

AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOROLÓGICA DE UMA VACINA ANTI-RUBÉOLA (AMOSTRA CENDEHILL) EM POPULAÇÃO URBANA

H. G. SCHATZMAYR⁽¹⁾ e J. A. MESQUITA⁽²⁾

RESUMO

Trezentos e cinquenta e um voluntários foram examinados por testes de inibição da hemaglutinação para a presença de anticorpos para rubéola (Fig. 2), sendo organizados em seguida dois grupos: A) Famílias cujas mães possuíam anticorpos, nas quais foram vacinados um ou mais menores e deixado pelo menos um controle sem vacina (total de 32 vacinados e 22 controles familiares); B) Demais famílias, não vacinadas, para controle das infecções naturais pelo vírus da rubéola na comunidade (16 indivíduos).

A amostra Cendehill (Lote 53/11 — Laboratório RIT, Genval, Bélgica) foi aplicada por via subcutânea e vacinados e controles familiares (Grupo A) visitados diariamente até quatro semanas após a vacinação.

A 2.^a coleta, nove semanas após, mostrou formação de anticorpos em 100% dos vacinados (Título pré-vacinal $> 1/10$), com título geométrico médio de 1/65,6 (Fig. 1). Todos os controles dos grupos A e B mantiveram o título pré-vacinal de $< 1/10$. A avaliação clínica realizada não pôde relacionar a vacinação a nenhum dos quadros clínicos observados nos vacinados e controles. A vacina empregada mostrou boa antigenicidade e aparentemente não se disseminou no ambiente familiar; a duração e exato valor da imunidade obtida devem ser considerados ainda em fase de avaliação.

INTRODUÇÃO

A rubéola constitui infecção via de regra sem gravidade quando surge na primeira infância, porém no início da gravidez pode resultar em embriopatias freqüentemente severas. Embora esta infecção não possa ser considerada um problema prioritário de Saúde Pública em nosso meio, julgamos de interesse a análise de uma vacina anti-rubéola aplicada em condições de alto inter-contágio, em uma área urbana, visando seu possível uso em futuro próximo, em segmentos escolhidos da população.

MATERIAL E METODOS

Vacina — Utilizou-se a vacina do Laboratório RIT, Genval, Bélgica, preparada em células de rim de coelho (Partida 53/11) e liofilizada. Após reconstituição, a vacina foi aplicada na dose de 0,5 ml subcutânea, na região do deltóide.

População vacinada — Moradores de um parque residencial, os quais são assistidos médico e socialmente em uma Unidade Sanitária pertencente a nossa Fundação (FENSP), foram convidados pessoalmente ou por carta a participar do programa. De 351

Trabalho do Laboratório de Virus Vesiculares e Exantemáticos, Departamento de Ciências Biológicas, com a colaboração do Departamento de Ciências Sociais e da Unidade Sanitária Dr. Germano Sival Farias, Fundação Ensino Especializado de Saúde Pública (FENSP), Caixa Postal 16, ZC-24, Rio de Janeiro — GB, Brasil

(1) Professor-Adjunto, responsável pelo Laboratório de Virus da FENSP

(2) Virologista, Auxiliar de Ensino da FENSP

peças foram colhidas amostras de sangue periférico, embebendo-se discos de papel de filtro¹. Após provas de inibição da hemaglutinação (IH), 121 pessoas sem anticorpos ($< 1/10$), compondo as respectivas famílias, foram distribuídas nos grupos seguintes:

Grupo A — Vinte e três famílias cujas mães ou responsáveis possuíam anticorpos para rubéola (Título $\geq 1/20$) sendo vacinados um ou mais dos menores da casa, e deixado sem vacinação pelo menos um deles, compreendendo trinta e dois vacinados e vinte e dois controles familiares. As idades neste grupo variaram entre dois a dezoito anos.

Grupo B — Treze famílias cujas mães ou responsáveis não possuíam anticorpos e que foram deixadas sem vacinação, compreendendo dezesseis menores entre dois a doze anos.

A 2.^a coleta de sangue foi realizada nove semanas após a vacinação.

O nível sócio-econômico da população estudada era baixo, com condições de moradia deficientes e alto inter-contágio.

Prova de inibição da hemaglutinação — Os discos de papel de filtro foram suspensos em salina por uma noite, e os inibidores inespecíficos de hemaglutinação, precipitados por heparina-cloreto de manganês⁵. Os soros foram tratados com hemácias de pintos de 1 dia, colhidas em Alsever, sendo a mesma partida de células vermelhas usada para a prova realizada em micro-placas de Lucite. O antígeno foi fornecido pelo Laboratório RIT, Genval, Bélgica e a mistura vírus-soro foi incubada por 1 hora a 4-6°C e após adição de hemácias a 0,16%, por mais uma hora a 4-6°C antes da leitura.

Avaliação clínica — Os jovens incluídos no Grupo A, foram examinados previamente e controlados diariamente após a vacinação inclusive nos fins de semana, por visitadoras especialmente treinadas. A temperatura de cada indivíduo foi anotada, bem como encaminhados a exame clínico todos os casos suspeitos de exantema, reação ganglionar ou qualquer outra manifestação anormal relatada pela família.

RESULTADOS

A possibilidade da disseminação dentro da família, do vírus atenuado nos levou a organizar a vacinação nas famílias cujas mães possuíam anticorpos, reservando as demais para os grupos de controle da população.

Os títulos anti-hemaglutinantes pós-vacinais para rubéola são apresentados na Fig. 1.

A resposta à vacina alcançou o título médio de 1/65,6, com a variação de 1/20-1/320, enquanto que entre os não vacinados (controles familiares) não se verificaram modificações dos títulos pré-vacinais de $< 1/10$.

O outro grupo controle (B) foi constituído tendo em vista a possibilidade da entrada do vírus da rubéola na comunidade, durante o período de nove semanas entre a vacinação e a 2.^a coleta de sangue. Nenhum dos 16 indivíduos neste grupo apresentou modificações nos títulos em relação aos obtidos na 1.^a coleta.

A avaliação clínica dos vacinados e controles familiares, através de visita domiciliar diária quatro semanas após a vacinação, mostrou que não ocorreu nenhuma infecção diagnosticável clinicamente como rubéola. Entre os 32 jovens vacinados surgiram durante o período de visita domiciliar, bronquite (1 caso), faringite (1 caso), piodermite (1 caso), reação ganglionar submaxilar (2 casos), diarreia (2 casos) e 1 caso de febre acima de 38°C, a qual surgiu no 16.^o dia após a vacinação caindo a 37,5°C no dia seguinte e a 36,4°C e 36,0°C nos dois dias posteriores. O exame clínico deste caso não revelou exantema ou reação ganglionar e o título anti-hemaglutinante alcançou 1/20 na 2.^a coleta. Nos 22 controles familiares verificaram-se 2 casos de diarreia, 2 casos de erupção não diferenciada, 1 caso de icterícia ligeira e 2 síndromes respiratórias com febre (máximas 38,5 e 38,8°C).

O grupo controle da população composta de 16 indivíduos não pôde ser visitado diariamente, como previsto anteriormente, porém a ausência de anticorpos detectáveis para rubéola no grupo, exclui a presença de infecção no período estudado.

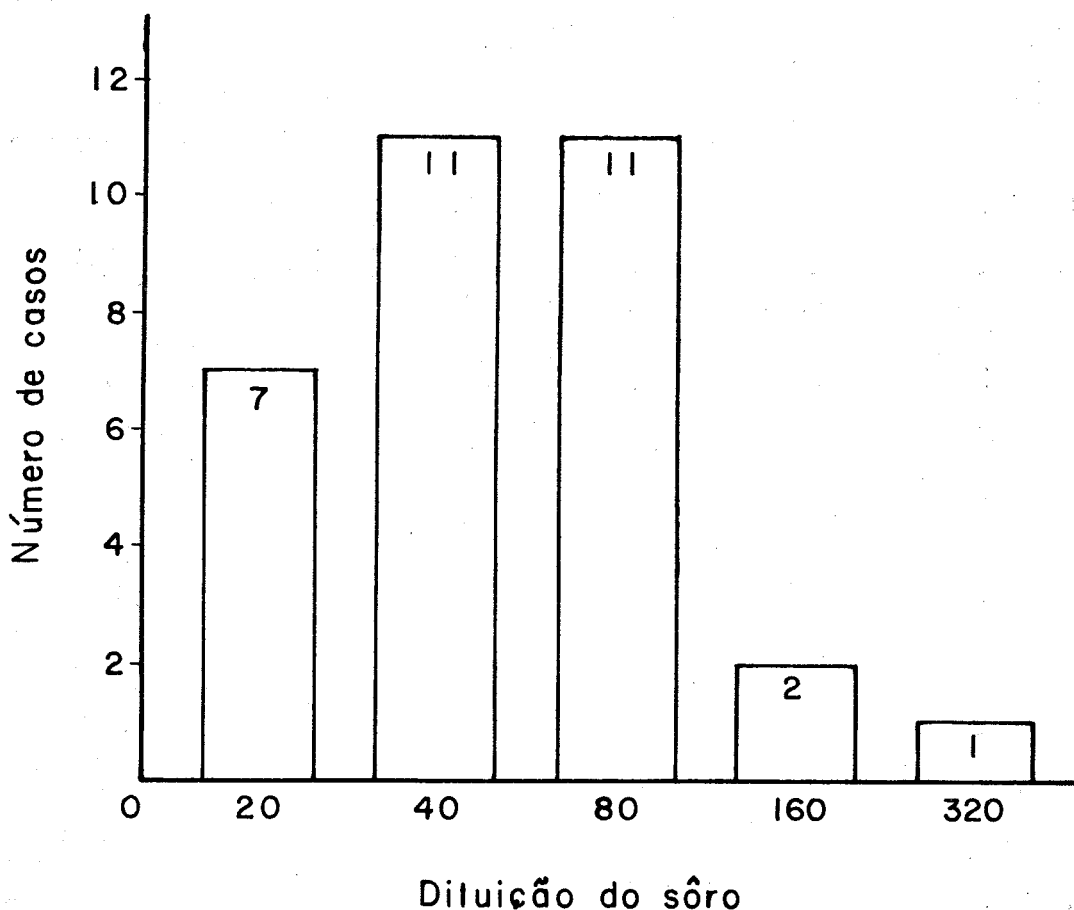


Fig. 1 — Anticorpos inibidores da hemaglutinação para rubéola 9 semanas após a vacinação Amostra Cendehill, Partida 53/11 (Título pré-vacinal: < 10)

DISCUSSÃO

A finalidade dêste trabalho foi avaliar em condições de alto inter-contágio, em uma população de baixo nível sócio-econômico, o poder antigênico de uma vacina contra rubéola, bem como a possível disseminação do vírus a partir dos vacinados dentro da família. Infecções por rubéola têm sido diagnosticadas no Estado da Guanabara em recém-nascidos através dados clínicos, epidemiológicos e em nosso Laboratório, também sorológicos. Através de contatos com diversos Centros de Pediatria, os quais nos tem procurado trazendo casos clínicos em crianças nos primeiros meses de vida, para confirmação sorológica, observamos que uma incidência elevada de infecções por rubéola deve ter ocorrido em meados do ano de 1968. Os dados sorológicos obtidos nos in-

divíduos vacinados mostram uma formação de anticorpos inibidores da hemaglutinação em 100% dos vacinados.

A disseminação de vírus a partir dos vacinados não tem sido observada em outros inquéritos com vacinas anti-rubéola com a amostra CENDEHILL^{3, 4, 6}, em nosso caso, julgamos que esta disseminação igualmente não ocorreu, considerando a total falta de anticorpos, nos contrôles familiares.

As técnicas empregadas para a coleta de material e o tratamento para eliminação de inibidores inespecíficos de hemaglutinação foram previamente testados e comparados em relação à amostras de sangue colhidas dos mesmos indivíduos por punção venosa e por discos de papel de filtro, obtendo-se resultados comparáveis e reproduzíveis. O mesmo método de coleta tem sido usado em nosso

IDADE (ANOS)	ANTICORPOS PRESENTES TITULO ≥ 10	ANTICORPOS AUSENTES TITULO < 10	TOTAL	% COM ANTICORPOS	% SEM ANTICORPOS
Sem indicação	2	—	2	—	
1	1	7	8	12,5	87,5
2	5	15	20	25	75
3	8	17	25	32	68
4	9	11	20	45	55
5	10	12	22	45	55
6	10	8	18	55	45
7	8	5	13	61	39
8	12	3	15	80	20
9	17	7	24	71	29
10-19	64	17	81	79	21
≥ 20	84	19	103	81,5	18,5
Total	230	121	351		

Fig. 2 — Anticorpos inibidores de hemaglutinação para rubéola na população estudada antes da vacinação

Laboratório na pesquisa de anticorpos para enterovírus⁷.

O controle, realizado através visitas domiciliares diárias e o exame clínico quando necessário, não revelou diferenças importantes entre os grupos vacinados e não vacinados, não sendo detectado nenhum quadro comparável à infecção natural por rubéola.

Dados sobre a presença de anticorpos para rubéola em nosso meio são ainda esparsos; na população por nós estudada verifica-se a presença de anticorpos em crianças de baixa idade, atingindo 81,5% da população adulta acima de 20 anos.

COTILLO² em São Paulo, demonstrou que cerca de 22% das gestantes eram suscetí-

veis, dado que se aproxima bastante dos nossos em relação à população adulta jovem.

Inquéritos de avaliação da resposta imunitária à amostra Cendehill, através a prova de inibição da hemaglutinação, realizados em diversos laboratórios mostram diferentes níveis de anticorpos, o que dificulta a comparação dos resultados obtidos; o teste de IH foi porém demonstrado como mais sensível que o de neutralização para detecção de pequenas quantidades de anticorpos³.

Pelos resultados obtidos, julgamos a vacina testada em condições de conduzir a formação de anticorpos em títulos apreciáveis nos vacinados, sem atingir a contatos próximos; a duração da imunidade alcançada

com a vacina, bem como a exata proteção contra a infecção natural, devem ser consideradas ainda em fase de avaliação.

S U M M A R Y

Clinical and serological evaluation of a anti-rubella vaccine (CENDEHILL sample) in an urban population

351 volunteers have been examined for the presence of HI Rubella antibodies (Fig. 2) and, later, two groups have been organized: Group A — Families whose mothers were positive (HI titer $\geq 1/20$), and in which one or more children have been vaccinated and one or more were left as control (total numbers: 32 vaccinees and 22 family controls), Group B — Families in which the children have not been vaccinated, as control for natural infections (16 individuals).

Cendehill strain (Batch 53/11 — RIT Laboratory, Genval, Belgium) has been given subcutaneously, and Group A has been daily visited at home, during 4 weeks after vaccination.

The 2nd blood collection, 9 weeks later has shown 100% conversion in the vaccinees and 0% in both control groups (pre-vaccinal titer all groups $< 1/10$); the geometrical mean titer has reached $1/65.6$ (Fig. 1). The clinical evaluation could not relate the vaccination with any of the symptoms observed in the vaccinees and controls, during the 4-week period. The Rubella vaccine employed has shown good antigenicity and apparently there was no dissemination in the family; the duration and exact value of the obtained immunity should be further studied.

A G R A D E C I M E N T O S

Este trabalho surgiu por sugestão e sob o estímulo do Sr. Supervisor Setorial de Ensino do Ministério da Saúde, Dr. Sebastião

Duarte de Barros Filho e foi realizado com a colaboração da Administradora das Áreas de Treinamento da FENSP, Maria Antonieta Siqueira Prado e a equipe da Unidade Sanitária Germano Sinval Farias, chefiada pelo Dr. Joaquim Pinto Dantas, bem como do Departamento de Ciências Sociais, sob a chefia da Dra. Acácia R. Mendonça e a colaboração de Luiz Mendonça e Maria Diana Lacerda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHIN, J.; SCHIMIDT, N. J.; LENNETTE, E. H. & HANAHOE, M. — Filter paper disc method of collecting whole blood for serologic studies in children. *Amer. J. Epidem.* 84:74-80, 1966.
2. COTILLO, L. G. — Anticorpos neutralizantes contra rubéola num grupo de gestantes de São Paulo. *Rev. Saúde Públ.* 2:29-43, 1968.
3. DU PAN, R. M.; HUYGELEN, C.; PEETERMANS, J. & PRINZIE, A. — Clinical trials with a live attenuated Rubella Virus vaccine. *Amer. J. Dis. Child.* 115:658-662, 1968.
4. MAJER, R. — Röteln-Epidemiologische Untersuchungen und Erfahrungen mit ainen attenuirten Impfstoff ("Cendehill strain"). *Helvet. Paediat. Acta* 22:579-590, 1967.
5. PLOTKIN, J. A.; BECHTEL, D. J. & SEDWICK, W. D. — A simple method for removal of Rubella hemagglutination inhibitors from serum adaptable to finger-tip blood. *Amer. J. Epidem.* 88:301-304, 1968.
6. PLOTKIN, J. A.; FARGUHAR, J.; KATZ, M.; PRINZIE, A. & INGALLS, T. H. — An attenuated Rubella strain adapted to primary rabbit kidney. *Amer. J. Epidem.* 88:97-102, 1968.
7. SCHATZMAYR, H. G. & HOMMA, A. — Avaliação sorológica da vacina oral, tipo Sabin contra a poliomielite em região semi-rural. I — Formação de anticorpos em vacinados. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* (Em publicação).

Recebido para publicação em 6/11/1969.