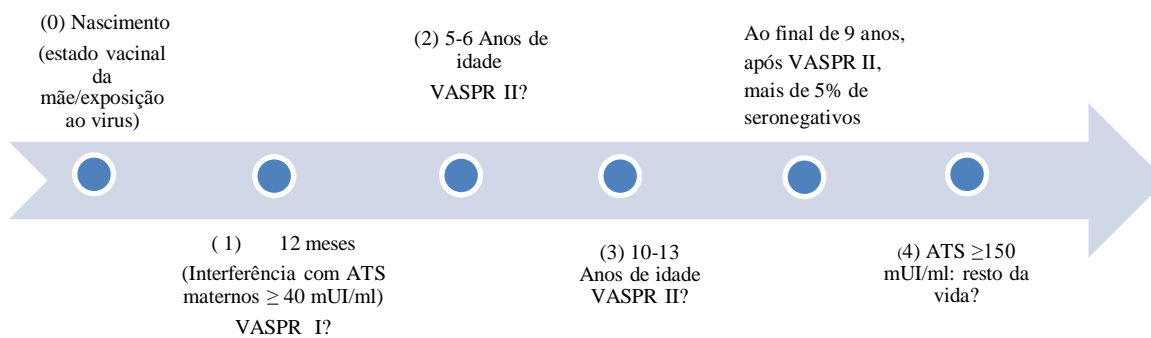
- A grande maioria das crianças que nascem atualmente em Portugal são filhas de mães que foram vacinadas contra o sarampo e que, muito provavelmente, ainda contactaram com o vírus selvagem da doença;
- À medida que a estratégia vacinal contra o sarampo foi sendo aplicada em Portugal, as taxas de cobertura vacinal aumentaram, aumentando também o cumprimento das idades recomendadas pela DGS da administração da primeira e da segunda dose de vacina;
- A evolução da aplicação da estratégia vacinal contra o sarampo fez aumentar o fenómeno de imunidade de grupo entre a população portuguesa e poderá ter feito diminuir a circulação do vírus selvagem, fazendo também diminuir a duração e a dimensão dos surtos de doença que foram atingindo o país. Consequentemente, os reforços naturais foram cada vez menores, o que poderá ter justificado a diminuição dos níveis de anticorpos nas mães mais novas;
- As mães mais velhas foram as que apresentaram maiores níveis de ATS IgG, possivelmente porque foram também elas as que estiveram mais expostas à circulação do vírus da selvagem do sarampo e, simultaneamente, as que tiveram menos oportunidades de serem vacinadas;
- As crianças que atualmente nascem em Portugal, apesar de já nascerem de mães que foram vacinadas contra o sarampo, são também elas filha/os de mães que viveram numa altura em que a incidência de sarampo era elevada em Portugal. Este facto pode justificar o elevado nível de anticorpos maternos contra o sarampo transferidos para os recém-nascidos através do sangue do cordão umbilical, anticorpos esses, que ainda poderão interferir com a eficácia da vacinação aos 12 meses de idade;
- Os dados deste estudo indiciam que vacinar aos 12 meses poderá ser cedo demais. Mas, no futuro, quando todos os recém-nascidos nascerem de mães que foram vacinadas contra o sarampo e pertencerem à geração de mãe que não contactou com o vírus selvagem do sarampo, muito provavelmente a idade da VASPR I poderá ter de ser antecipada para idades que poderão ser mesmo inferiores aos atuais 12 meses.

2 - IDADE DA TOMA DA VASPR II

- Os adolescentes e os jovens incluídos neste estudo pertencem a uma geração de portugueses que, praticamente, já não contactou com o vírus selvagem do sarampo, podendo assim o seu nível de ATS IgG dever-se exclusivamente à vacinação;
- Os indivíduos que se vacinaram com VASPR II aos 5-6 anos de idade e os indivíduos que se vacinaram com VASPR II aos 10-13 de idade, não apresentaram diferenças nos níveis ATS IgG;
- Os indivíduos vacinados com VASPR II há menos tempo foram aqueles que apresentaram maiores níveis de ATS IgG, ou seja a seroproteção contra o sarampo diminui com o tempo decorrido desde a última vacinação;
- A percentagem de indivíduos seronegativos foi inferior aos 5% recomendados pela OMS nos indivíduos vacinados há menos de 9 anos, mas foi superior a 50% nos indivíduos vacinados há mais de 12 anos;
- Vacinar aos 10-13 anos poderá comprometer o nível de ATS IgG entre a VASPR I e a VASPR II deixando os indivíduos susceptíveis à doença, neste período, uma vez que o nível de ATS IgG induzidos pela primeira dose poderá não ser suficientemente longo para proteger os indivíduos até à idade da VASPR II e também porque as falhas imunitárias que poderão ter ocorrido à VASPR I, só ficarão colmatadas mais tarde (aos 10-13 anos de idade). O que pode aumentar as hipóteses de risco de contágio durante o período decorrido entre a VASPR I e VASPR II. No entanto, vacinar mais tarde, parece prolongar a seroproteção durante mais tempo;
- Vacinar com VASPR II aos 5-6 anos de idade ou aos 10-13 anos de idade parece ser indiferente na determinação da eficácia da vacinação. Porém, vacinar aos 5-6 anos parece não comprometer a seroproteção entre VASPR I e VASPR II, mas poderá encurtá-la, uma vez que parece não durar para toda a vida. No entanto, as falhas imunitárias que possam ter ocorrido à VASPR I são colmatadas mais cedo.
- Devido ao elevado número de indivíduos, nesta amostra, que ficam seronegativos a partir do nono ano após a toma da VASPR II, talvez deva ser equacionada a possibilidade de introduzir uma 3ª dose de vacina contra o sarampo, através de novos estudos.

A figura 2 procura resumir as principais conclusões deste trabalho, baseando-se numa análise comparativa entre o conhecimento e a prática actual e os resultados que este estudo apresentou. Esta análise permite realçar o conhecimento adquirido com este estudo e, principalmente, a existência de aspectos menos claros que sugerem fortemente a realização de novos estudos."

Figura 2 - Esquema resumo da tese



O que se sabe:	O que o nosso estudo interroga:
(0) Mães com história vacinal heterogénea: 0 doses, 1 dose, 2 doses, e com possível contacto com o vírus selvagem do sarampo.	(0) A curto prazo é espectável que a maioria das mães seja vacinada com duas doses de VASPR e que não tenham contacto com o vírus selvagem do sarampo.
(1) Tendo em conta os atuais valores de ATS IgG maternos à nascença, e assumindo a queda dos mesmos após o nascimento, proposta por Plans <i>et al</i> (2010), só ao final dos 27 meses de idade é que, supostamente os, ATS IgG maternos não interferem com os ATS IgG vacinais.	(1) As atuais mães podem ainda ter tido contacto com o vírus selvagem do sarampo o que indicia que a data atual para a VASPR I poderá ser cedo (e assumindo a queda referida). Mas para as futuras gerações de mães, a curto prazo, já não é espectável que este contacto aconteça. Este facto irá muito provavelmente diminuir a concentração de ATS IgG maternos no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos filhos destas mulheres, fazendo com que a data adequada para a primeira dose vacina contra o sarampo possa ser antecipada.
(2) Atualmente a VASPR II é administrada aos 5-6 anos idade.	(2) Se se assumir que a queda verificada após a VASPR I é igual à verificada após VASPR II, a VASPR II poderia ser administrada 9 anos após a toma da primeira vacina (10 anos de idade?)

<p>(3) Estratégia vacinal para a VASPR II utilizada dose até 1999, para as coortes nascidas antes de 1993, inclusive.</p>	<p>(3) Será esta a mais adequada, tendo em conta o referido em 2?</p>
<p>(4) Atualmente são recomendadas apenas duas doses de VASPR, assumindo-se que se tem imunidade para toda a vida.</p>	<p>(4) Ao fim de 9 anos após a toma da VASPR II, 5% dos indivíduos já estão seronegativos contra o sarampo, o que poderá sugerir a introdução de uma terceira dose de vacina.</p>
<p><u>Comentários gerais:</u></p> <p>1- As características sero-epidemiológicas das populações vacinais estão em constante mudança, o que nos remete para a necessidade de estudos periódicos e contínuos.</p> <p>2- Num futuro próximo, a manter-se a atual situação, as futuras gerações terão menor probabilidade de contactarem com o vírus selvagem do sarampo, o que lhes irá diminuir as concentrações de anticorpos contra a doença no seu sangue. Assim, os valores de origem de concentração de ATS IgG maternos serão diferentes, possivelmente menores, e as suas taxas de queda serão maiores, assim como as taxas de queda dos anticorpos de origem vacinal, o que poderá deixar os indivíduos desprotegidos mais cedo. Isto leva-nos a considerar que a VASPR I e a VASPR II possam ser administradas mais cedo e, também, que seja ponderada a possibilidade da introdução de doses adicionais de vacina.</p>	

BIBLIOGRAFIA

Abrantes AV. Programa nacional de vacinação: a adopção de uma vacina combinada contra sarampo, a rubéola e a parotidite epidémica. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 1985; 3:7-18.

Amela C, Pachon I, De Ary F. Evaluation of the measles, mumps and rubella immunization programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *European Journal of Epidemiology*. 2002; 18:71-9.

Anderson Rm May R. Immunization and herd immunity. *Lancet*. 1990; 335:641-45.

Andrews N, Tischer A, Siedber A, Pebody RC, Christopher B, Cotter S, *et al*. Towards elimination: measles susceptibility in Australia and 17 European countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 86:197-204.

Arevshatian L, Clements CJ, Lwanga SK, Misore AO, Ndumbe P; Seward JF, *et al*. An evaluation of infant immunization in Africa: is a transformation in progress? *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85(6): 421-500.

Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. *Epidemiologia básica*. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública; 2003. ISBN 972-98811-2-X.

Braga ID. *Assistência, saúde pública e prática médica em Portugal (séculos XV-XIX)*. Lisboa: Universitária Editora; 2001.

Cáceres VM, Strbel PT, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout Infancy: a review. *Clinical Infection Diseases*. 2000;31:110-9.

Carson MN, Spady DW, Albrecht P, Beeler JA, Thippawong J, Barreto LM. Measles vaccination of infants in well-vaccination population. *Pediatric Infect Diseases Journal*. 1995;14(1):17-22.

Carvalho C. Determinação dos níveis imunitários para o tétano e difteria.. *Arquivos do Instituto Nacional de Saúde*; 1983; III:19-40. Volume especial dedicado ao Inquérito Serológico Nacional - Portugal Continental 1979/80 ao qual foi atribuído o Prémio Ricardo Jorge de Saúde Pública.

Clements CJ, Strasburg M, Cutts FT, Torel C. The epidemiology of measles. *World Health Statistics Quarterly. Rap Trimestriel de Statistique Sanitaires Mondiales*, 1992; 45(2-3):285-91.

Cutts FT, Lessler J, Metcal CJE. Measles elimination progress: challenges and implication for rubella control. *Exper Rev Vaccines*. 2013;12(8): 917-32.

Damien B, Huiss S, Schneider F, Muller CP. Estimated susceptibility to asymptomatic secondary immune response against measles in late convalescent and vaccinated person. *Journal of Medical Virology*. 1998; 56(1):85-90.

Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in a MMR vaccinated cohort: a 20-year follow-up. 2008; 197(7):950-6.

De Serres G, Boulianne N, Defay F, Brousseau N, Benoît M, Lacoursière S, *et al.* Higher risk of measles when the first dose of 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):394-402.

Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: open source epidemiologic statistics for public health: version 3.01. [acedido em 2013/09/05]. Disponível em: http://www.openepi.com/v37/Menu/OE_Menu.htm.

Diedrich S, Claus H, Scherier E. Immunity status against poliomyelitis in Germany: determination of cut-off values International Units. *BMC Infect Diseases*. 2002;2:2. doi:10.1186/1471-2334-2-2.

Dopatka HD, Giesendford B. Single point quantification of antibody by Elisa without need of a reference curve. *J Clin. Lab Anal*. 1992; 6: 417-22.

ECDPC - Vaccine schedule. Stockholm, Sweden: European Centre for Diseases Prevention and Control, 2005. [acedido em 2014/02/14]. Disponível em: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.

Gans H, Dehovitz R, Forghani B, Beeler J, Maldonado Y, Arvin NA. Measles and mumps vaccination as a model to investigate the developing immune system: passive and active immunity during the first year of live. *Vaccine*. 2003; 21:3398-405.

Gerad T, Keusch A, Kenneth J, Bar J. Doenças infecciosas: princípios de imunização e do uso de vacinas. In: Fauci AS, Harrison TR, Barycki J, Prusiński A, Czelej W. Harrison tratado de medicina interna. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2000.

Geral DS, Golden MD. Neurologic events following DTP immunization. *Act Psiq Port*; 1996. 46:457-62.

Germany. Robert Koch-Institute. Information on measles. Berlin-Wedding, Germany: Robert Koch-Institute; 2014. [acedido em 2014/02/10]. Disponível em http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Measles/Measles_node.html.

Germany. Siemens. Enzygnost anti-measles virus/IgG. [Em linha]. Erlangen, Germany: Siemens; March 2011. [Consult. 20-11-2013]. Disponível em <http://www.healthcare.siemens.com/infectious-disease-testing/systems/bep-iii-system/assays>.

Gomes MC, Domingos T, Paulo, AC. Condições para eliminação do sarampo, parotidite e rubéola com duas doses de vacina. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 1999; 30(5): 403.

Gonçalves G, Cutts F, Hills M, Andrade HR, Trigo FA, Barros H. Transplacental transfer of measles and total IgG. *Epidemiol Infect*. 1999a;122: 273-79.

Gonçalves G, Frade J, Santos MA, Saraiva J.C. Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type TD. Duration of immunity following vaccination. *BMC Public Health*. 2007;7:109. doi:10.1186/1471-2458-7-109.

Gonçalves G, Tavares F, Andrade HR. Estudos de seroconversão pelo componente sarampo da VASPR, em concelho de Saborosa. *Acta Médica Portuguesa*. 1999b; 11:1079-84.

Gonçalves G, Tavares SF, Andrade HR, Cutts F. Concentração de IgG antissarampo em soros maternos e do cordão umbilical, segundo o estado vacinal das mães. *Acta Médica Portuguesa*. 1998; 11:883-92.

Gonçalves G. Passive immunity against measles : evaluation of factors affecting the levels of measles antibody in mother's sera and cord sera, and the determinants of the

efficiency of transplacental transport of measles antibody, in Oporto, Portugal. London: London School of Hygiene; 1996. Doctoral thesis.

Gordis L. *Epidemiologia*. 4ª edição. Lisboa: Lusodidata; 2011. ISBN 978-1-4160-4002-6.

Halperin S, Ferrera G, Scheifele D, Predy G, Stella G, Cuccia M, *et al.* Safety and immunogenicity of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine given as a second dose in children up six years of age. *Vaccine*. 2009; 27:2701-06.

Helfand RF, Kim DK, Gary HE, Edwards GL, Bisson GP, Papania MJ, *et al.* Nonclassic measles infection in immune population exposed to measles during a college bus trip. *Journal of Medical Virology*. 1998; 56:337-41.

Hill AB. *Bradford Hill's principles of medical statistic*. 12th ed. London: Edward Arnold; 1991.

Hof S, Berbera G, Melker H, Spaendonc M. Sero epidemiology of measles antibodies in the Netherlands: a cross-sectional study in a national sample and communities with low vaccine coverage. *Vaccine*. 2000; 18: 931-40.

Iturbe EB, Sánchez Giénez FG, Cots MB, Martín FJ, Domingo JD, Sánchez MG, *et al.* *Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2008*. Barcelona: *An Pediatr*. 68;1:63-69.

Kelly H, Riddell MA, Gidding HF, Nolan T, Gilbert GL. A random cluster survey and convenience sample give comparable estimates of immunity to Vaccine preventable diseases in children of school age in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2002; 20(25-26):3130-6.

Khalil MKM, Nadrad HM, Yahia AL, Elghazali G. Seroresponse to the second measles vaccine dose at school entry in Qassim province, Saudi Arabia. *EMHL*. 2011;17 (3):191-5.

Klinge J, Lugauer S, Korn K, Heining U, Stehr, K. Comparison of immunogenicity and reactogenicity of measles, mumps and rubella(MMR) vaccine in Germany children vaccinated at 9-11; 12-14 or 15-17 month of age. *Vaccine*. 2000; 18 (27):3134-40.

Kumar ML, Johnson CE, Chui LW, Whitwell JK, Staehkle B, Nalin D. Immune response to measles vaccine in 6 month-old infants of measles seronegative mothers. *Vaccine*. 1998; 16 (20):2047-51.

Lemos L, Escumalha M, Branco O. O sarampo que temos (teremos...): reflexões sobre uma amostragem da situação vacinal. *Rev Port Pediatr*. 1990; 21:19-22.

Leuridan E, Damme PV. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine*. 2007; 25:6296-304.

Lima G. O sarampo que ainda temos: dinâmica. *Saúde em Números*. 1996: 11(2):9-14.

Loureiro H. Eficácia em vacinação: elementos essenciais na prática de enfermagem. *Referência*. 2004;12: 62-72.

Macedo SA. Doenças evitáveis por vacinas a propósito de uma casuística. *Boletim do Hospital Geral de Santo António do Porto*. 1993;4:5-12.

Maroco J. *Análise estatística com utilização de SPSS*. 3ª edição. Lisboa: Edições Sílabo; 2007. ISBN: 978-972-618-452-2.

McCauley MC, Stokley SH, Stevenson JH, Fischebein DB. Adolescent vaccination: coverage achieved by ages 13-15 year, and vaccination received as recommended during ages 11-12 years : National Health Interview Survey 1997-2003. *J Adolesc Health*. 2008 (43):540-547.

Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programs: a population-based approach. *Epidemiol Infection*. 1998; 121:637-43.

Min Shil Nokes DJ, Hsu-Mei H, Lu CF. Protective titres of measles neutralising antibody. *J Med Virology*. 2000; 62:511-17.

Mossong J, Muller C. Modelling measles re-emergence as result of waning pf immunity in vaccination populations. *Vaccine*. 2003; 69 (1):135-42.

Mulders MN, Nebiea KY, Fack F, Kapitanyuk T, Sanou O, Valéa DC, *et al.* Limited diversity of measles field isolates after a national immunization day in Burkina Faso: progress from endemic to epidemic transmission. *J Infect Dis.* 2003; 187 (suppl 1): S277-82.

Nicoara C, Zach K, Trachsel D, Germann D, Matter L. Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. *Clin Diagn Lab Immunology.* 1999; 6:868-71.

Oliveira AG. *Bioestatística, epidemiologia e investigação.* Lisboa: Edições Técnicas; 2009. ISBN 978-972-757-558-9.

Plans P, Costa J, Dominguez A, Torner N, Borrás E, Plasència A. Prevalence of protective measles virus antibody levels in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2010; 17:691-4.

Plans P. Prevalence of antibodies associated with herd immunity: a new indicator to evaluate the establishment of herd immunity and decide immunization strategies. *Med Decis Making.* 2010;30(4):438-43.

Poethko-Müller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles, mumps and rubella specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One.* 2012;7(8):e 42867.

Porter R. *The greatest benefit to mankind : a medical history of humanity from antiquity to the present.* London: Fontana Press; 1999.

Portugal. Instituto Nacional de Estatística. *Estatísticas demográficas 2012: estatísticas oficiais: edição de 2013.* Lisboa: INE; 2013a. ISBN: 978-989-25-0115-4.

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. *Programa nacional de eliminação do sarampo 2013b.* Lisboa: DGS, 2013.

Portugal. Ministério da Saúde. Sistema de Informação nas Unidades de Saúde (SINUS). Guarda: centro de saúde do Sabugal. ULS Guarda; 2013c.

Portugal. Ministério da Saúde. Sistema de Informação nas Unidades de Saúde (SINUS). Pinhal: ACES Pinhal Litoral. centro de saúde Arnaldo Sampaio; 2013d.

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Programa nacional de vacinação: normas de vacinação. Lisboa: DGS, 2012a. (Circular Normativa 04/2011 de 26/01/2012).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Programa nacional de eliminação do sarampo 2012. Lisboa: DGS, 2012b.

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Boletim de vacinação. Lisboa: DGS, 2012c.

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Recomendações para a prevenção da transmissão de sarampo nas unidades de saúde. Lisboa: DGS, 2011a. (Circular Normativa 01/2011 de 07/06/2011).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Vacinação complementar contra o sarampo. Lisboa: DGS 2011b. (Circular Normativa 011/2011 de 07/06/2011).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Normas de vacinação: reforço da vigilância epidemiológica e controlo do sarampo. Lisboa: DGS, 2011c. (Circular Normativa 012/2011 de 07/06/2011).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Programa nacional de vacinação 2006. Lisboa: DGS, 2006. (Orientações Técnicas. Circular Normativa N° 10/DT, 21/12/2005).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo efectividade: 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001 - 2002. Lisboa: DGS, 2004a.

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Programa de erradicação da poliomielite: vigilância clínica, epidemiológica e laboratorial da paralisia flácida aguda. Lisboa: DGS, 2004b. (Circular Normativa N°08DSSP de 04/05/2004).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Programa nacional de vacinação. Lisboa: DGS, 2001. (Orientações Técnicas; 10).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Programa nacional de vacinação 2000. Lisboa: DGS, 1999. (Orientações Técnicas. Circular Normativa Nº 09/DT, 21/12/1999).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Normas de vacinação do programa nacional de vacinação. Lisboa: DGS, 1990. (Circular Normativa 10 DTF, 04/09/1990).

Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Programa de vacinação contra a parotidite epidémica. Lisboa: DGS, 1987. (Norma de Serviço /DTP, 12/2/1987).

Ratnam S, Gadag V, West R, Burris J, Oates E, Stead F, *et al.* Comparison of commercial enzyme-immunoassay kits with plaque reduction neutralization test for detection of measles-virus antibody. *J Clin Microbiol.* 1995; 33(4):811-5.

Riddell MA, Byrnes BG, Leydon JA, Kelly HA. Dried venous blood samples for the detection and quantification of measles IgG using a commercial enzyme immunoassay. *Bull World Health Organ.* 2003; 81(10):701-7.

Robertson SE. The immunological basis for immunization: poliomyelitis. Geneva: World Health Organization; 1993.

Schneideider-Schaules S, Muelen V. Measles virus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths, PD, Mortimer P, ed. *lit. Principles and practice of clinical virology.* 6th edition. San Francisco, CA: John Wiley Sons; 2000. 533–559.

Seward JF, Orenstein WA. A rare event: a measles outbreak in a population with 2-dose measles vaccine coverage. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(3):403-5.

Siegrist CA, Barrios C, Martinez X, Brandt C, Berney M. Influence of maternal antibodies on vaccines responses: inhibition of antibody but not T cell response allows successful early prime-boost strategies in mice. *Eur J Immunology.* 1998; 28 (12):4138-48.

Sournia JC. História da medicina. Lisboa: Instituto Piaget; 1995.

Subtil CL. Os primórdios da organização do Programa Nacional de Vacinação em Portugal. *Referência.* 2011; III(4): 167-174.

Tharmaphornpilas P, Yoocharean P, Rasdjarmrearnsook A, Theamboonlers A, Poovarawan, Y. Seroprevalence of antibodies to measles, mumps, and rubella among Thai population: evaluation of measles/MMR immunization programme. *Heath Popul Nutr.* 2009; 1:80-86.

Theeten H, Hutse V, Hens N, Yavuz Y, Hoppenbrouwers K, Beutles P, *et al.* Infants vaccination coverage in 2005 and predictive factors for complete or valid vaccination in Flanders, Belgium: an EPI-survey. *Vaccine.* 2007; 25:4940-8.

Theeten H, Hutse V, Hens N, Yavuz Y, Hoppenbrouwers K, Beutles P, *et al.* Are we hitting immunity targets?: the 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. *Epidemiology Infect.* 2010; 1:1-11.

Tischer A, Andrews N, Kafatos G, Nardone G, Berber SG, Davidkin I, *et al.* Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparisons of seroprevalence data across 21 European countries and Australia. *Epidemiol Infect.* 2007; 135(5):787-97.

Tischer A, Gerke E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine.* 2000; 18:1382-92.

US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella: vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendation and Reports.* 1998; 22 (RR-8);1-57.

US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports.* 2011a; 62(4):1-34.

US Department of Health and Human Services Center Control of Diseases. Increased Transmission and Outbreaks of Measles—European region, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Dec 2011b 2;60 (47):1605–10.

Uzicanin A, Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis.* 2011; 204:S133-S148.

Van Loon AM. What laboratory studies will reduce the risk of poliovirus being missed? *Bulletin WHO*. 2000; 78 (3): 361-3.

Vandermeulen C, Roelants M, Theeten H, Dame VP, Hoppenbrouwers K. Vaccination coverage and sociodemographic determinants of measles-mumps-rubella vaccination in three different age group. *Eur J. Pediatric*. 2008; (167):1161-1168.

Vandermeulen C, Theeten H, Dame VP, Hoppenbrouwers K. Vaccination coverage in 14 year-old adolescents: Documentation, timeliness, and socio-demographic determinants. *Pediatrics*. 2008; (121):E428-E434.

Vandermeulen C. 25 years of measles-mumps-rubella vaccination: epidemiological and immunological considerations regarding mumps. Leuven, Belgium: Katholieke Universiteit Leuven; 2009. Dissertation.

Velimirovic B. *Infection diseases in Europe: a fresh look*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1984.

Vesikari B, Baer M, Willems, P. Immunogenicity and safety of second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. *Pediatr Infect Dis Journal*. 2007; 26(2):153-8.

Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, Pebody R, Morgan-Capner, Miller E. Interpreting serological surveys using mixture models: the seroepidemiology of measles, mumps and rubella in England and Wales at the beginning of 21 st century. *Epidemiol Infect*. 2006 (134) 1303-1312.

World Health Organization. Measles outbreaks: regions of the Americas, Europe and Africa. Geneva: Global Alert and Response (GAR). WHO; 2011. [acedido em 2011/03/14]. Disponível em: http://www.who.int/csr/don/2011_10_07/en/.

World Health Organization. Measles: the immunological basis for immunization 2009: module 7: measles update 2009. Geneva: WHO;2009a. [acedido em 2013/09/10]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597555_eng.pdf.

World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper. *Wky Epidemiology Rec*. 2009b;84:349-369.

World Health Organization. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection : WHO European Region strategic plan 2005-2010. Copenhagen, Denmark: WHO; 2006.

World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization : forty-first report. Geneva: WHO; 1991. (WHO Technical Report Series; 814).

World Health Organization. Immunization policy: Global Program for Vaccines and Immunization : Expanded Program on Immunization. Geneva: WHO; 1995.

ANEXOS