

Efetividade da vacina antiamarilica 17D: uma avaliação epidemiológica em serviços de saúde

Henrique Leonardo Guerra,^{1,2} Tânia Mara Sardinha,²
Amélia P.A.T. da Rosa³ e Maria Fernanda Lima e Costa⁴

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a efetividade da vacina antiamarilica 17D nas condições de sua utilização pelos serviços de saúde pública. Em 1989, um estudo prospectivo não-concorrente foi desenvolvido em Bocaiúva, Estado de Minas Gerais, Brasil, 6 meses após vacinação em massa da população. A população-alvo do estudo foi constituída por estudantes matriculados no primeiro grau em todas as escolas situadas em Bocaiúva. O grupo exposto foi constituído por uma amostra probabilística simples de estudantes vacinados ($n = 173$) e o grupo não-exposto foi constituído por todos aqueles não submetidos à vacinação ($n = 55$). Os soros foram examinados pelo teste de neutralização em camundongos; estes exames foram realizados às cegas, ou seja, o examinador desconhecia a situação vacinal do paciente. Os resultados da sorologia foram os seguintes: entre os vacinados, 75% eram soropositivos, 17% soronegativos e 7% apresentaram exame inconclusivo; entre os não-vacinados estes resultados foram de 9, 87 e 4%, respectivamente. A razão de soropositividades entre vacinados e não-vacinados, ajustada pela idade, foi 7,6 (IC95%: 3,4 a 16,7). A fração da soropositividade atribuível à vacinação, ajustada pela idade, foi 86,8% (IC95%: 70,6 a 94,0). Os resultados mostram que a efetividade da vacinação, definida através da soropositividade para o vírus, ficou abaixo dos níveis esperados para a vacina 17D. Isto pode ter sido consequência de falhas operacionais na conservação ou aplicação da vacina. Nossos resultados apontam para a necessidade de avaliações sistemáticas na rotina dos serviços de saúde após a utilização em massa da vacina.

A febre amarela urbana foi considerada erradicada no Brasil durante a década de 40 devido a ações sistemáticas de combate ao vetor *Aedes aegypti*

(1, 2). Entretanto, a forma silvestre da doença (3) não é passível de erradicação e o vírus não deixou de circular no país. A reintrodução do vetor em grandes centros urbanos, cujo resultado foi a ocorrência de extensas epidemias de dengue a partir do início dos anos 80, demonstrou a possibilidade da reurbanização da febre amarela (4, 5). A reinfestação pelo *A. aegypti* é tão extensa⁵

que em fevereiro de 1997 o vetor já havia sido encontrado em todos os estados brasileiros.

Algum tempo depois deste artigo ter sido aceito para publicação, o governo brasileiro adotou novamente como discurso oficial a opção pela erradicação do *A. aegypti* como forma de combate à dengue no país. O Ministério da Saúde do Brasil, apresentou primeiramente um plano de erradicação do *A. aegypti* e neste momento está discutindo um "ajuste operacional" deste plano para adequá-lo à disponibilidade de recursos. Neste contexto, a vacinação antiamarilica, principal ins-

¹ Laboratório de Epidemiologia e Antropologia Médica, Centro de Pesquisas René Rachou. Endereço: Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Avenida Augusto de Lima, 1715, CEP 30190-002, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Regional de Minas Gerais da Fundação Nacional de Saúde, Ministério de Saúde do Brasil, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

³ Serviço de Arbovírus, Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Preventiva e Social, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Sellera P. Dengue no Brasil. [Dados apresentados pela Gerência Técnica de Dengue e Febre Amarela da Fundação Nacional de Saúde.] XXXIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Belo Horizonte, 24 a 27 de fevereiro de 1997.

trumento para o controle da febre amarela silvestre, torna-se relevante também para a proteção das populações urbanas. A aplicação da vacina objetiva proteger a população pela formação de anticorpos protetores (6) e estabelecer uma barreira epidemiológica à propagação do vírus selvático até as zonas urbanas nas quais o *A. aegypti* está presente (7).

A efetividade da vacina antiamarílica 17D no Brasil, em condições de campo, foi avaliada somente no início da sua utilização, durante as décadas de 30 e 40. A efetividade foi estabelecida com base em dois critérios: primeiro, verificação de anticorpos protetores em 95% ou mais das pessoas vacinadas (7-10); segundo, interrupção de epidemias de febre amarela silvestre após a vacinação (8, 11, 12). A proteção conferida pela vacina 17D é de longa duração e a presença de anticorpos foi observada entre os vacinados até 40 anos após a vacinação (13).

A importância da avaliação da vacina 17D em condições de campo se deve ao fato de esta vacina ser muito sensível a variações de temperatura e de sua efetividade depender de condições estáveis de armazenamento, transporte, manipulação e aplicação (7, 12, 14). Desta forma, é necessário que a eficácia da vacina seja avaliada, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde, nas condições rotineiras da sua utilização pelos serviços de saúde pública (7).

No Brasil, o Estado de Minas Gerais apresentou, nos anos de 1988 e 1989, ocorrência de casos de febre amarela em seres humanos e de epizootias fora da área considerada há décadas como de risco. Isto levou o Ministério da Saúde, através da Fundação Nacional de Saúde (FNS), a incluir 52 novos municípios na área de risco (15) e submetê-los à vacinação em massa. A investigação aqui descrita foi realizada em área urbana situada em um desses municípios (Bocaiúva). O presente trabalho tem por objetivo determinar a proteção atribuível à vacina antiamarílica 17D em estudantes do primeiro grau do Município de Bocaiúva, Estado de Minas Gerais, nas condições

reais da sua utilização em campanhas de saúde pública.

MATERIAIS E MÉTODOS

A primeira vacinação em massa contra a febre amarela no Município de Bocaiúva foi realizada entre 20 de março e 10 de abril de 1989. O objetivo da campanha era vacinar toda a população, exceto as gestantes e os menores de 1 ano de idade. Um total de 46 480 pessoas foram vacinadas neste município, 23 288 na zona urbana e 23 192 na zona rural (16). A vacina utilizada foi a 17D produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (7), que é inoculada por via subcutânea através de injetores pneumáticos. A cidade de Bocaiúva, sede do município, foi escolhida para o desenvolvimento desta investigação porque, em primeiro lugar, não havia relato de ocorrência importante de outras arboviroses na cidade ou em outras localidades do município; em segundo lugar, nunca houve vacinação anterior para febre amarela no município. Desta forma, era razoável supor que a soropositividade para o vírus amarílico não conseqüente à vacinação fosse pequena.

O desenho deste estudo foi prospectivo não-concorrente (17, 18), no qual a exposição foi a situação vacinal (vacinado e não-vacinado) e o evento foi a presença ou não de anticorpos neutralizantes para o vírus amarílico. O delineamento prospectivo não-concorrente foi escolhido porque permite avaliar o resultado da vacinação nas condições da sua utilização rotineira (19), uma vez que não implicava em nenhuma coleta de informações ou amostras de sangue ou a realização de qualquer outra atividade anterior ou concomitante à vacinação, o que poderia alterar a rotina de realização da mesma. A proposta de realização deste estudo somente foi apresentada à FNS, responsável pela vacinação, depois da conclusão da vacinação em massa em Bocaiúva. Assim a decisão de realizar a vacinação em Bocaiúva, o treinamento da equipe de vacinadores e a aplicação da vacina seguiram as normas rotineiras do serviço.

A população-alvo para este estudo foi constituída por estudantes matriculados no primeiro grau em todas as escolas situadas na cidade de Bocaiúva. Entre quatro e cinco meses depois da vacinação, uma equipe da FNS visitou todas as escolas e elaborou uma lista com nome, idade, sexo e situação vacinal de cada estudante, a partir de entrevistas realizadas em cada sala de aula. Desta forma, foram visitadas 10 escolas, públicas e particulares, de primeiro grau, que corresponde aos primeiros oito anos de educação escolar no Brasil, onde identificamos nos três turnos (manhã, tarde e noite) 4 245 estudantes que haviam sido vacinados durante a campanha (expostos) e 67 que não haviam sido vacinados (não-expostos). Uma amostra probabilística simples de 190 expostos foi selecionada para comparação com os 67 não-expostos. Este número foi suficiente para detectar uma diferença mínima de 0,25 (ou 25%) na soropositividade entre expostos e não-expostos, admitindo-se 0,05 de soropositividade entre não-expostos e assumindo-se erros $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,10$ (20).

Um questionário padronizado foi aplicado entre os 228 participantes selecionados por três entrevistadores previamente treinados; as informações foram fornecidas pelo estudante ou com a ajuda de um membro adulto da sua família quando se tratava de menor de 10 anos de idade.⁶ As seguintes informações foram consideradas: nome completo, endereço, idade, sexo, situação vacinal para febre amarela, incluindo vacinação anterior ou posterior à campanha, história de recebimento de outras vacinas após a vacinação para febre amarela e história de viagens para áreas consideradas sob risco (15) durante toda a vida. Foi considerado vacinado o paciente que relatou ter recebido a vacina durante a campanha realizada pela FNS 6 meses antes. As informações referentes à

⁶ As entrevistas e coletas de sangue dos alunos foram realizadas preferencialmente nas escolas. A complementação de informações com pais ou responsáveis foi feita nas escolas durante as reuniões que foram realizadas para apresentar a proposta do estudo e obter o consentimento pós-informação ou, quando necessário no domicílio ou outros locais.

vacinação foram validadas através do registro nominal de pessoas vacinadas mantido pela sede regional da FNS na Cidade de Bocaiúva. A validação foi feita através da busca dos nomes dos pacientes classificados como vacinados no registro referente à campanha de vacinação anti-amarilica realizada em Bocaiúva em 1989. A lista havia sido confeccionada no momento da vacinação, quando um membro da equipe da FNS percorreu a fila de candidatos à aplicação da vacina, anotando o nome e a idade dos presentes.

Após a constituição dos grupos vacinado e não-vacinado, foi coletada uma amostra de 10 mL de sangue de cada paciente, utilizando-se equipo a vácuo. A coleta de sangue foi feita 6 meses após a vacinação em massa. As amostras de soro foram mantidas a 0 °C por aproximadamente 7 dias, sendo posteriormente armazenadas a -20 °C, assim permanecendo até serem enviadas ao laboratório para pesquisa de anticorpos. A soropositividade para o vírus amarelado foi determinada pelo teste de neutralização em camundongos (21). Os exames laboratoriais foram cegos, ou seja, a equipe do laboratório desconhecia a história vacinal do paciente. Todos os exames foram realizados no serviço de arbovírus do Instituto Evandro Chagas, laboratório de referência para tais exames no Brasil.

A análise dos dados foi feita utilizando-se o teste do qui-quadrado (χ^2) (20). Razões de soropositividades brutas ou ajustadas e respectivos intervalos de confiança (IC) foram calculados; os ajustes foram feitos pelo método de Mantel-Haenszel (20, 22). Entre vacinados, a proporção de soropositivos atribuível à vacinação foi estabelecida pelo cálculo da fração da soropositividade entre vacinados atribuível à vacinação (22). As análises foram feitas utilizando-se o programa Epi-Info (23).

Antes do início da coleta de dados para o desenvolvimento deste trabalho, os estudantes e seus familiares foram informados por escrito sobre os objetivos e procedimentos do estudo. Reuniões para prestação de esclarecimentos foram também realizadas em todas as escolas, com a participação de estudantes, familiares e professores.

Um consentimento informado foi assinado por um membro adulto da família de cada participante. Mesmo com a autorização assinada, a coleta de sangue somente foi realizada entre os estudantes que aceitaram tal procedimento.

RESULTADOS

Das 257 pessoas selecionadas, 228 (88,7%) participaram do estudo (173 vacinados e 55 não vacinados). As perdas de 29 indivíduos incluem 27 estudantes que não freqüentavam mais a escola onde foram identificados inicialmente e nem puderam ser localizados a partir das informações obtidas na escola; os outros dois foram estudantes que se recusaram a participar do estudo. A participação não diferiu estatisticamente entre vacinados e não-vacinados ($P = 0,08$). Nenhum participante relatou ter recebido vacina contra febre amarela antes ou após a vacinação em massa realizada pela FNS. Um indivíduo relatou ter recebido outra vacina nos 6 meses que antecederam a coleta de sangue para este estudo: tratava-se de vacina anti-rábica aplicada profilaticamente. Nenhum participante relatou ter visitado, durante a sua vida, outra área sob risco de febre amarela.

A tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes vacinados e não-vacinados segundo gênero e faixa etária, além dos resultados do teste de neutralização para detecção de anticorpos para o vírus amarelado. Anticorpos para o vírus foram encontrados em 75,7% dos vacinados e em 9,1% dos não-vacinados. A diferença de resultados inconclusivos entre vacinados e não-vacinados (6,9 contra 3,6%, respectivamente) não foi significativa ($P = 0,528$).

A tabela 2 mostra os resultados da sorologia para o vírus amarelado, segundo a situação vacinal. Os resultados sorológicos foram semelhantes entre os indivíduos que tiveram a situação vacinal validada ou não ($P = 0,790$). As razões de soropositividades entre vacinados e não-vacinados, naqueles com informação vacinal validada, naqueles com informação não validada e em ambos os grupos foram

8,7 (IC95%: 3,8 a 20,2); 8,4 (IC95%: 3,6 a 19,5); e 8,6 (IC95%: 3,7 a 19,9), respectivamente. Estes resultados, após ajuste pela faixa etária, foram 7,7 (IC95%: 3,5 a 17,3); 6,0 (IC95%: 2,8 a 13,0); e 7,6 (IC95%: 3,4 a 16,6), respectivamente. As frações da soropositividade atribuíveis à vacinação ajustadas pela idade foram 87,1 (IC95%: 71,1 a 94,2); 83,3 (IC95%: 64,3 a 92,3); e 86,6 (IC95%: 70,6 a 94,0) para aqueles com informação validada, com informação não validada e em ambos os grupos, respectivamente.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Este trabalho descreve um modelo simples para avaliação epidemiológica em serviços de saúde, que possui as vantagens e desvantagens inerentes a esse tipo de investigação. A principal vantagem é a possibilidade de avaliar a efetividade da vacinação nas condições de rotina nas quais as campanhas se desenvolvem (19). As desvantagens referem-se a limitações metodológicas às quais estes estudos estão sujeitos.

A primeira desvantagem está relacionada ao fato de o estudo ter sido restrito à população escolar, por facilidades operacionais, o que impede a generalização dos resultados para toda a população. A segunda relaciona-se ao delineamento do estudo (prospectivo), que não assegura a comparabilidade entre vacinados e não-vacinados, o que seria facilmente obtido em um ensaio clínico aleatório. Mesmo assim, isto não parece ter influenciado os nossos resultados porque, embora os não-vacinados fossem mais velhos do que os vacinados, não existem evidências de que a soropositividade devida à vacinação esteja relacionada à idade (7). Além disso, nossos resultados foram ajustados pela idade porque a validação da situação vacinal foi influenciada por esta variável.

Outra desvantagem está relacionada à não-realização da sorologia antes da vacinação, que resultaria na possibilidade de identificação e exclusão de soropositivos. Entretanto, para alcançar os objetivos propostos, era fundamental que fossem mantidos os proce-

TABELA 1. Distribuição dos pacientes vacinados e não-vacinados segundo gênero, faixa etária e sorologia para o vírus amarelo, Bocaiúva, Minas Gerais, 1989

Variáveis	Vacinados No. (%)	Não-vacinados No. (%)
Gênero		
Masculino	84 (48,6)	23 (41,8)
Feminino	89 (51,1)	32 (58,2)
	$P = 0,470^a$	
Faixa etária (em anos)		
6-9	59 (34,1)	16 (29,6)
10-14	85 (49,1)	17 (31,5)
≥15	29 (16,8)	21 (38,9)
	$P' = 0,002^b$	
Sorologia para o vírus		
Positiva	131 (75,7)	5 (9,1)
Negativa	30 (17,3)	48 (87,3)
Inconclusiva	12 (6,9)	2 (3,6)
	$P' = 0,001$	

^a P = valor de P (teste do χ^2 com correção de Yates).

^b P' = valor de P (teste do χ^2).

dimentos de rotina do serviço de vacinação e, neste caso, a realização de uma coleta de sangue na população antes da aplicação da vacina poderia induzir alterações na rotina do serviço. Desta forma foram incluídos no estudo cinco pacientes não-vacinados com sorologia positiva. Para contornar este problema foi calculada a fração da soropositividade entre vacinados atribuível à vacinação.

Uma outra fonte de tendenciosidade poderia ter sido introduzida porque a classificação de vacinados e não-vacinados dependeu da memória dos pacientes. Procurou-se evitar erros de classificação entre vacinados e não-

vacinados, utilizando-se cinco procedimentos: 1) realizando as entrevistas 6 meses após a campanha; esta campanha foi muito divulgada entre a população e seria pouco provável que neste curto período de tempo houvesse sérios problemas de memória entre os participantes; 2) excluindo do estudo faixas etárias mais jovens, cobertas pelas campanhas de vacinação do programa nacional de imunização do Ministério de Saúde do Brasil (24), que pudessem confundir a vacinação contra febre amarela e outras, como por exemplo, o sarampo; 3) entrevistando os participantes com relação a outras vacinas recebidas no

período estudado; o único registro foi de um paciente que recebera vacina anti-rábica; 4) validando a informação do paciente através do registro nominal de pessoas vacinadas, confeccionado pelo serviço durante a campanha; (5) estratificando os resultados, segundo a validação ou não desta informação. Foi possível validar a situação vacinal de 118 (68,2%) entre 173 vacinados. As perdas para validação são devidas à forma como a informação é obtida rotineiramente. A lista de vacinados é elaborada no momento da vacinação, quando a aglomeração de pessoas é grande (cerca de 46 000 pessoas foram vacinadas no período de 3 semanas), possibilitando perdas de registros. Este fato não parece ter introduzido viés no presente trabalho, uma vez que as razões brutas e ajustadas de soropositividades entre vacinados e não-vacinados e, conseqüentemente, as frações da soropositividade entre vacinados atribuíveis à vacinação, foram razoavelmente semelhantes para aqueles com situação vacinal validada ou não.

Um outro aspecto que merece ser destacado é que em avaliações epidemiológicas em serviços de saúde é difícil o conhecimento prévio da população no que se refere à possibilidade de saída da área do estudo, dificultando a minimização das perdas para acompanhamento. No presente trabalho, 12% dos selecionados foram perdidos. Essas perdas não foram diferentes entre vacinados e não-vacinados, permitindo supor que não tenham distorcido os resultados.

TABELA 2. Soropositividade para o vírus amarelo, segundo a situação vacinal, Bocaiúva, Minas Gerais, 1989

Situação vacinal	Soropositivos No. (%)	Soronegativos No. (%)	Razão de soropositividades (IC95%) ^a	Razão de soropositividades (IC95%) ^{a, b}	Fração da soropositividade atribuível à vacinação (IC95%) ^{b, c}
Não-vacinados	5 (9,5)	48 (90,6)	1,0	1,0	
Vacinados (A) ^d	89 (82,4)	19 (17,6)	8,7 (3,8 a 20,2)	7,7 (3,5 a 17,3)	87,1 (71,1 a 94,2)
Vacinados (B) ^e	42 (79,2)	11 (20,8)	8,4 (3,6 a 19,5)	6,0 (2,8 a 13,0)	83,3 (64,3 a 92,3)
Total de vacinados (A+B)	131 (81,4)	30 (18,6)	8,6 (3,7 a 19,9)	7,6 (3,4 a 16,7)	86,8 (70,6 a 94,0)

^a Razão de soropositividades = soropositividade entre vacinados/soropositividade entre não-vacinados; IC = intervalo de confiança.

^b Ajustada pela idade.

^c Fração da soropositividade atribuível à vacinação = razão de soropositividades - 1/razão de soropositividades.

^d A = Situação vacinal validada.

^e B = Situação vacinal não validada.

No presente trabalho a efetividade da vacina 17D foi determinada pela presença de anticorpos neutralizantes para o vírus amarelóico, que são detectáveis 7 a 10 dias após a vacinação. Esta tem sido a forma clássica de avaliação da vacina, uma vez que a presença de anticorpos constitui evidência de proteção (8). Como existe correlação entre sorologia positiva e proteção clínica, a efetividade da vacina pode ser epidemiologicamente medida, através de métodos sorológicos (19). Outra alternativa metodológica seria considerar como evento a ocorrência da doença entre vacinados e não-vacinados. Isto resultaria na identificação tardia de possíveis falhas de vacinação e em substancial aumento no tamanho da amostra necessária para o estudo. Através da determinação da soropositividade após a utilização da vacina, é possível a detecção de eventuais falhas antes da ocorrência de casos de febre amarela.

Os resultados do presente trabalho mostram que, para a população estu-

dada (228 estudantes), 86,8% (IC95%: 70,6 a 94,0) da soropositividade entre vacinados podem ser atribuídos à vacinação. Entretanto, cabe salientar que somente 75,7% dos estudantes vacinados apresentavam sorologia positiva para o vírus amarelóico. Essa proporção foi inferior à proporção observada durante as investigações iniciais sobre a eficácia da 17D, quando a soropositividade entre vacinados foi superior a 95% (7-10). Três hipóteses podem ser levantadas para explicar estes resultados: 1) falhas no armazenamento, transporte, manipulação ou aplicação da vacina (7); 2) falta de controle de qualidade da vacina; e 3) tendenciosidades no estudo. Possivelmente a explicação está na primeira hipótese, uma vez que o controle de qualidade da vacina utilizada é rigoroso (7) e não foram identificadas fontes potenciais de tendenciosidades no estudo que pudessem explicar a diferença encontrada.

Para concluir, os resultados mostram que a efetividade da vacinação

no grupo estudado, definida através da soropositividade para o vírus, ficou abaixo dos níveis esperados para a vacina 17D. Nossos resultados ainda confirmam a necessidade de avaliar a efetividade da vacina antiamarelóica 17D em áreas submetidas à sua aplicação em massa. É necessário que se conheçam as condições operacionais de transporte, armazenamento e aplicação desta vacina em diferentes áreas e o seu efeito quando aplicada por outras equipes e em outras condições epidemiológicas.

Agradecimento. Este projeto foi financiado pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG). Os autores também agradecem à equipe do distrito de Montes Claros da Fundação Nacional de Saúde cuja colaboração foi fundamental para que este trabalho pudesse ser realizado.

REFERÊNCIAS

1. Franco O. *História da febre amarela no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 1976.
2. Brasil, Fundação Nacional de Saúde. *Controle de vetores da febre amarela e dengue: instruções para pessoal de campo*. Brasília: Ministério da Saúde; 1994.
3. Soper FL. Yellow fever without *Aedes aegypti*: study of a rural area in the Vale do Chanoan, Espírito Santo, Brazil. *Am J Hyg* 1932;18: 555-587.
4. Lima JTF. Risco de urbanização da febre amarela no Brasil. *Cadernos Saude Publica* 1985; 1:377-384.
5. Brasil, Fundação Nacional de Saúde. *Controle de vetores da febre amarela e dengue: diretrizes técnicas*. Brasília: Ministério da Saúde; 1994.
6. Smithburn KC. Immunology of yellow fever. Em: World Health Organization. *Yellow fever vaccination*. Geneva: WHO; 1956:1-238. (WHO Monograph 30).
7. Brasil, Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. *Manual de vacinação antiamarelóica: instruções para vacinadores*. Brasília: Ministério da Saúde; 1987.
8. Fox JP, Cabral SM. The duration of immunity following vaccination with the 17D strain of yellow fever virus. *Am J Hyg* 1943;37:93-120.
9. Fox JP, Kossobudzki SL, Cunha JF. Additional observations on the duration of humoral immunity following vaccination with 17D strain of yellow fever virus. *Am J Hygiene* 1943;38:113-118.
10. Fox JP, Cunha JF, Kossobudzki SL. Field studies on the immune response to 17D yellow fever virus. *Am J Hygiene* 1948;47:64-70.
11. Soper FL. Vacinação contra a febre amarela no Brasil, de 1930 a 1937. *Arquivos Higiene* 1937;7: 379-390.
12. Organização Mundial da Saúde. *Terceiro informe do comitê de especialistas da OMS em febre amarela*. Geneva: OMS; 1971. (Informe técnico 479).
13. Pinheiro FP, Gomes ML, Oliva OP. Immune response to yellow fever vaccine. Em: Organização Pan-Americana da Saúde. *Symposium on yellow fever*. Belém: OPAS; 1980.
14. Monath TP, Nasidi A. Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:274-299.
15. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. *Manual da febre amarela*. Belo Horizonte: Governo do Estado de Minas Gerais; 1994.
16. Brasil, Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, Diretoria Regional de Minas Gerais. *Relatório anual das atividades do programa de controle da febre amarela, 1989*. Belo Horizonte: Ministério da Saúde; 1994.
17. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1986.
18. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research: the design and analysis of cohort studies*. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC); 1987. (IARC scientific publication 82).
19. Oreste WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. *Epidemiol Rev* 1988;10:212-241.
20. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.
21. Rosa APAT, Rosa EST, Rosa JFST, Dégallier N, Vasconcelos PFC, Rodrigues SG. *Os arbovírus no Brasil: generalidades, métodos e técnicas de estudo*. Belém: Instituto Evandro Chagas; 1994. (Documento técnico 2).
22. Kahn HA, Sempos CT. *Statistical methods in epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1989.
23. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, et al. *Epi Info, version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
24. Brasil, Fundação Nacional de Saúde. *Manual de procedimentos para vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde; 1993.

Manuscrito recebido em 15 de novembro de 1995. Aceito em versão revisada em 8 de abril de 1996.

**Efficacy of the
17D yellow fever vaccine:
an epidemiologic evaluation
in health services**

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of the 17D yellow fever vaccine in the conditions under which it is used in public health services. In 1989, a nonconcurrent prospective study was carried out in Bocaiúva, Minas Gerais State, Brazil, 6 months after mass vaccination of the population. The study population was made up of first-grade students from all the schools in Bocaiúva. The exposed group consisted of a simple random sample of vaccinated students ($n = 173$) and the unexposed group consisted of all those who had not been vaccinated ($n = 55$). Serum samples were examined with the neutralization test in mice; these tests were conducted blind, that is, the examiner did not know the vaccination status of the subject. The serology results were as follows: of those vaccinated, 75% were seropositive, 17% were seronegative, and 7% showed an inconclusive result; in the unvaccinated children, these results were 9%, 87%, and 4%, respectively. The age-adjusted seropositivity ratio between vaccinated and unvaccinated children was 7.6 (95%CI: 3.4 to 16.7). The proportion of seropositivity attributable to vaccination, adjusted for age, was 86.8% (95%CI: 70.6 to 94.0). The results showed that the efficacy of the vaccine, defined by means of seropositivity for the virus, was below the levels expected for the 17D vaccine. This may have been due to operational failures in the conservation or application of the vaccine. The results point to the need for routine systematic evaluations by the health services after mass utilization of the vaccine.

**Cancelado el 4° Simposio Internacional:
Administración de la Higiene y la Salud en el Medio Laboral**

Se anuncia a los lectores la cancelación del 4° Simposio Internacional sobre la Administración de la Higiene y la Salud en el Medio Laboral, cuya celebración estaba programada para abril de 1998 en Ostende, Bélgica. Se ruega hacer caso omiso del aviso publicado en esta *Revista*, Vol. 1, No. 3, 1997, p. 173.