

RESPOSTA SOROLÓGICA DE ADULTOS À VACINAÇÃO CONTRA A RUBÉOLA *

J. A. N. Candeias**
Cornélio P. Rosenberg***
M. L. Rácz**

RSPU-B/366

CANDEIAS, J. A. N. et al. *Resposta sorológica de adultos à vacinação contra a rubéola.* Rev. Saúde públ., S. Paulo, 11:345-52, 1977.

RESUMO: Foi estudada a resposta sorológica à vacinação contra a rubéola, por via subcutânea, com a cepa vacinal viva atenuada Wistar RA 27/3, num grupo de 30 professoras da rede municipal de ensino de São Paulo. Foram escolhidos, como participantes do grupo, indivíduos destituídos de imunidade contra a rubéola, tendo as dosagens de anticorpos inibidores da hemaglutinação e fixadores do complemento sido feitas em amostras de soro colhidas 10, 30, 90 e 180 dias após a vacinação. Tanto nas provas de inibição da hemaglutinação, como fixação do complemento, observou-se uma soro-conversão de 96,6%. Não se observaram quaisquer relações vacinais no grupo em estudo.

UNITERMOS: Rubéola, vacina. Hemaglutinação, anticorpos inibidores. Anticorpos fixadores de complemento.

INTRODUÇÃO

A imunização contra a rubéola é feita com vacinas vivas atenuadas preparadas com diversas cepas de vírus, sendo, de um modo geral, muito satisfatórios os resultados obtidos, em todos os aspectos sob que possam querer analisar-se. Diversas pesquisas feitas no sentido de avaliar a eficiência das vacinas atualmente disponíveis^{1, 18, 21, 30} comparam os níveis de anticorpos inibidores da hemaglutinação e anticorpos neutralizantes conseguidos com o processo vacinal, com os que se desenvolvem

na infecção natural. Raramente fazem referência aos anticorpos fixadores do complemento, considerando vários autores que estes não se formam na infecção vacinal^{11, 13, 24, 43}. Tal conceito não tem mais razão para aceitar-se, uma vez que, respeitando determinadas técnicas, é possível detectar a presença de anticorpos fixadores do complemento como resposta à vacinação contra a rubéola^{19, 20, 26}.

A finalidade da presente pesquisa é avaliar a eficiência da vacina Wistar RA 27/3,

* Pesquisa financiada pelo Departamento de Assistência Escolar da Secretária de Educação da Prefeitura Municipal de São Paulo.

** Do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP — "Setor Saúde Pública" — Av. Dr. Arnaldo, 715 — São Paulo, SP — Brasil.

*** Do Departamento de Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Saúde Pública da USP — Av. Dr. Arnaldo, 715 — São Paulo, SP — Brasil.

em indivíduos adultos, em termos da soroc conversão obtida e comparar os níveis de anticorpos inibidores da hemaglutinação e fixadores do complemento, dosados em amostras de soro colhidas após a vacinação.

MATERIAL E MÉTODOS

Soros de prova

Os indivíduos selecionados para a vacinação provieram de um grupo previamente estudado², tendo sido escolhidos aqueles em que foi reconfirmada a ausência de imunidade contra a rubéola, isto é, os que possuíam títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação menores do que 8 e títulos de anticorpos fixadores do complemento menores do que 4. Foram vacinados 52 indivíduos do sexo feminino, com idade variando entre 20 e 35 anos ou mais, pertencentes à rede municipal de ensino de São Paulo. Cada um recebeu 0,5 ml da vacina Wistar RA 27/3, numa só dose, por via subcutânea, na região deltóide, depois do que se submeteram a coletas de sangue, por punção venosa, 10, 30, 90 e 180 dias após a vacinação. Dos 52 indivíduos vacinados, somente se aproveitaram 30, total que corresponde aos que atenderam às coletas previstas. As diversas amostras de soro obtidas foram conservadas a -20°C, até serem testadas.

Reação de inibição da hemaglutinação

Esta reação foi realizada segundo o método de microtitulação em placas "V" (Cooke Engineering Co.) com volumes de 0,025 ml e 0,050 ml, respeitando-se as normas estabelecidas pelo Center for Disease Control¹⁰, dentre as quais, a que se refere à remoção dos inibidores inespecíficos do soro com o reagente heparina/MnCl₂. Utilizou-se um antígeno comercial* tendo sido feita

sua titulação em triplicata, antes da execução de cada reação de modo a poder confirmar-se a utilização de 4 unidades aglutinantes do antígeno. Na reação de inibição da hemaglutinação os soros foram testados nas diluições de 1:8 até 1:256.

Reação de fixação do complemento

A reação de fixação do complemento foi realizada de acordo com as normas estabelecidas por Lennette² usando-se 4 unidades de um antígeno obtido de células BHK-21 infectadas; a extração deste antígeno foi feita segundo técnica descrita por Schmidt e Lennette³⁵, com tampão de glicina 0,1 M em pH 9,5. Nesta reação os soros foram testados nas diluições de 1:4 até 1:32.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação nos diversos períodos depois da vacinação. Já no 10º dia puderam detectar-se anticorpos cujos títulos tinham uma média geométrica de 12,6, valor que ao fim de 30 dias passou para 17,6, aumentando nos períodos seguintes para 26,9 e 41,8. Estes valores traduzem, de modo bem evidente, a atividade imunizante da vacina utilizada.

Na Tabela 2 é apresentada a distribuição dos títulos de anticorpos fixadores do complemento. Neste caso, os níveis de anticorpos, apesar de não acompanharem os observados para os anticorpos inibidores da hemaglutinação, continuam refletindo a eficiência da vacinação.

Na Tabela 3 apresentam-se os aumentos dos títulos pós-vacinais, comparando-se as proporções de soros em que puderam ser detectados tais aumentos, ao se titularem os anticorpos inibidores da hemaglutinação e fixadores do complemento. Esta comparação permite estabelecer a taxa de soroc conversão obtida, que foi de 96,6%.

* Flow Laboratories, Inc. Rockville, U.S.A.

TABELA 1

Distribuição dos títulos de anticorpos inibidores da hemaglutinação em indivíduos vacinados contra a rubéola (Wistar RA 27/3)

Período após vacinação	Total soros	Número de soros com título:							G
		< 8	8	16	32	64	128	≥ 256	
10 dias	30	17	8	2	2	1	0	0	12,6
30 dias	30	1	9	8	9	3	0	0	17,6
90 dias	30	1	1	10	12	5	1	0	26,9
180 dias	30	1	1	4	10	11	2	1	41,8

TABELA 2

Distribuição dos títulos de anticorpos fixadores do complemento em indivíduos vacinados contra a rubéola (Wistar RA 27/3)

Período após vacinação	Total soros	Número de soros com título:					G
		< 4	4	8	16	≥ 32	
10 dias	30	29	1	0	0	0	4,0
30 dias	30	25	3	2	0	0	5,2
90 dias	30	6	8	15	1	0	6,4
180 dias	30	1	6	22	1	0	6,9

TABELA 3

Resposta sorológica dos indivíduos vacinados contra a rubéola (Wistar RA 27/3)

Aumento de títulos de anticorpos pós-vacinais	Proporção de vacinados com os aumentos de títulos:	
	Inibição da hemaglutinação	Fixação do complemento
≥ 4 vezes	19/30	1/30
< 4 vezes	10/30	28/30
Negativo	1/30	1/30
Total de soro-conversões	29/30	29/30

Na Figura estão representadas graficamente as médias geométricas dos títulos de anticorpos, pós-vacinais, inibidores da hemaglutinação e fixadores do complemento.

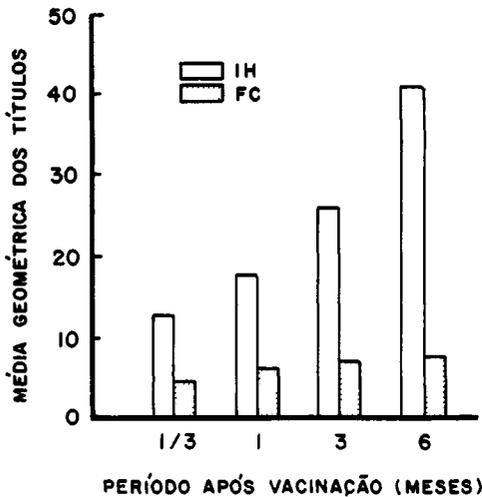


Figura — Média geométrica dos títulos pós-vacinais de anticorpos inibidores da hemaglutinação e fixadores do complemento.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A infecção natural ocasionada pelo vírus da rubéola é acompanhada da formação de anticorpos inibidores da hemaglutinação,

neutralizantes, fixadores do complemento e anticorpos identificáveis por técnicas de imunofluorescência, sendo ainda possível comprovar a simultaneidade de outras respostas sorológicas^{6, 25, 38.}

Os estudos comparativos feitos entre as diversas cepas vacinais de vírus da rubéola e a chamada cepa "selvagem" são concordes em demonstrar que os níveis de anticorpos inibidores da hemaglutinação e neutralizantes são inferiores aos observados na infecção natural^{19, 22, 24, 27, 36.} Já em relação aos anticorpos fixadores do complemento e anticorpos identificáveis por imunofluorescência não é possível encontrar esta concordância nos primeiros trabalhos publicados a respeito^{8, 11, 13, 24, 25,} uma vez que se faz referência à sua ausência, na resposta vacinal. Os trabalhos posteriores^{8, 19, 36} demonstram, definitivamente, que não há razão para semelhante observação, dado que ambos os tipos de anticorpos podem ser identificados, desde que utilizadas técnicas de maior sensibilidade. Schmidt e Lennette^{36,} comparando as técnicas de extração alcalina e de concentração no preparo do antígeno fixador do complemento do vírus da rubéola, afirmam que o antígeno obtido pela primeira técnica é mais sensível na evidência dos anticorpos fi-

xadores do complemento pós-vacinais, em vista dos resultados que obtiveram em 21 indivíduos vacinados com a cepa vacinal HPV77-DK12. Furesz¹⁹ também encontrou elevada percentagem de crianças vacinadas com as vacinas HPV-77 e Cendehill com anticorpos fixadores do complemento, considerando, no entanto, terem sido melhores os resultados obtidos com o antígeno concentrado. Nossos resultados confirmam as observações anteriores, quanto à presença de anticorpos fixadores do complemento, após vacinação com a cepa viva atenuada Wistar RA 27/3. Seus níveis mostraram-se inferiores aos observados na infecção natural, o que confirma observações anteriores^{22, 30, 36}. No entanto, os anticorpos fixadores do complemento puderam ser titulados desde 10 dias até 180 dias, depois do processo vacinal, fato que contraria o conceito de que a presença ou ausência de anticorpos fixadores do complemento seria um indicador do tipo de infecção contraída, isto é, infecção natural ou infecção vacinal. Na infecção natural, como na vacinação, podem ser identificados anticorpos fixadores do complemento, sendo as diferenças observadas mais de natureza quantitativa do que qualitativa^{19, 36}. Os níveis de anticorpos inibidores da hemaglutinação acompanharam, sensivelmente, o padrão de infecção natural em áreas cosmopolitas³ até 3 meses após a vacinação; depois deste período deveria esperar-se discreto declínio no valor da média geométrica dos títulos, o que só veio a ocorrer a partir de seis meses. A soro-conversão de 96,6% obtida neste estudo é comparável à referida por outros autores^{1, 7, 17, 27, 40}.

Os critérios que devem ser seguidos para aceitação de uma vacina viva atenuada são de múltipla natureza, mas devem salientarse dentre estes, os que se aplicam ao poder imunogênico, grau de atenuação e transmissibilidade. No presente trabalho só foi considerado o poder imunogênico e o grau de atenuação. As averiguações no sentido de despistar reações clínicas pós-vacinais

não levaram a resultados que permitissem confirmar observações de outros autores, tanto no que respeita adenopatias, febre e "rash" cutâneo^{13, 29, 41}, quanto artralguas^{3, 34}, uma vez que nenhum dos indivíduos vacinados apresentou quaisquer queixas a respeito. Nestas condições, se aliarmos a taxa de soro-conversão de 96,6% obtida, à ausência de reações clínicas, parece-nos ser possível falar em favor da eficiência e inocuidade da vacina utilizada e sugerir, amparados em nossas observações e de outros autores^{2, 5, 14, 20, 29, 32}, seu uso nas condições em que este se torne necessário ou, mesmo, obrigatório.

Na profilaxia da rubéola a duração da imunidade conferida pela vacina tem particular importância, uma vez que, podendo o processo vacinal ser instituído na infância — um dos esquemas recomendados — deverão transcorrer vários anos até à idade fértil, situação que, na mulher, adquire aspectos críticos se o poder protetor da vacina tiver desaparecido. Como os níveis de anticorpos vacinais são inferiores aos da infecção natural, mesmo que o seu padrão de desenvolvimento acompanhe o desta última, desaparecerão mais precocemente. Os estudos a longo prazo sobre a persistência de anticorpos vacinais demonstram que, apesar daquele declínio, a percentagem de indivíduos vacinados em que não é possível detetar-se qualquer tipo de anticorpos é muito pequena. Nossos resultados, já ao final de 6 meses, apesar de limitados a um número muito reduzido de dados, confirmam as observações de outros autores^{12, 15, 16, 21, 33, 42}. Estes falam em favor do uso da vacina, sendo, no entanto, necessário fundamentar as recomendações para sua aplicação em estudos epidemiológicos locais feitos de modo regular. Só depois de termos definido a natureza local do problema da rubéola é que se abrirão reais perspectivas para estudo das opções oferecidas na profilaxia da rubéola: imunização de grupos infantis, imunização de

adolescentes ou de adultos, respeitado o objetivo fundamental da prevenção da infecção fetal. Do mesmo modo, só depois de iniciarmos estudos sobre a transmissibilidade das cepas vacinais atenuadas usadas em nossos grupos populacionais, dentro das condições epidemiológicas locais, poderemos formular conclusões a respeito da-

quele aspecto da vacinação, conclusões que se incluam ou não no consenso geral de que as cepas vacinais, apesar de poderem ser consideradas teoricamente como transmissíveis, oferecem, com esta característica, um risco muito pequeno e, quase certamente, um risco muito menor do que o inerente à não vacinação^{26,31,37,39}.

RSPU-B/366

CANDEIAS, J. A. N. et al. [Serologic response in adults to vaccination for rubella] *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 11:345-52, 1977.

ABSTRACT: *The effect of Wistar RA 27/3 live attenuated rubella virus vaccine, given subcutaneously, was evaluated in 30 susceptible female school-teachers aged 20 to 35 years and over, from the city of São Paulo, Brazil. The serum samples, to be tested for hemagglutination-inhibiting (HI) and complement fixing (CF) antibodies, were collected 10, 30, 90 and 180 days after vaccination. Of the 30 susceptible adults who received the Wistar RA 27/3 vaccine, 96.6% showed seroconversion in the HI and CF tests. No unusual reactions occurred.*

UNITERMS: *Rubella vaccine. Hemagglutination inhibition tests. Complement-fixation tests.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALFOUR, H. H. et al. Evaluation of Wistar RA 27/3 rubella virus vaccine in children. *Amer. J. Dis. Child*, 130: 1089-91, 1976.
2. BEASLEY, R. P. et al. Prevention of rubella during an epidemic on Taiwan. HPV-77 and RA 27/3 rubella vaccines administered subcutaneously and intranasally HPV-77 vaccine mixed with mumps and/or measles vaccines. *Amer. J. Dis. Child*, 118:301-6, 1969.
3. BLACK, F. et al. Reaction to rubella vaccine and persistence of antibody in virgin-soil populations after vaccination and wold virus induced immunization. *J. infect. Dis.*, 133:393-8, 1976.
4. BOLOGNESE, R. J. & CORSON, S. L. Rubella vaccination: a critical review. *Obstet. and Gynec.*, 42:851-5, 1973.
5. BOUÉ, A. & CELERS, J. Attenuated rubella virus vaccines in children with tuberculosis: clinical trials. *Amer. J. Dis. Child*, 118:258-60, 1969.
6. LE BOUVIER, G. L. Rubella precipitins. In: SYMPOSIUM ON RUBELLA VACCINES, 23rd, London, 1968. *Proceedings*. Basel, Karger, 1969.
7. BRANDLING-BENNETT, A. D. et al. Serologic response to revaccination with two rubella vaccines. *Amer. J. Dis. Child*, 130:1081-4, 1976.
8. BROWN, G.C. & O'LEARY, T. P. Fluorescent antibody marker for vaccine-induced rubella antibodies. *Infect. Immun.*, 2:360-3, 1970.
9. CANDEIAS, J. A. N. & ROSENBERG, C. P. Inquérito sorológico para rubéola em professoras do Município de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 8:391-8, 1974.
10. CENTER FOR DISEASE CONTROL. *Standard rubella hemagglutination inhibition test*. Atlanta, Georgia, 1970.
11. CHANG, T. W. et al. The effects of Cendehill rubella vaccine in children un-

- der unusually complicated circumstances. *J. Infect. Dis.*, 120:237-41, 1969.
12. DAVIS, W. J. et al. A study of rubella immunity and resistance to infection. *J. Amer. med. Ass.*, 215:600-8, 1971.
 13. DUDGEON, J. A. et al. Clinical and laboratory studies with rubella vaccines in adults. *Brit. med. J.*, 1:271-6, 1968.
 14. DUDGEON, J. A. et al. Rubella vaccine trials in adults and children: comparison of three attenuated vaccines. *Amer. J. Dis. Child*, 118:237-42, 1969.
 15. FARGUHAR, J. D. Follow-up on rubella vaccinations and experience with subclinical reinfection. *J. Pediat.*, 81:460-5, 1972.
 16. FARGUHAR, J. D. Experience with rubella and rubella immunization in institutionalized children. *J. Pediat.*, 83:51-6, 1973.
 17. FOGEL, A. et al. A comparative trials of RA 27/3 and Cendehill rubella vaccines in adult and adolescent females. *Amer. J. Epidem.*, 93:392-8, 1971.
 18. FOX, J. P. et al. Rubella vaccine in postpubertal women experience in Western Washington State. *J. Amer. med. Ass.*, 236:837-43, 1976.
 19. FURESZ, J. Antibody response of school children to live attenuated rubella vaccines as measured with various serologic methods. *Amer. J. Epidem.*, 95:536-41, 1972.
 20. FURUKAWA, T. et al. Clinical trials of RA 27/3 (Wistar) rubella vaccine in Japan. *Amer. J. Dis. Child*, 118:262-5, 1969.
 21. HERRMANN, K. L. et al. Rubella immunization: persistence of antibody four years after a large-scale field trial. *J. Amer. med. Ass.*, 235:2201-4, 1976.
 22. HORSTMANN, D. M. Rubella: the challenge of its control. *J. infect. Dis.*, 123:640-54, 1971.
 23. LENNETTE, E. H. General principles underlying laboratory diagnosis for viral and rickettsial infections. In: AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION. *Diagnostic procedures for viral and rickettsial infections*. 4th ed. New York, 1969. p. 1-65.
 24. MEYER Jr., H. M. et al. Clinical studies with experimental live rubella virus vaccine (strain HPV-77): evaluation of vaccine-induced immunity. *Amer. J. Dis. Child*, 115:648-54, 1968.
 25. MEYER Jr., H. M. et al. Attenuated rubella viruses: laboratory and clinical characteristics. *Amer. J. Dis. Child*, 118:155-65, 1969.
 26. MEYER Jr., H. M. & PARKMAN, P. D.. Rubella vaccination: a review of practical experience. *J. Amer. med. Ass.*, 215:613-9, 1971.
 27. OGRA, P. L. et al. Antibody response in serum and nasopharynx after naturally acquired and vaccine-induced infection with rubella virus. *New Engl. J. Med.*, 285:1333-9, 1971.
 28. PERLINO, C. A. & ISACSON, P. Direct hemadsorption by cell cultures infected with rubella virus. *Amer. J. Dis. Child*, 118:83-8, 1969.
 29. PLOTKIN, S. A. et al. Attenuation of RA 27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Amer. J. Dis. Child*, 118:178-85, 1969.
 30. PLOTKIN, S. A. et al. Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine: a comparison with strains presently licensed in United States. *J. Amer. med. Ass.*, 225:585-90, 1973.
 31. RUBELLA virus vaccine: recommendations of the Public Health Service, Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 19:338-9, 1970.
 32. SAIDI, S. & NAFICY, K. Subcutaneous and intranasal administration of RA 27/3 rubella vaccine: alone and in conjunction with live attenuated measles vaccine. *Amer. J. Dis. Child*, 118:209-12, 1969.
 33. SCHIFF G. M. et al. Two-year follow-up of rubella vaccines in a public school system. *Amer. J. Dis. Child*, 123:193-6, 1972.
 34. SCHIFF, G. M. et al. Evaluation of RA 27/3 rubella vaccine. *J. Pediat.*, 85:379-81, 1974.
 35. SCHMIDT, N. J. & LENNETTE, E. H. Rubella complement-fixing antigens derived from cellular and fluid phases of infected BHK-21 cells: extraction of cell-associated antigen with alkaline buffers. *J. Immunol.*, 97:815-21, 1969.

36. SCHMIDT, N. J. & LENNETTE, E. H. Complement-fixing and fluorescent antibody response to an attenuated rubella virus vaccine. *Amer. J. Epidemiol.*, 91:351-4, 1970.
37. SCOTT, H. D. & BYRNE, E. B. Exposure of susceptible pregnant women to rubella vaccines: serologic findings during the Rhode Island immunization campaign. *J. Amer. med. Ass.*, 215: 609-12, 1971.
38. VAHERI, A. et al. Soluble rubella antigens, plattlet aggregation and post-rubella thrombocytopenia. In: SYMPOSIUM ON RUBELLA VACCINES. 23rd, London, 1968. *Proceedings*. New York, Karger, 1969. v. 11, p. 107-8.
39. VERONELLI, J. A. An open immunity trial of live rubella vaccines: study of vaccine virus transmissibility and antigenic efficacy of three HPV-77 derivatives. *J. Amer. med. Ass.*, 213: 1829-36, 1970.
40. VERONESI, R. et al. Resultado do primeiro inquérito de rubéola entre 100 crianças de uma creche de São Paulo. *Bol. epidemiol.*, Rio de Janeiro, 1:89-93, 1969.
41. WEIBEL, R. E. et al. Live attenuated rubella virus vaccines prepared in duck embryo cell culture. *J. Amer. med. Ass.*, 205:554-8, 1968.
42. WEIBEL, R. E. et al. Measurement of immunity following live mumps (5 years) measles (3 years) and rubella (2 1/2 years) virus vaccines. *Pediatrics*, 49:334-41, 1972.
43. ZIRING, P. R. et al. The diagnosis of rubella. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 18: 87-97, 1971.

Recebido para publicação em 14/02/1977

Aprovado para publicação em 28/03/1977