

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**

**EPIDEMIA DE SARAMPO NO EQUADOR EM 2011-2012:  
CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DO SURTO E  
ANÁLISE ESPACIAL DA DESIGUALDADE SOCIAL NA VACINAÇÃO  
CONTRA SARAMPO**

María Fernanda Rivadeneira Guerrero

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra Costa Fuchs

Co-Orientador: Prof. Dr. Sérgio Bassanesi

Porto Alegre

Setembro, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

EPIDEMIA DE SARAMPO NO EQUADOR EM 2011-2012:  
CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DO SURTO E  
ANÁLISE DA DESIGUALDADE SOCIAL NA COBERTURA DE VACINAÇÃO  
CONTRA SARAMPO

María Fernanda Rivadeneira Guerrero

**Orientador:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra C. Fuchs

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.  
2016

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Simone M. Santos, Fundação Oswaldo Fiocruz, Escola Nacional de Saúde Pública.

Prof. Dr. Luciano Goldani, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Ricardo Kuchenbecker, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra C. Fuchs, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Sérgio Bassanesi, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **DEDICATÓRIA**

A minha mãe, meu esposo, meus tios e irmã  
por acreditar, acompanhar e guiar.

## **AGRADECIMENTOS**

A apresentação dessa tese representa, de alguma forma, o término de um ciclo na minha vida. Um ciclo de aprendizagens, tanto acadêmicas como pessoais, que não teriam sido possíveis sem o compromisso e o acompanhamento de algumas pessoas. Quero agradecer a minha família, minha mãe, meus tios e tias, por sua companhia permanente e carinho, a meu esposo por apoiar-me nessa aventura, e a minha irmã, que ficou comigo nos primeiros dias, os mais difíceis, sendo estrangeira em uma nova terra. Esse meu “exílio voluntário” no Brasil, um lugar diferente, multicolorido, tem proporcionado uma vasta experiência e agora considero minha segunda casa.

Agradeço de todo coração à Profa. Sandra Costa Fuchs por ter me acolhido dentro de sua orientação, pois sempre seus sábios conselhos e assessorias foram um farol guia para dirigir o projeto de pesquisa; obrigada por sua força, seu profissionalismo e por sua paciência. Agradeço ao meu co-orientador, Prof. Sérgio Bassanesi, por todas as reflexões e discussões sobre o problema de pesquisa, sobre a metodologia e as análises que foram uma importante fonte de aprendizagem; principalmente agradeço por não me deixar desistir quando pareciam que as coisas não dariam certo, por seu estímulo constante e sua postura firme e sempre compreensiva. Agradeço ao Programa de Epidemiologia da Universidade Federal Rio Grande do Sul e a Capes, por terem oferecido a oportunidade de participar do Programa de Doutorado, uma bondade que sem dúvida alguma, lembrarei sempre. Obrigada aos Professores internos e externos do Programa, com quem aprendi muito além do que pensei

que a Epidemiologia abarcaria. Obrigada à Coordenação e a Secretaria por sua responsabilidade para comigo.

Agradeço aos meus amigos, aqueles que já me salvaram tantas, inúmeras vezes: a Maria e Vilma, por seu carinho e consolo, por me permitirem conhecer a doçura da amizade-irmã, que levarei sempre no meu coração; a Lucia por sua praticidade, carinho e cumplicidade; a Nágila, colega e amiga de aventuras na vida e nos livros, por sua generosidade e seu espírito aberto e eloquente, com quem sempre me senti querida e protegida; Roberto e sua família por seu carinho e sua ajuda sempre presente. Sem vocês, meus passos pelo Brasil não teriam esse colorido, esse gosto de tapioca, aipim, churrasco, café e alfajores, essa paisagem de serra e praia, que não seriam doces lembranças.

Agradeço esses outros amigos também, Wilson e Alba, por sua escuta e guia; a Cintia, Diéssica, Aline, Andressa, aos colegas do doutorado, as meninas do pensionato e as irmãs, que fizeram meus dias mais leves e me afastaram da solidão. A todos aqueles que foram gentis comigo, mesmo sem conhecer meu nome ou minha nacionalidade, que me ofereceram auxílio ou apoio, que me deram as boas-vindas, ou que simplesmente me responderam com um sorriso. Obrigada por fazer parte deste ciclo de minha vida, levarei sempre no meu coração sua lembrança e seu carinho. Espero no futuro saber compensar todo o ganho: na área acadêmica, fazendo sempre meu trabalho com o mesmo respeito, profissionalismo e responsabilidade com que fui recebida e acolhida, e na área humana, com a mesma solidariedade, com o mesmo sorriso e colorido que recebi e receberei sempre de vocês.

## SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	9
Resumo	10
Abstract	13
1. APRESENTAÇÃO	16
2. INTRODUÇÃO	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1. Sarampo	20
3.2. Prevenção e controle do sarampo	24
3.3. Vigilância epidemiológica do sarampo	33
3.4. Surtos de sarampo na era pós-eliminação e situação atual	41
do sarampo	
3.5. Sarampo no Equador	45
3.6. Sarampo e fatores associados	55
3.7. Considerações para a análise de dados	65
4. OBJETIVOS	75
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
6. ARTIGO 1	95
7. ARTIGO 2	121
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	150
9. ANEXOS	154
9.1. ANEXO 1	154

Classificação final dos casos suspeitos de sarampo segundo o  
Ministério de Saúde Pública do Equador

9.2. ANEXO 2	156
Operacionalização das variáveis para a análise de casos-controlé no surto de sarampo (Artigo 1)	
9.3. ANEXO 3	160
Fontes de informação dos dados e informação coletada	



## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>AS</b>	= Vacina Antisarampo
<b>INEC</b>	= Instituto Nacional de Estadísticas e Censos
<b>MCV</b>	= Measles containnig vaccine (Vacuna com componente contra sarampo)
<b>MMR</b>	= Vacina contra sarampo, rubéola e caxumba
<b>MR</b>	= Vacina contra sarampo e rubéola
<b>MSP-Ecu</b>	= Ministério de Saúde Pública do Equador
<b>NBI</b>	= Necessidades Básicas Insatisfeitas
<b>OMS</b>	= Organização Mundial de Saúde
<b>OPAS</b>	= Organização Panamericana de Saúde
<b>PAI</b>	= Programa Ampliado de Imunizações
<b>RP</b>	= Razão de prevalências
<b>SRC</b>	= Síndrome de Rubéola Congénita

## RESUMO

Depois de mais de uma década sem casos de sarampo, Equador apresentou surto em 2011-2012, que atingiu nove províncias do país, com um total de 329 casos. Nosso objetivo foi avaliar características populacionais associadas ao surto, assim como identificar desigualdades sociais relacionadas com a vacinação contra sarampo.

No primeiro artigo nós identificamos as características populacionais associadas ao surto, mediante um estudo ecológico de casos e controles, utilizando dados agregados. A unidade de estudo foram as 1024 paróquias do Equador. A partir do banco de dados da vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis do país foram definidas paróquias-caso aquelas que apresentaram casos confirmados de sarampo, e paróquias-controle as quais não tiveram casos da doença. Dados censitários nacionais além de dados da atenção pré-natal e da vacinação contra sarampo do Ministério de Saúde foram utilizados para avaliar características socioeconômicas, ambientais e de acesso aos serviços de saúde. Delineou-se um modelo de análise hierarquizado, considerando as relações entre as variáveis de acordo com o marco conceitual, e foi aplicada regressão logística múltipla, além da análise descritiva univariada e bivariada respectiva, utilizando o pacote estatístico SPSS versão 21. Parroquias caso foram principalmente urbanas e apresentaram uma maior proporção de crianças menores de um ano de idade, assim como chefes de família com maior nível educativo, maior população indígena, menores taxas de imunização contra o sarampo, e menores taxas de atendimento pré-natal. Na

análise multivariada, acharam-se associações significativas com o nível de escolaridade do chefe da família  $\geq 8$  anos (OR: 0,29; IC 95% 0,15-0,57) e  $\geq 1,4\%$  população indígena (OR: 3,29; IC 95% 1,63-6,68). O aumento da taxa da imunização contra o sarampo e do atendimento pré-natal teve um efeito de proteção contra o sarampo ( $P < 0,05$ ). Ausência de vacinação contra o sarampo foi o determinante mais importante do surto ( $P < 0,001$ ). Concluímos a partir desses resultados, que populações indígenas e aquelas com menor acesso aos serviços de saúde, manifestadas por coberturas vacinais inferiores, foram os mais vulneráveis durante o surto de sarampo.

No segundo artigo apresentamos a análise de desigualdades sociais em saúde relacionadas com a vacinação contra sarampo. Foi utilizada nesse caso, informação coletada por agregados populacionais chamados de cantones, unidade político-territorial maior do que as paróquias. Delineou-se assim um estudo ecológico, incluindo 220 cantões do Equador. As fontes dos dados foram: um inquérito vacinal contra sarampo realizado entre 2011-12, com informação de 3.140.799 pessoas de 6 meses a 14 anos de idade, e o censo demográfico de 2010. Foi realizada regressão com análise espacial e análise de desigualdade social na cobertura. Na análise de dados achou-se que a cobertura vacinal contra sarampo se encontrava associada inversa e significativamente com a proporção de necessidades básicas insatisfeitas urbanas ( $P < 0,01$ ), porcentagem de indígenas e afro-equatorianos ( $P < 0,05$ ), e diretamente com a taxa de emprego no cantão ( $P < 0,05$ ). Houve dependência espacial nas variáveis e agrupamentos de cantões com baixas coberturas. Os percentuais mais baixos de cobertura vacinal ocorreram nos cantões com

menor nível socioeconômico (RP 1.72; IC95% 1.69-1.72). Uma diferença na cobertura vacinal de 10,56 pontos percentuais entre os cantões estimados como estando na melhor versus a pior posição socioeconômica foi calculada pelo índice angular de desigualdade. O índice relativo de desigualdade de Kunst e Mackenbach mostrou que a cobertura de vacinação foi 1,12 vezes maior nos cantões com maior nível socioeconômico, quando comparados com os de menor nível. De acordo com esses resultados, concluímos que existem desigualdades sociais na cobertura vacinal afetando os cantões menos privilegiados. Sugere-se avaliar as estratégias atuais de vacinação nas populações menos favorecidas.

## **ABSTRACT**

After more than a decade without cases of measles, Ecuador presented outbreak in the years 2011-2012, which reached nine provinces of the country, with a total of 329 cases. It is important to assess population characteristics associated with the outbreak, and identify social inequalities related to vaccination against measles, in order to have a coherent subsidy for the development of policies and strategies to prevent and control the disease.

In the first article we identify the population characteristics associated with the outbreak through an ecological study of cases and controls, using aggregate data. Units of study were the 1024 parishes of Ecuador, the smallest political and territorial unity of the country. From the surveillance database of communicable diseases in the country, parishes-cases were defined those who had confirmed cases of measles, and parishes-control which had no cases of the disease. National census data as well as prenatal care data and vaccination against measles of Ministry of Health's data, were used to assess socioeconomic characteristics, environmental and access to health services. A hierarchical model was designed for the analysis, considering the relationship between the variables according to the conceptual framework, and multiple logistic regression was applied in addition to the univariate and bivariate respective descriptive analysis using the statistical package SPSS version 21. Parishes case were mostly urban and presented una higher proportion of children under one year of age, as well as higher educational level of householders, largest indigenous population, lower immunization rates against

measles and lower prenatal care rates. Multivariate analysis found were significant associations with the head of the educational level of the family  $\geq 8$  years (OR: 0.29; 95% CI 0.15 to 0.57) and  $\geq 1.4\%$  indigenous population (OR: 3.29, 95% CI 1.63 to 6.68). The increased rate of measles immunization and prenatal care had a measles protective effect ( $P < 0.05$ ). Measles vaccination absent was the most important determinant of relapse ( $P < 0.001$ ). We conclude from these results that indigenous people and those with less access to health services, expressed by lower vaccination coverage, were the most vulnerable during the measles outbreak.

In the second article we present the analysis of social inequalities in health related to vaccination against measles. It was used in this case, information collected by population aggregates called cantons, political-territorial unit larger than the parishes. An ecological study was designed, with 220 cantons of Ecuador included. The sources of data were: a survey about measles vaccination carried out in 2011-12, with information from 3,140,799 people 6 months to 14 years of age, and the national census of 2010. It was conducted regression analysis and spatial analysis of social inequality in coverage. Data analysis was found that vaccination coverage against measles was in reverse and significantly associated with the proportion of urban unsatisfied basic needs ( $P < 0.01$ ), percentage of indigenous and african-Ecuadorians ( $P < 0.05$ ) and directly with the employment rate in the canton ( $P < 0.05$ ). There was spatial dependence on the variables and the cantons of groups with low coverage. The lowest percentage of vaccination coverage occurred in the cantons with lower socioeconomic status (PR 1.72; 95% CI 1.69-1.72). A difference in vaccination

coverage of 10.56 percentage points between the estimated cantons in the best versus the worst socioeconomic status was calculated using the angular index of inequality. The relative index of inequality of Kunst and Mackenbach showed that vaccination coverage was 1.12 times higher in cantons with higher socioeconomic level, when compared with the lower level. According to these results, we conclude that there are social inequalities in vaccination coverage affecting the less privileged cantons. It is suggested to assess current vaccination strategies in disadvantaged populations.

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na Tese de Doutorado intitulada “Epidemia de sarampo no Equador em 2011-2012: características associadas à ocorrência do surto e análise da desigualdade social na cobertura de vacinação contra sarampo”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 16 de setembro de 2016. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.



## 2. INTRODUÇÃO

Sarampo é uma doença febril, eruptiva e prevenível através de imunização que acarreta morbidade e mortalidade elevadas. Em 2014, a nível mundial, houve notificação de 267,482 casos de sarampo e 114.900 óbitos (CDC, 2015). Na região das Américas foram notificados 425 casos de sarampo em 2015 (WHO, 2015a). Estima-se que a cobertura com a vacina *measles-containing vaccine* (MCV) seja de 92% nessa região (PAHO, 2015).

No Equador, o sarampo estava controlado desde 1997, tendo ocorrido apenas três casos nos 14 anos subsequentes até o surgimento de um surto em 2011 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2012). O controle foi resultado de imunizações regulares a partir 1974 e de coberturas vacinais sustentadas superiores a 93% a partir de 2003 (WHO, 2015b). Contudo, em todos os países que controlaram a doença, permanece latente o risco de surtos de sarampo através da importação de casos e contaminação de pessoas susceptíveis (Izurieta et. al, 2003).

Em 2011, o Ministério de Saúde Pública do Equador identificou um surto de sarampo que acometeu nove das vinte e quatro províncias do país e, até 2012, havia ocorrido um total de 329 casos confirmados de sarampo, caracterizando uma taxa de ataque de 1,7 casos por 100.000 habitantes (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2012). Em países onde ocorreram surtos de sarampo após o controle da doença através de coberturas vacinais elevadas, detectaram-se a existência de subgrupos ou agrupamentos populacionais com

baixa cobertura vacinal, susceptíveis, portanto, e que partilhavam fatores de risco (Muscat, 2011). Em alguns locais, esses fatores de risco incluíam desigualdades sociais (Gram, 2014), minorias étnicas (Hutchins, 2004) ou religiosas (Murray, 2000), populações flutuantes com elevada mobilidade (Parent du Châtelet, 2010) migrantes recentes, multiparidade, pobreza (Bates, 1998) e dificuldades de acesso a serviços de saúde (Muscat, 2011).

Uma das características predominantes na ocorrência dos surtos é a presença de aglomerados populacionais sem imunidade contra sarampo, seja pela falta de contato prévio com a doença, como pela falta de vacinação (Muscat, 2011). Por isso, é importante avaliar características relacionadas com o nível de cobertura vacinal e determinar possíveis desigualdades sociais no acesso à vacinação (Gram, 2014). No Equador, a investigação de características associadas ao surto foi realizada a partir de dados secundários, procedentes do Instituto Nacional de Estatísticas e Censos (INEC) e do Ministério da Saúde Pública do Equador (MSP-Ecu). A prevenção de novos surtos dependeria da ampliação da cobertura vacinal e da identificação de características populacionais que fossem potenciais determinantes da eclosão de surtos de sarampo.

Surto de doenças infecciosas representam ainda um importante desafio para as ações em saúde pública, cujas decisões precisam estar baseadas em evidências a partir de estudos que identifiquem características no nível populacional, a fim de consolidar estratégias de prevenção e controle. Portanto, o objetivo desta pesquisa foi avaliar características populacionais associadas

ao surto de sarampo ocorrido no Equador, em 2011-2012, utilizando dados agregados, além de identificar desigualdades sociais na vacinação contra sarampo. Os resultados obtidos oferecem um subsídio na discussão de priorizar intervenções em agregados populacionais susceptíveis ao sarampo, incluída a vacinação, com vistas à prevenção e controle de surtos no futuro.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. Sarampo**

##### **3.1.1. Características clínicas**

O sarampo é causado por um vírus RNA do género Morbillivirus, da família Paramyxoviridae, transmitido principalmente através de gotículas de secreções respiratórias ou aerossóis da mucosa do tracto respiratório superior, pelo contato directo com a pessoa doente ou através do contato com secreções nasais ou faríngeas (OPS, 2007).

O sarampo tem um período de incubação de aproximadamente de 10-12 dias após a exposição ao vírus, período em que inicia febre, e exantema eclode em torno de 14 dias, variando de 7 a 21 dias, após a exposição. O período de contágio, a partir de uma pessoa com sarampo, inicia quatro dias antes do aparecimento do exantema e estende-se até quatro dias após. O período de maior infecciosidade ocorre nos três dias antes da erupção cutânea começar (OPS, 2007). As manifestações clínicas iniciam com febre, que persiste por 4 a 7 dias. Nos primeiros dias, as pessoas podem ter sintomas respiratórios como tosse, além de olhos vermelhos e lacrimejantes e pequenas manchas brancas no interior das bochechas, chamadas de manchas de Koplik. A erupção cutânea geralmente inicia na face e parte superior do pescoço, se estende distalmente durante os seguintes três dias, afetando as mãos e os pés. O rash dura 3 a 5 dias e depois desaparece (Moss, 2012).

O sarampo geralmente apresenta-se com sintomas leve ou moderadamente graves, sendo que o risco de complicações graves e morte são mais frequentes em crianças menores de cinco anos e em adultos com mais de vinte anos (Orenstein, 2004). A gravidade e letalidade da doença aumentam em pessoas com desnutrição, doenças crônicas e imunocomprometidas. Em populações com prevalência elevada de desnutrição a mortalidade por sarampo pode chegar a 10% dos casos.

As complicações associadas à infecção por sarampo são otite média, pneumonia, diarreia, encefalite pós-infecciosa, panencefalite esclerosante subaguda (SSPE), além de morte. Aproximadamente 1,9% dos casos de sarampo requerem hospitalização, frequentemente associada com complicações, principalmente pneumonia (39,5%) e otite média (32,4%), responsáveis por 20% das internações. Entre crianças menores de cinco anos, 9% desenvolvem pneumonia por efeito direto do vírus ou por infecção bacteriana sobreposta (Moss, 2012). Adicionalmente, internações hospitalares ocorrem devido a trombocitopenia, diarreia e encefalite (Orenstein, 2004).

As formas de proteção contra o sarampo são vacinação e imunização passiva, através da passagem de anticorpos da mãe para o feto. A vacina contra o sarampo oferece proteção atingindo um 95% dos vacinados. A passagem de anticorpos da mãe para a criança recém-nascida permanece até em torno dos nove meses de idade (OPS, 2007).

### **3.1.2. Diagnóstico e tratamento**

Sarampo precisa diferenciar-se clinicamente de doenças febris com erupção cutânea máculo-papular, incluindo rubéola, exantema infeccioso, escarlatina, roséola, reação de hipersensibilidade medicamentosa, entre outras (OPS, 2007). Confirmação laboratorial de infecção aguda por sarampo é feita mediante determinação serológica (ou de secreção oral) de anticorpos IgM contra sarampo (Moss, 2012), que alcança uma sensibilidade de 83 a 89% e uma especificidade de 95 a 100% (Bellini, 2003). Valores de anticorpos IgG contra sarampo são indicativos de infecção anterior por sarampo ou vacinação prévia. Sarampo pode ser diagnosticado também a partir de isolamento do vírus em cultivos de secreção nasofaríngea ou urina, mediante reação em cadeia de polimerase (PCR) (Moss, 2012; Bellini, 2003). Genotipo do vírus do sarampo determinado por biología molecular permite identificar, em caso de importação do vírus desde países onde existe circulação do sarampo a países com eliminação do vírus, a região de procedência do vírus (Moss, 2012).

Tratamento para sarampo é sintomático. A OMS recomenda utilização da Vitamina A em crianças com sarampo agudo (Organización Panamericana de la Salud, 2007). Medidas de suporte e manejo específico devem ser aplicados na ocorrência de complicações.

### 3.1.3. Carga da doença

Sarampo é uma doença altamente infecciosa e com elevada morbi-mortalidade; em 1980 ocorreram 2,6 milhões de mortes por sarampo em todo o mundo (WHO, 2016); apresentando-se surtos a cada 2 ou 5 anos em países endêmicos (Moss, 2012). Após estratégias de controle de sarampo, o número de mortes no mundo diminuiu de 535,300 em 2000 a 139,300 em 2010 (Simons, 2012). Contudo, sarampo continua sendo endêmico em alguns países e surtos da doença têm acontecido em todo o mundo pese aos esforços realizados.

Em 2002, o custo por caso de sarampo foi de US\$ 276, nos Países Baixos, US\$ 307 na Grã-Bretanha e no Canadá \$254 (Carabin, 2002). Em geral, o custo direto de um caso de sarampo pode chegar a 70 dólares (sem complicações) e a US\$ 30.000 por encefalite, com um custo médio estimado de \$ 704 (Zhou, 2004).

Na estimativa de custo da doença também devem ser considerados os custos das atividades de contingenciamento dos surtos. O custo com infraestrutura de saúde pública para conter um caso de sarampo é maior do que o custo estimado da doença em um paciente sem complicações (menos de US\$ 100), valor estimado para 2004, em Iowa (Dayan, 2005).

Esse custo foi estabelecido com base em 2.525 horas que o pessoal de saúde gastou para realizar atividades de contingenciamento de um surto de sarampo em seis estudantes que contraíram a doença na Índia, incluindo: revisar

roteiros de voo, visitar os mais de 1000 contatos que poderiam ter sido expostos, fazer cumprir ordens de quarentena para aqueles que se recusaram a vacinação, atender chamadas telefônicas, etc. O custo estimado do contingenciamento do surto foi 142.452 dólares, o que pode ser subestimado, uma vez que não leva em conta os custos do setor privado de saúde (consultas médicas, vacinas no setor privado, etc.), ou custos indiretos como absenteísmo, impacto sobre outros programas e utilitários (Levin, 2011).

## **3.2. Prevenção e controle do sarampo**

### **3.2.1. Características da vacina contra sarampo**

A principal medida de prevenção contra sarampo é a vacinação (Moss, 2012; Orenstein, 2004). Estima-se que entre 2000-2014 a vacinação evitou 17,1 milhões de mortes, sendo custo-efetiva para os sistemas de saúde (WHO, 2016). A vacina contra sarampo, composta de vírus vivos atenuados, foi desenvolvida por Jonh Enders, em 1963 (Katz, 2009), a partir de uma cepa conhecida como Edmonston B virus. Em 1965, foi introduzida a vacina Schwars, mais atenuada, que é utilizada em quase todos os países do mundo e, em 1968, a cepa Moraten, derivada da cepa original Edmonston, que é utilizada nos Estados Unidos (Moss, 2012).

Em 1974, e sempre que foi demonstrada a efetividade da vacina contra sarampo, a OMS incorporou a vacinação ao Programa Ampliado de



Imunização (PAI) para reduzir a morbi-mortalidade causada pela doença (WHO, 2016). A vacina contra sarampo atualmente utilizada tem demonstrado ser altamente imunogênica e efetiva para gerar soroconversão em cerca de 95% dos pacientes que recebem a vacina aos 12 meses de idade e em 85% das crianças menores de 12 meses, alcançando maior resposta na formação de anticorpos seis a oito semanas após (Moss, 2012). Considera-se que a imunidade permanece por, pelo menos, 20 anos e na maioria dos casos é duradoura (OPS, 2007).

A falta de soroconversão é reconhecida como falha primária de vacinação (indivíduos vacinados, mas não imunizados). A falha secundária de vacinação ocorre quando existe soroconversão, mas não proteção; a diminuição de anticorpos, que acontece 10 a 15 anos pós-vacinação, seria inferior ao 0,02% (Anders, 1996). Esses dois elementos são importantes no momento de determinar a susceptibilidade dos indivíduos ao sarampo e a capacidade de facilitar surtos (Mathias, 1989). Por isso, condições adequadas da cadeia de frio e de administração da vacina tem que ser garantidas, a fim de diminuir as falhas na vacinação.

Efeitos secundários da vacinação incluem febre (5% dos vacinados), rash (2% dos vacinados), trombocitopenia em 2-6 casos por 100.000 doses de sarampo-caxumbo-rubéola (MMR) e transtornos neurológicos, incluídos encefalite e encefalopatia, em 1 de 1.000.000 de doses (Moss, 2012). Contraindicações para administrar a vacina são hipersensibilidade ou reação anafilática a uma dose anterior de vacina que contem sarampo (MCV).

### **3.2.2. Estratégias de vacinação**

Uma das estratégias inicialmente preconizadas pela OMS para diminuir a morbi-mortalidade devida ao sarampo foi a introdução da vacina no esquema regular de vacinação dos países, sendo amplamente difundida a partir de 1974 na região das Américas, com a implementação do PAI. A estratégia promoveu a vacinação de todas as crianças aos 9 meses de idade, sendo utilizada em um início a vacina antisarampo (AS), para depois, a partir da década de noventa, ser utilizada a dupla viral, vacina contra sarampo-rubéola (MR), a tríplice viral, sarampo-caxumba-rubéola (MMR) ou a tetra viral, sarampo-caxumba-rubéola-varicela. As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o calendário de vacinação sugerem administração de uma primeira dose aos 9 ou 12 meses de idade, uma segunda dose durante o segundo ano de vida ou ao ingressar na escola, além de imunizações suplementares na presença de surtos (MSP, 2013).

A falha na soroconversão, que acontece em 5 a 15% dos casos é considerada falha primária na vacinação, o que pode resultar no acúmulo de pessoas suscetíveis no transcurso do tempo, com o potencial risco de surto. Segundo esse critério, a OMS propôs a administração de uma segunda dose de vacina contra sarampo (OPS, 2007). Contudo, essas estratégias poderiam ser insuficientes em países com baixa cobertura dos serviços de saúde e onde crianças têm menos oportunidades para receber a vacinação. De acordo a isso, a OPAS propõe aplicar as seguintes estratégias de vacinação para oferecer mais de uma oportunidade às crianças (OPS, 2007):

- campanha de atualização (“catch up”), realizada uma única vez e dirigida a uma ampla faixa etária da população, com a intenção de interromper rapidamente a transmissão do vírus.
- vacinação de manutenção ou vacinação regular, destinada a manter a interrupção do vírus mediante administração de uma dose de vacina em todas as cohortes de recém-nascidos até antes dos dois anos de idade. Seu objetivo é alcançar 95% de cobertura na coorte.
- vacinação de seguimento (“follow up”), para evitar o acúmulo de susceptíveis, se oferece uma segunda oportunidade de vacinação, geralmente em crianças em idade escolar.
- campanha de aceleração, dirigida a adolescentes homens e mulheres. Atinge o objetivo de eliminação de rubéola e Síndrome de Rubéola Congênita (SRC) e de manter a eliminação de sarampo.

Além disso, aplica-se a estratégia de vacinação de varredura (ou domicílio a domicílio), a vacinação de bloqueio na presença o risco de surtos de sarampo, e a vacinação a grupos de risco, como pessoal de saúde e viajantes que se dirigem à zonas de risco.

No caso do Equador, o esquema regular de vacinação contra sarampo inclui a administração de duas doses de vacina: a primeira dose aos 12 a 23 meses de idade e a segunda dose aos 6 anos de idade (MSP, 2013). Em 2011, após o aparecimento do surto de sarampo, ampliou-se a administração da primeira dose de vacina para crianças de 6 a 11 meses de idade, com o objetivo de interromper a transmissão do vírus. Essa recomendação foi revogada em junho de 2015, data a partir da qual se mantém o esquema regular de duas doses aos 12-23 meses e 6 anos de idade.

### **3.2.3. Custo-efetividade da vacinação**

A relação custo-efetividade da eliminação do sarampo tem sido bem documentada em vários estudos e análises de modelos econômicos que compararam o custo da doença versus a execução de ações propostas para sua eliminação. Esforços para eliminar o sarampo e reduzir a morbidade e mortalidade por sarampo tem como foco o aumento da cobertura vacinal. Estima-se que essa atividade reduziu 74% da mortalidade relacionada com sarampo em todo o mundo, entre 2000-2010 (Simons, 2012).

O custo estimado da vacinação de rotina contra o sarampo é menor em países de baixa renda, variando de 1,35 dólares, na Etiópia, a 7,77 dólares, na Colômbia por dose aplicada (Carabin, 2002). Os pesquisadores desenvolveram e testaram um modelo de custos de doenças e de vacinação, notando que a eliminação do sarampo é a maneira menos onerosa para reduzir 98% da mortalidade por sarampo. Um programa de vacinação infantil (Blanco, 1985), teria reduzido o número de casos de sarampo estimado em 3.325 milhões para 2.872 casos registrados após a implementação do programa nos Estados Unidos, em 1983. Da mesma forma, o custo da doença teria sido em torno de US\$ 1,4 bilhão, enquanto os gastos com a vacinação geraram um custo de 14,5 milhões. A vacinação permitiu poupar quase US \$ 60 milhões (Blanco, 1985).

### **3.2.4. Acordos globais de prevenção e controle**

Estratégias e esforços para prevenir o sarampo, incluída a vacinação, deveriam focar primeiro no controle da doença, seguido pelo controle de surtos, para depois continuar com a eliminação (“ausência de transmissão endêmica de sarampo em uma área geográfica definida, por  $\geq$  12 meses, em presença de um sistema de vigilância de boa qualidade”) (WHO, 2013a) e, idealmente a erradicação da doença (Durrheim, 2014).

Em 1990, na Cimeira Mundial sobre as Crianças, foi proposto como um dos seus objetivos fundamentais, reduzir os casos de sarampo em 90% e a mortalidade por sarampo em 95% (OPS, 2007). Devido à elevada infecciosidade e carga de doença, mas também pela viabilidade da prevenção mediante uma vacina altamente eficaz, a redução da mortalidade foi incorporada como um dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), a fim de reduzir 2/3 a mortalidade associada ao sarampo em crianças menores de cinco anos, em 2015, a partir de dados de mortalidade de 1990. As estratégias realizadas permitiram reduzir a mortalidade por sarampo em crianças menores de cinco anos, de 872.000 mortes, em 1990, para 118.000, em 2008 (redução de 86%). Assim, a carga global de mortalidade nessa faixa etária caiu 23% durante o período de 1990 a 2008 (WHO, 2011).

Na 63.<sup>a</sup> Assembleia Mundial de Saúde (AMS), realizada em 2010, os Estados Membros acordaram nas seguintes metas para acelerar o controle do sarampo até 2015: atingir uma cobertura da primeira dose de vacina contra o sarampo

superior a 90% a nível nacional, mantendo níveis superiores a 80% em cada município ou distrito, reduzindo a incidência de sarampo para menos de cinco casos por um milhão de habitantes e reduzindo a mortalidade por sarampo em 95% ou mais em relação a ano 2010 (WHO, 2011). De acordo com estimativas da OMS, entre 2000 e 2013, a cobertura de vacinação regular contra sarampo aumentou de 73 a 84% a nível mundial, e 76% de 194 países incluíram uma segunda dose contra sarampo no esquema regular de vacinação (WHO, 2014).

Atualmente há o compromisso assumido pelas seis regiões da OMS de eliminar o sarampo. Apesar do progresso na redução do ônus da doença devido ao sarampo, há desafios significativos relacionados com deficiências nos programas de vacinação, incluídas as limitações de recursos e a necessidade de compromisso político de todas as regiões do mundo para conseguir a erradicação. Surto acontecidos nos últimos anos demonstraram as debilidades na vacinação e vigilância da doença, o que impede a erradicação do vírus ser um objetivo a ser atingido em curto prazo (Durrheim, 2014).

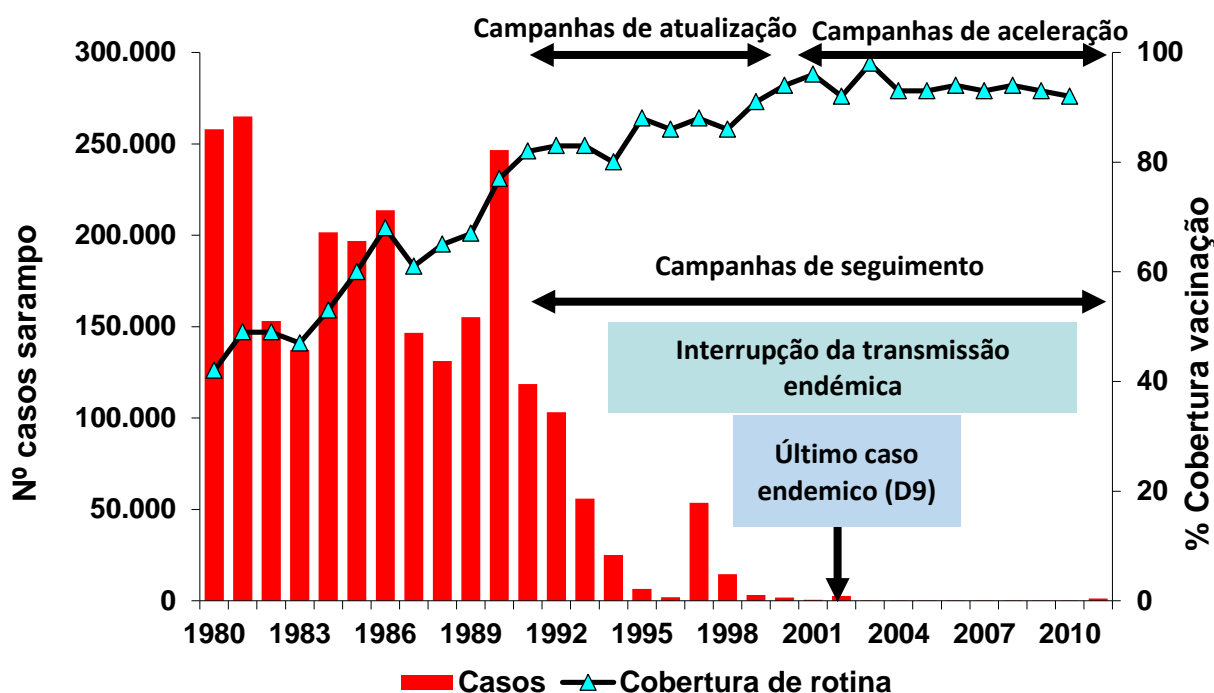
Esforços subsequentes são necesarios para manter a eliminação do sarampo. O Plano Estratégico de Ação Global contra Sarampo e Rubéola para 2012-2020, encaminhado pela OMS, propôs reduzir a mortalidade por sarampo em 95%, até, 2015, e conseguir a eliminação do sarampo em pelo menos cinco das seis regiões da OMS, até 2020 (WHO, 2012).

### **3.2.5. Avanços da eliminação do sarampo nas Américas**

No início dos anos 60 se relatavam mais de 600 000 casos anuais de sarampo nas Américas. Uma das primeiras estratégias aplicadas pelos países para controlar o sarampo foi administração de uma dose de vacina para cada coorte sucessiva de crianças nascidas no mesmo ano. Assim, depois da estratégia de vacinação e criação do PAI, em 1977, os casos de sarampo diminuíram entre 1982 e 1989, para 178 000 casos anuais (OPS, 2011). Contudo, surtos de sarampo continuaram acontecendo. A partir de 1991, os países da região realizaram campanhas de atualização dirigidas a bebês, crianças e adolescentes permitindo rápida diminuição da doença (Quadros, 1999) (Figura 1).

Em 1994, os países da região concordaram em eliminar o sarampo até 2000 (Quadros, 1999), e decidiu-se que, além de manter a cobertura de vacinação alta e homogênea em cada um dos países, também seria necessária a realização de campanhas de imunização em massa, devido à falta de cobertura universal e efetividade da vacina. Portanto, para elevar a taxa de imunidade na população infantil foram realizadas campanhas de "seguimento" em crianças em idade pré-escolar e escolar. A iniciativa de eliminar a rubéola e a SRC até 2010 consolidou estratégias para eliminar o sarampo através campanhas de "aceleração", dirigida às coortes de adolescentes e adultos que não tinham sido imunizados. Com esse conjunto de estratégias integradas, o último caso de sarampo endêmico foi detectado na Região das Américas em 2002 (OPS, 2011).

**Figura 1. Estratégias de vacinação e incidência de casos de sarampo na região das Américas (1980-2011).**



Fonte: Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la documentación y verificación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Organización Panamericana de la Salud: Washington, D.C; 2011. p.11.

Em abril de 2015, um comite de peritos determinou, frente à evidencia disponível, que a Região das Américas tinha eliminado o sarampo, mas que seria preciso manter níveis adequados de vacinação para evitar a reintrodução e disseminação do vírus que ainda persiste e é endêmico em outras regiões.

Além de estratégias de vacinação para atingir e manter a eliminação do sarampo é essencial dispor de um sistema de vigilância altamente sensível e específico para a doença. Esse sistema deve incorporar a detecção de casos suspeitos em tempo hábil para que sejam executadas medidas eficazes de controle, mediante investigação detalhada de potenciais fontes de infecção, realização de busca ativa de casos não identificados pela vigilância de rotina e vacinação dos contatos para impedir a transmissão do vírus.



### **3.3. Vigilância epidemiológica do sarampo**

O sistema de monitoramento do sarampo inclui detecção, captação e notificação de casos suspeitos, e incorpora todas as atividades de investigação clínica, epidemiológica e laboratorial dos casos, para alcançar a classificação final do paciente (confirmados ou descartados). É definido como caso suspeito "qualquer pessoa com febre e exantema maculopapular não vesicular, ou qualquer doente suspeito de ser portador de sarampo ou rubéola pelo profissional de saúde" (OPS, 2011). A vigilância também inclui ações de intervenção em casos suspeitos (isolamento, vacinação e monitoramento) análise e divulgação de informações oportunas para a tomada de decisão em todos os níveis operacionais (PAI, 2011).

#### **3.3.1 Elementos da vigilância epidemiológica de sarampo**

A vigilância epidemiológica do sarampo, realizada em conjunto com a vigilância da rubéola, inclui as seguintes etapas:

- Captação e notificação dos casos suspeitos.
- Investigação clínica, laboratorial e epidemiológica.
- Intervenções (isolamento, vacinação).
- Análise de informação e tomada de decisões.
- Difusão de informações.

*Captação e notificação dos casos suspeitos*

A legislação, estabelecida pela Lei Orgânica do Estado, exige a notificação imediata de um paciente suspeito ao Ministério da Saúde Pública do Equador, pela equipe de saúde, pública ou privada. A detecção de casos suspeitos pela comunidade também é fundamental no monitoramento.

*Investigação clínica, epidemiológica e laboratorial.*

A investigação clínica de um caso suspeito requer a realização de anamnese e exame físico completo, avaliação de complicações (pneumonia, diarreia com desidratação, otite média, encefalite) e aplicação de um tratamento adequado. Deve-se levar em conta períodos de exposição, transmissão e casos secundários. Os períodos para aparecimento de casos de sarampo são os seguintes (OPS, 2011):

Período de exposição provável: tempo entre o contacto com o agente infeccioso até os primeiros sinais e sintomas da doença, usualmente de 7-18 dias antes de início do exantema, ou 10 a 12 dias antes do início da febre. A investigação de um caso suspeito baseia-se na revisão retrospectiva dos contatos durante esse período de tempo, sendo que o período de exposição corresponderia ao período de incubação do vírus.

Período de transmissibilidade: período durante o qual o agente infeccioso pode ser transferido diretamente ou indiretamente de uma pessoa infectada para outra, variando de quatro dias antes até quatro dias após o início do exantema.

Período provável de casos secundários: momento em que casos secundários ao caso confirmado podem se desenvolver, a partir de três a vinte e um dias após o início do exantema.

As atividades a serem realizadas na investigação epidemiológica de casos suspeitos são (Programa Ampliado de Inmunizaciones, 2011):

- Visita domiciliar: a equipe de saúde deve fazer uma visita domiciliar ao caso suspeito até 48 horas da notificação. A equipe deve preencher informação do caso suspeito, identificar os contatos mais próximos do paciente (família, mulheres grávidas, residentes e visitantes), identificar o estado vacinal do paciente para sarampo e rubéola com provas (cartão de vacinação, a vacinação relatório diário, etc.), o tipo de vacina (SR, SRP ou AS), quantas doses recebeu e qual foi a data da última dose, assim como identificar os casos suspeitos da doença nos familiares do paciente.
- Elaborar a linha de tempo: até 48 horas após a notificação do caso suspeito. A equipe de saúde precisa desenvolver o cronograma dos períodos prováveis de exposição, transmissibilidade, aparecimento de casos secundários, e acompanhamento aos contatos. É preciso determinar o roteiro de viagens do caso e contatos de pacientes durante os períodos acima mencionados. Também se deve identificar a fonte e local provável de infecção (período de exposição provável que varia de 7-18 dias para sarampo e rubéola para 14-21 dias), identificar contatos durante o período de transmissibilidade (4 dias antes para 4 dias após sarampo e seis dias antes de 7 dias a partir da data de erupção cutânea), que poderiam desenvolver a doença.
- Busca ativa institucional: até 48 horas a notificação do caso suspeito, é necessário identificar casos suspeitos que não foram notificados previamente.

Para isso, a equipe de saúde deve revisar os diagnósticos clínicos nos serviços de saúde onde mora o caso suspeito, e identificar diagnósticos clínicos compatíveis (doença febril, roseola, erupção cutânea dengue, etc.).

- Busca ativa comunitária: até 48 horas a equipe deve identificar na comunidade casos suspeitos no lugar de residência e nas rotas de viagem do paciente, fazer entrevista através de visitas domiciliares a pessoas que vivem na área de residência (1 km de raio da moradia).

Investigação epidemiológica regular:

Além da investigação de casos suspeitos é necessário executar a notificação semanal e busca ativa regular. A notificação semanal caracteriza-se pela informação de casos suspeitos de sarampo e rubéola por unidades notificadoras, incluindo serviços públicos e privados de saúde aderidos à rede nacional de vigilância epidemiológica. A informação deve ser comunicada a todos os níveis, desde o local até o departamento de vigilância do Ministério de Saúde Pública. A busca ativa regular envolve a análise de diagnósticos clínicos, relatórios diários e prontuários de pacientes atendidos nas unidades de referência (a partir desses dados se identifica pacientes com sintomas suspeitos ou doenças diagnosticadas semelhantes ao sarampo, por exemplo, febre eruptiva, roseola, dengue eruptivo, parvovírus, etc.).

Pesquisa de laboratório:

De acordo com as diretrizes da vigilância epidemiológica (Programa Ampliado de Inmunizaciones, 2011), todo paciente suspeito deve realizar os seguintes exames:

- De sangue, extraindo quantidade mínima de 3 cc em crianças e 5 cc em adultos, para o diagnóstico sorológico (anticorpos IgM e IgG para sarampo/rubéola)
- Swab nasofaríngeo e amostra de urina para isolamento do vírus

Todas as amostras devem ser enviadas para processamento no laboratório nacional de referência para o controle de sarampo e rubéola, seguindo as normas estabelecidas e garantindo a embalagem e o transporte. Se o período de tempo entre a data da coleta da amostra de sangue e a data da erupção for de quatro dias ou menos, o resultado poderia ser um falso negativo. Portanto, é preciso repetir a testagem de sangue quatro dias após o início da erupção. Em alguns casos, é necessário uma segunda amostra de sangue em 14 dias a contar da data da erupção, para comparar os valores de imunoglobulina IgG entre a primeira e a segunda amostra (PAI, 2011).

#### *Intervenções com casos suspeitos e confirmados.*

Isolamento e tratamento dos casos:

- Isolar o caso suspeito em casa até sete dias após a erupção ou até obterem-se resultados laboratoriais.
- Monitorar o paciente a cada 48 horas, por meio de visitas domiciliares para identificar complicações.
- Referir ao hospital os casos complicados.
- Hospitalizar suspeitos de sarampo que, de acordo com as características clínicas e epidemiológicas, apresentam maior risco de complicações e

propagação da doença (desnutrição, crianças menores de cinco anos sem acesso aos serviços de saúde, pacientes com co-morbidade, entre outros).

- Cada hospital deve possuir instalações para casos suspeitos de sarampo e uma ala de isolamento para casos confirmados da doença.
- Nos hospitais, os casos suspeitos de sarampo devem se manter em isolamento respiratório desde a admissão do paciente para confirmar ou descartar a doença. Se confirmada, o isolamento deve ser mantido até o sétimo dia da erupção.
- Todo o pessoal de saúde que têm contato direto com os pacientes deve ser vacinado, a menos que demonstrem estar imunizados.
- Vacinação dos contatos
- Quando se detecta um caso suspeito devem ser vacinados todos os seus contatos, não apenas próximos, mas todos com quem o caso esteve relacionado ou têm compartilhado espaço confinado durante o período da excreção viral - período de transmissibilidade:-
  - Aplicar uma dose de vacina MMR ou MR de acordo com a idade dos contactos;
  - Vacinar todos os contatos de 6 meses a 39 anos de idade com vacina MR para a população com idade entre 6 meses a 11 meses e 29 dias, independentemente do histórico de vacinação.
  - Vacina MMR para a população entre 1 ano e 4 anos-11 meses-29 dias de idade, independentemente do histórico de vacinação.
  - Com o MR partir de 5 anos a 14 anos, independentemente do histórico de vacinação.
  - Com o MR de 15 anos para 39 anos (em que não apresentou evidência de vacina)

- Todos os contatos nas faixas etárias acima tem que ser vacinados, exceto aqueles que receberam doses de vacina MMR ou MR 4 semanas antes ou menos.
- Proceder da mesma forma com as pessoas que vão para lugares como escolas, igrejas, centros de saúde, prisões, locais de escalada militar, instituições, etc., o que tem sido o caso.

### Vacinação de bloqueio

A vacinação de bloqueio envolve vacinar à população, residente em uma área de um quilometro de diâmetro ao redor da moradia do caso suspeito, em áreas urbanas, ou se o caso residir em áreas rurais, a vacinação deve ser aplicada à comunidade, vila, etc. A vacinação de bloqueio nos locais onde moram os contactos deve incluir vacina MR para a população com idade entre seis meses e 14 anos, independentemente do histórico de vacinação. Além disso, deve-se assegurar a identificação, o registro e o mapeamento de lugares vacinados.

### Seguimento dos contatos

Todas as pessoas com quem o paciente teve contato direto devem se manter em observação pelo serviço de saúde até 21 dias após ter entrado em contato com o paciente; isso para vigiar o possível aparecimento de novos casos a partir dos contatos do paciente. O serviço de saúde fará visita domiciliar para observar os contatos do caso.

### Classificação final do caso

A classificação final do caso é feita a partir da análise clínica, epidemiológica e laboratorial do paciente. No Equador, o Programa Nacional Ampliado de Imunizações foi responsável por fazer a classificação final, de acordo com as seguintes definições de casos (OPS, 2011):

- Caso confirmado laboratorialmente ou por ligação epidemiológica: caso suspeito de sarampo ou rubéola com resultados laboratoriais positivos ou epidemiologicamente ligado a um caso confirmado por laboratório.
- Caso clinicamente confirmado: caso suspeito com investigação de laboratório insuficiente e falta de evidência de qualquer outra etiologia (consideradas como deficiências do sistema de vigilância)
- Caso importado: caso confirmado que, segundo testes epidemiológicos e/ou virológico, tenha sido exposto ao vírus fora das Américas, durante sete a 21 dias antes ao início do exantema. Se rubéola, este período é de 12-23 dias.
- Caso relacionado com a importação: caso confirmado em que, de acordo com dados epidemiológicos e/ou virológicos, foi exposto ao vírus localmente e faz parte de uma cadeia de transmissão iniciada por um caso importado.
- Caso adquirido no país: caso confirmado identificado como caso secundário derivado diretamente do caso primário.
- Caso endémica: caso confirmado que, de acordo com a evidência epidemiológica e/ou virológica é parte de uma cadeia de transmissão endémica, o que significa que o vírus isolado tem circulado nas Américas num período maior ou igual de 12 meses.
- Caso de fonte desconhecida: caso confirmado, onde não conseguiu detectar a origem da infecção.
- Caso descartado: caso suspeito com investigação completa e resultado de laboratório negativo.



### **3.4. Surtos de sarampo na era pós-eliminação e situação atual do sarampo**

A região das Américas conseguiu atingir as metas de eliminação. No entanto, enquanto a circulação do sarampo continua em outras regiões do mundo (Figura 2), os países das Américas serão expostos a importações do vírus e casos secundários com surtos.

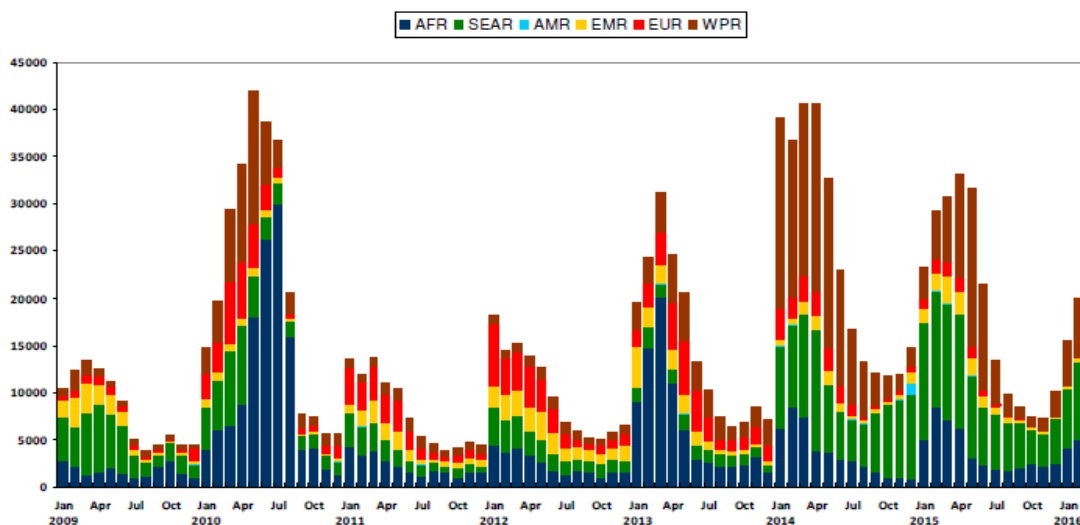
Casos de sarampo diminuíram de 250 000 a 203 casos nas Américas entre 2000 a 2008 (World Health Organization, 2010), mas alguns surtos continuam acontecendo na Região. O maior número de casos se apresentou nos anos de 2011 (1.369 casos) e 2014 (1.848 casos) (Center for Disease and Control Prevention, 2016). A continuação se relatam alguns dados de países que apresentaram surtos:

-Nos Estados Unidos, entre 2001 e 2010 acontecia uma média de 63 casos de sarampo por ano, mas a partir de 2008 os casos de sarampo aumentaram para 181, 89% dos casos estiveram relacionados com casos importados procedentes principalmente da Europa (Sugerman 2010; CDC 2008). Em 2014 se apresentaram 23 surtos, com um total de 667 casos reportados, e em 2015 um surto que iniciou a partir de um indivíduo que visitou um parque de diversão durante o período de infecção, atingiu vários estados sendo confirmados 189 casos (CDC, 2016).

-Na Canadá durante 2011 aconteceu um importante surto, atingindo um total de 678 casos, o maior surto desde a declaração de eliminação do sarampo, afetando principalmente indivíduos adolescentes (De Serres, 2013).

-No Brasil, entre 2010 a 2013 foram confirmados 305 casos de sarampo: 220 casos foram reportados em 2013 nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo, Santa Catarina, Paraíba, Distrito Federal, Pernambuco e Ceará, sendo identificados os genótipos D8, D4 e B3 (Ministério da Saúde do Brasil, 2013). Entre março 2013 a 2014 aconteceu um surto de sarampo no estado de Pernambuco, com um total de 224 casos confirmados, nos quais foi identificado genótipo D8. Este surto disseminou-se até o estado de Ceará, que entre dezembro de 2014 até o final do surto em 2015, confirmou 916 casos, o genótipo identificado foi D8 (Secretaria da Saúde Governo do Estado de Ceará, 2015).

**Figura 2. Distribuição dos casos de sarampo por mês e região da OMS, 2009-2016\*.**



\*Dados disponíveis até 5 abril 2016. AFR= Africa, SEAR= Asia suboriental, AMR= Américas, EMR= Mediterrâneo Oriental, EUR= Europa, WPR= Pacífico Oriental.

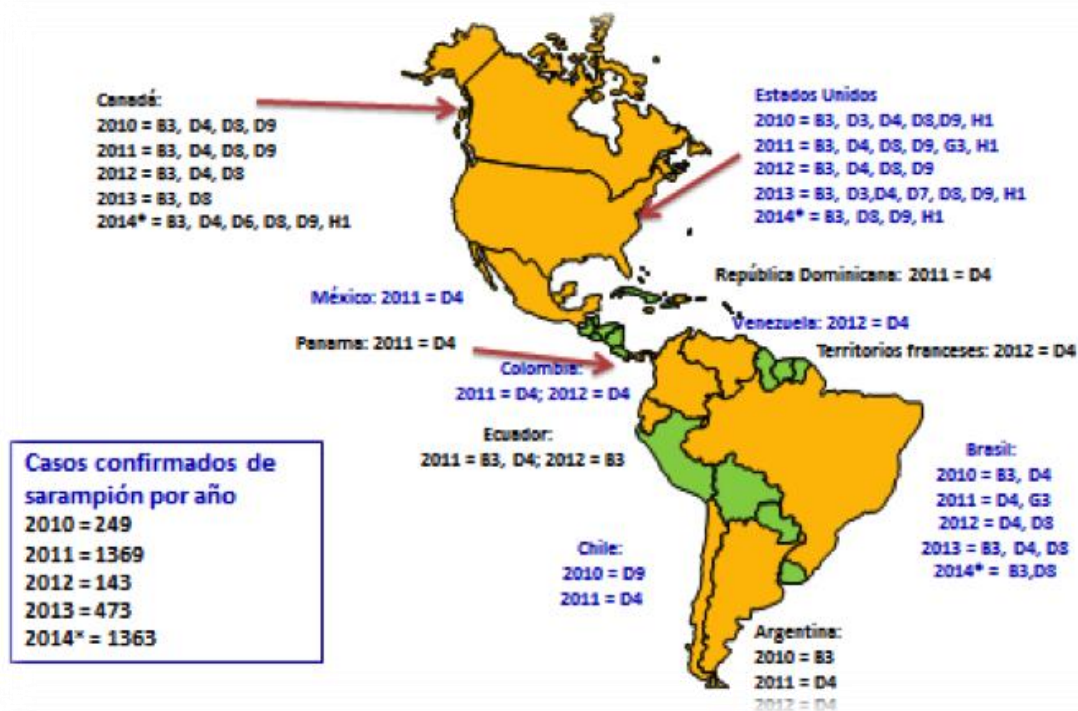
Fonte: World Health Organization. Measles surveillance data. Disponível online:

[http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/). Acesso: 11 de maio 2016.

-No resto da Região têm acontecido surtos de sarampo entre 2011-2014 nos seguintes países: Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, dos departamentos franceses, Venezuela, México, Panamá e República

Dominicana (OPS, 2015) (Figura 3). Amostragem em tempo real para o isolamento e identificação de genótipos dos casos relacionados com importação, demonstraram que os casos procedem principalmente de países europeus, mas também da África, Sudeste da Ásia, Mediterrâneo Oriental e Pacífico Oriental. Até à data, os genótipos identificados incluem D4, D6, D8, D9, B3, G3 e H1, conforme citado na Figura 3.

**Figura 3. Casos confirmados de sarampo nas Américas 2010-2014 e genótipos identificados.**



Fonte: Dados da PAHO baseados em informes dos países. Informação disponível online: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=730%3A2009-measlesrubella-weekly-bulletin&catid=2054%3Ameasles-publications&Itemid=39426&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=730%3A2009-measlesrubella-weekly-bulletin&catid=2054%3Ameasles-publications&Itemid=39426&lang=es).

No ano 2015 foram confirmados 214 casos de sarampo no Brasil, 196 casos no Canadá, 9 no Chile, 1 na Colômbia, 1 no México e 4 no Peru, e até inícios de 2016 tem sido confirmados 2 casos no Canadá e 1 caso nos Estados Unidos (WHO, 2015).

Embora a Europa fizesse progressos significativos em direção à meta de eliminação do sarampo nos últimos anos, tem mostrado um aumento no número de casos e no número de surtos de sarampo (CDC, 2015). Iniciando em 2009, o número de casos incrementou principalmente no Oeste Europeu, atingindo um total de 32000 casos em 2013, e reduzindo um 50% em 2014. Durante o ano de 2011, registraram surtos de sarampo em 36 de 53 estados membros europeus, com um total de 26.074 casos confirmados (CDC, 2011). O principal fator envolvido nos surtos tem sido a falta de vacinação relacionada com crenças religiosas ou filosóficas, movimentos anti-vacinação e falta de acesso à saúde (CDC, 2011).

Na África, pese a diminuição de 98% das mortes relacionadas com sarampo em 2012, quando comparadas com 2009 (CDC, 2009), é ainda a Região com maior número de mortes por sarampo (51% das mortes do mundo acontecem na África) (CDC, 2015). Importantes surtos continuam acontecendo principalmente pela falta de vacinação, e somente em 2013 se apresentaram 171 905 casos (CDC, 2015). Mesmo que a Região determinou o objetivo de erradicação do sarampo para 2020, apenas 7 dos estados membros estão oferecendo a segunda oportunidade de vacinação contra sarampo.

A região do Pacífico Oeste, tem experimentado um aumento no número de casos de sarampo desde 2008, com surtos acontecendo entre 2008-2014 na China (2008), Japão (2007-2008), Filipinas (2014) (CDC, 2015). No caso do Leste Mediterrâneo, o resurgimento dos casos de sarampo tem se agravado pelos conflitos entre países, no 2013, 20 885 casos de sarampo foram

confirmados (CDC, 2014). O Sudeste Asiático, por sua parte, é a segunda região com maior número de mortes por sarampo no mundo (26%) (CDC, 2015). Essa Região inclui a Índia, país que não tem atingido as estratégias da OMS.

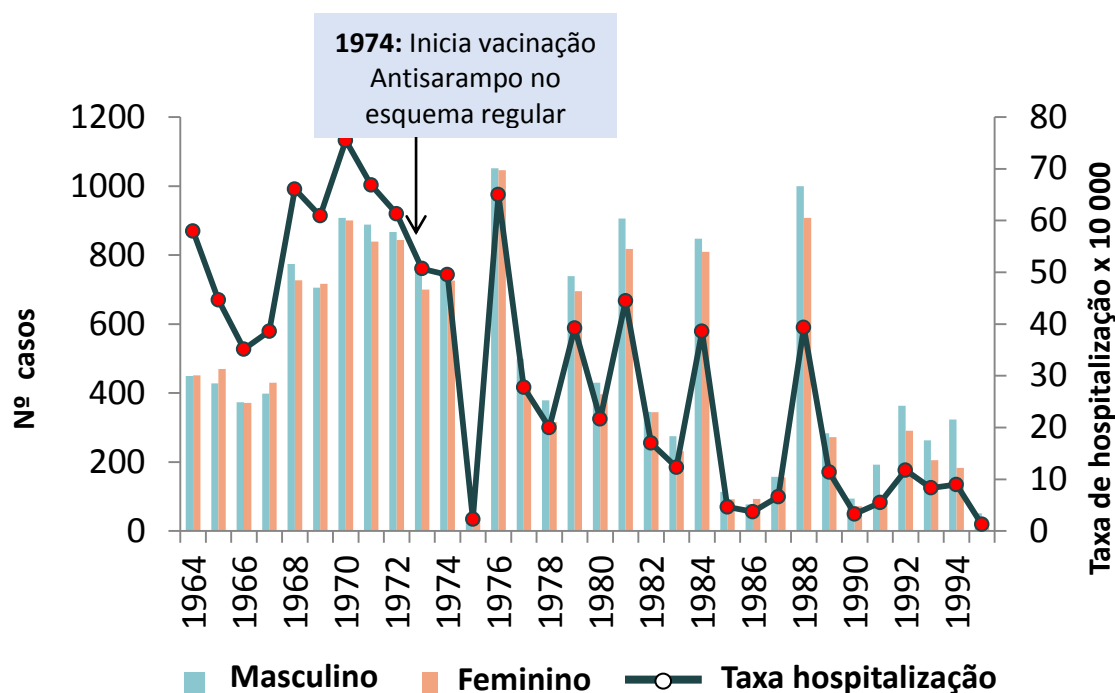
### **3.5. Sarampo no Equador**

#### **3.5.1. Antecedentes epidemiológicos do sarampo no Equador**

Antes da vacina contra o sarampo entrar no calendário de imunização regular do Equador, o sarampo apresentava um comportamento cíclico, com surtos ocorrendo a cada 3 a 4 anos. A Figura 4 mostra a distribuição de altas hospitalares e taxas de hospitalização entre 1964 a 1994. Observa-se que administração da vacina, a partir de 1974, reduziu progressivamente o número de hospitalizações, passando de 75,5 por 10.000 egresos, em 1970, para 40 por 10.000 nos anos oitenta, atingindo uma taxa de 1,2 por 10.000 em 1995, sem achar-se diferenças importantes na incidência entre homens e mulheres.

Além de diminuir o número de internações, a vacinação diminuiu as taxas de mortalidade hospitalar, de 4,4%, em 1975, passando para 1,9%, em 1980, e 0,9%, em 1992 (Figura 5). Desde a introdução da vacina contra o sarampo, a cobertura aumentou gradualmente para perto de 50% nos anos oitenta. A Figura 6 mostra que mesmo a cobertura parcial foi capaz de reduzir o número de hospitalizações por sarampo em crianças menores de cinco anos (Figura 6).

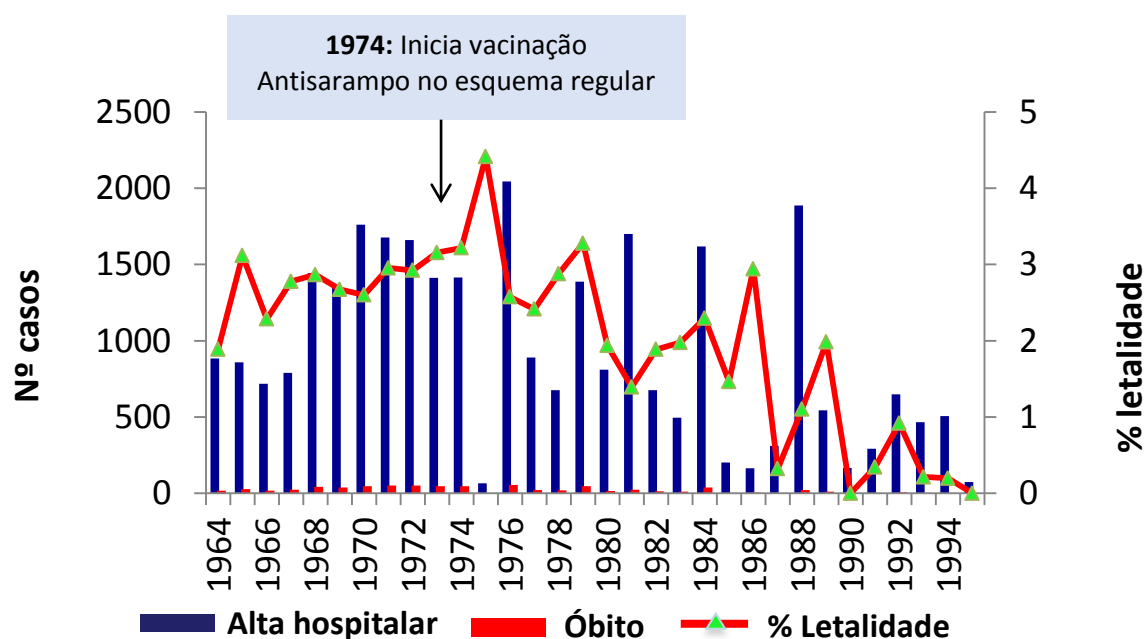
**Figura 4. Número de pacientes diagnosticados com sarampo e taxas de hospitalização (por 10.000) por sexo. Equador 1964-1995.**



Elaborado por: Maria Rivadeneira.

Fonte: Altas Hospitalares, Instituto Nacional de Estatísticas e Censos 1964-1995.

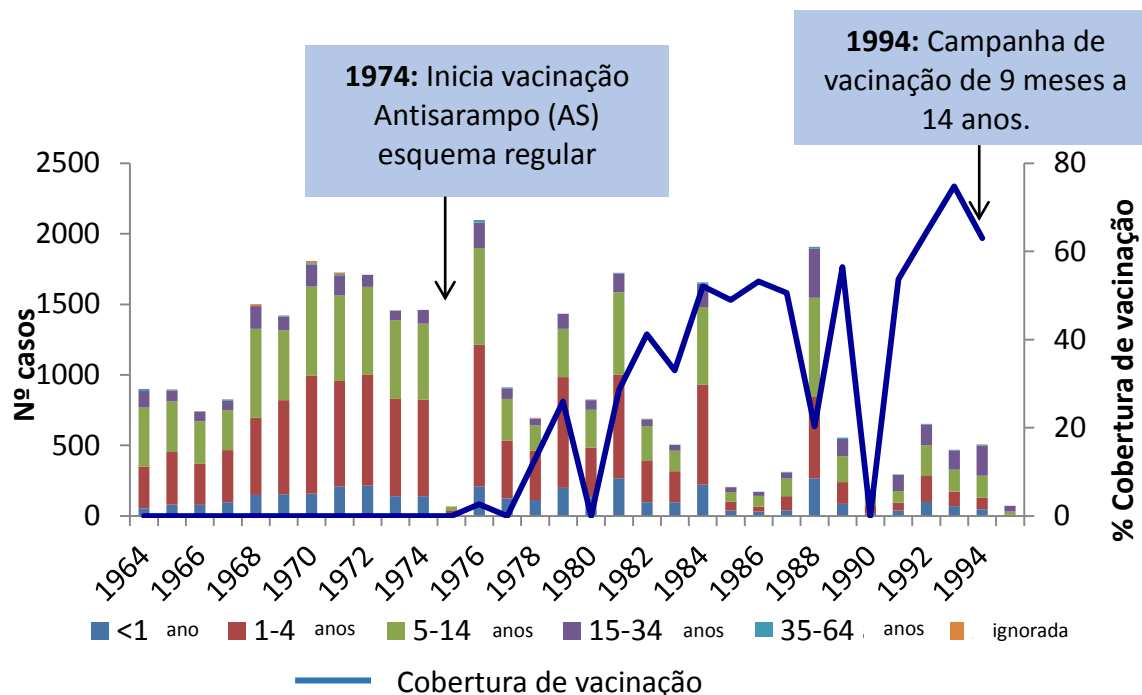
**Figura 5. Condição na alta hospitalar dos casos de sarampo e percentual de letalidade. Equador 1964-1995.**



Elaborado por: Maria Rivadeneira.

Fonte: Altas Hospitalares, Instituto Nacional de Estatísticas e Censos 1964-1995.

**Figura 6. Altas hospitalares de sarampo por faixa etária e cobertura vacinal. Equador 1964-1995.**



Elaborado por: Maria Rivadeneira.

Fonte: Altas hospitalares, Instituto Nacional de Estatísticas e Censos 1964-1995.

Equador aplicou todas as estratégias de vacinação e vigilância recomendadas pela OPAS/OMS para eliminar o sarampo (tabela I) (MSP, 2013). Em 1994, como parte das estratégias de eliminação do sarampo, o país fez campanha em massa para imunizar a população com idade entre 9 meses a 14 anos, e alcançou uma cobertura administrativa de 100%. Durante a década de noventa, a cobertura de programas de vacinação de rotina aumentaram atingindo 89%, em 1998. Para ampliar essa cobertura, o Equador realizou campanha de seguimento em 1998, 2002 e 2008 (MSP, 2013).

Desde 1998, a vigilância epidemiológica de casos suspeitos de sarampo, foi fortalecida com o apoio de seis laboratórios. A investigação de caso foi melhorada mediante estratégias de busca ativa para elevar a sensibilidade da

vigilância. Em 1999, a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) foi introduzida, através de uma campanha de vacinação para crianças com 12 a 23 meses de idade, atingindo uma cobertura de 100%. Desde 2000, a cobertura vacinal de rotina manteve-se em valores superiores a 95% (MSP, 2013).

**Tabela I. Campanhas para eliminar o sarampo e rubéola realizadas no Equador entre 1994-2012.**

Ano	Campanha	Vacina utilizada	População objetivo	Cobertura atingida (%)	Doses aplicadas
1994	Atualização	AS	9 M - 14 ANOS	99	3 946 650
1998	Seguimento	AS	9 M - 14 ANOS	96	1 263 645
2002	Seguimento	MR	6 M - 14 ANOS	100	4 151 840
2004	Aceleração	MR	16 - 39 ANOS	103	4 982 760
2008	Seguimento	MR	1 - 6 ANOS	102	1 753 100
2011	Redução de risco	MMR	7 ANOS*	107	306 075
		MR	Empregados de: aeroportos, portos, agências de viagens, operários turísticos, centros artesanais, etc.		53 735
2012	Seguimento	MR-MMR	6 M - 14 ANOS	112	4 679 075

AS= Vacina Antisarampionosa, MR= Vacina contra Sarampo e Rubéola, MMR = Vacina contra Sarampo, Rubéola e Caxumba.

\*Segunda dose de SRP.

Fonte: Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Documentación nacional para la verificación de la eliminación del Sarampión, la rubeola y el Síndrome De Rubeola Congénita. Programa Ampliado de Inmunizaciones. Versión final. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2013.

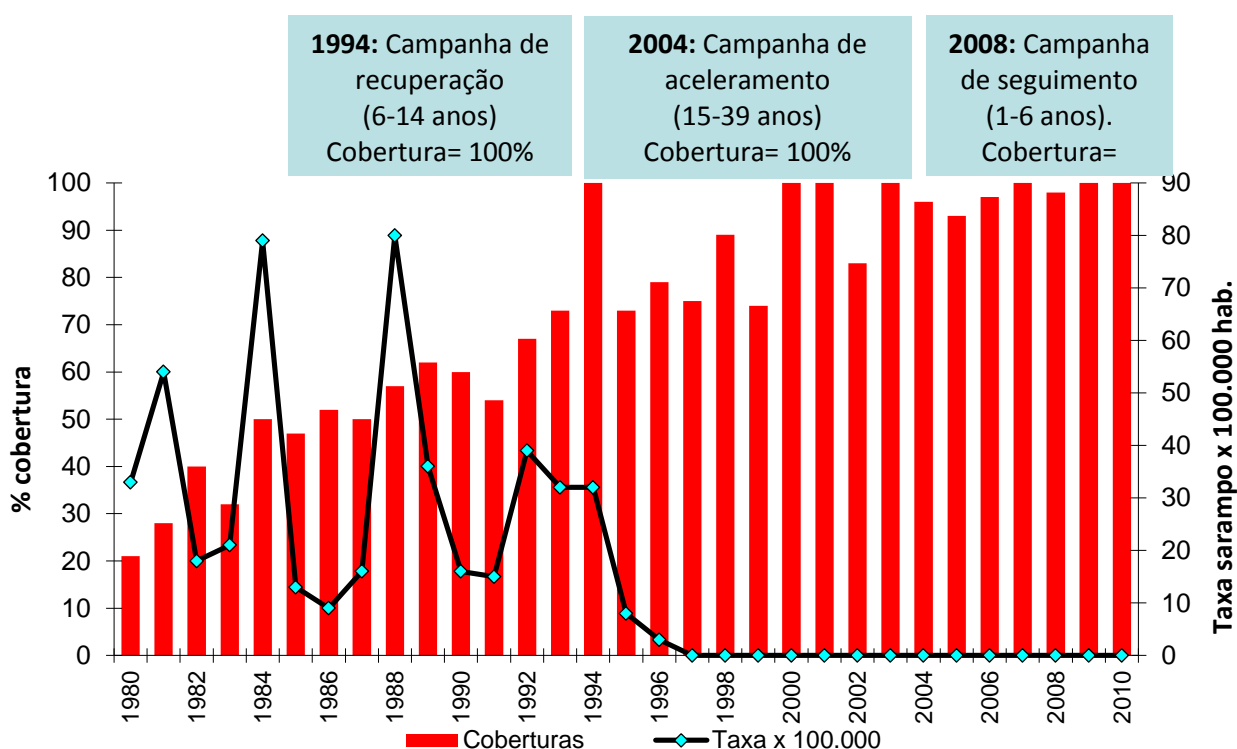
No entanto, a cobertura não é uniforme e há lacunas no interior do país, especialmente em populações com barreiras geográficas ou culturais de acesso aos serviços de saúde. Em 2004, o Equador lançou uma campanha intensa destinada a eliminar rubéola, síndrome da rubéola congênita (SRC) e consolidar a eliminação do sarampo. A população-alvo foram adolescentes e



adultos jovens, com 16-39 anos, alcançando uma cobertura de 100% (Figura 7) (MSP, 2013).

O sistema de vigilância pegou o último caso de sarampo endêmico em 1996, mantendo-se a interrupção da transmissão do vírus do sarampo durante 14 anos. Em 2008, um caso de sarampo importado da Itália foi encontrado com o genótipo D4, mas não ocorreram casos secundários. Além disso, em 2001 se confirmaram dois casos de sarampo, que não apresentaram casos secundários (MSP, 2013).

**Figura 7. Incidência de sarampo (por 100.000 hab.) e a cobertura da vacinação com AS / SR. Equador, 1980-2010.**



Elaborado por: Programa Ampliado de Inmunizaciones, MSP Equador.

Fonte de dados: coleta de informações do sistema-MESS. Disponível em: Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Plano de ação para a eliminação do sarampo, rubéola e síndrome da rubéola congênita. Ministerio de Salud Pública Ecuador, 2012.

Em 2011, houve o início de um surto de sarampo devido à transmissão de um vírus importado (genótipo D4 e B3), que começou na semana epidemiológica

(SE) nº. 24 de 2011, durando até a SE No. 28 de 2012 (MSP, 2013). O surto de sarampo resultante da transmissão de um vírus importado afetou várias províncias, destacando a importância de manter-se alta cobertura homogeneamente distribuída em todas as coortes de nascimento. O surto também reflete a complexidade da manutenção do controle e o risco de importação vírus do sarampo de outras regiões do mundo.

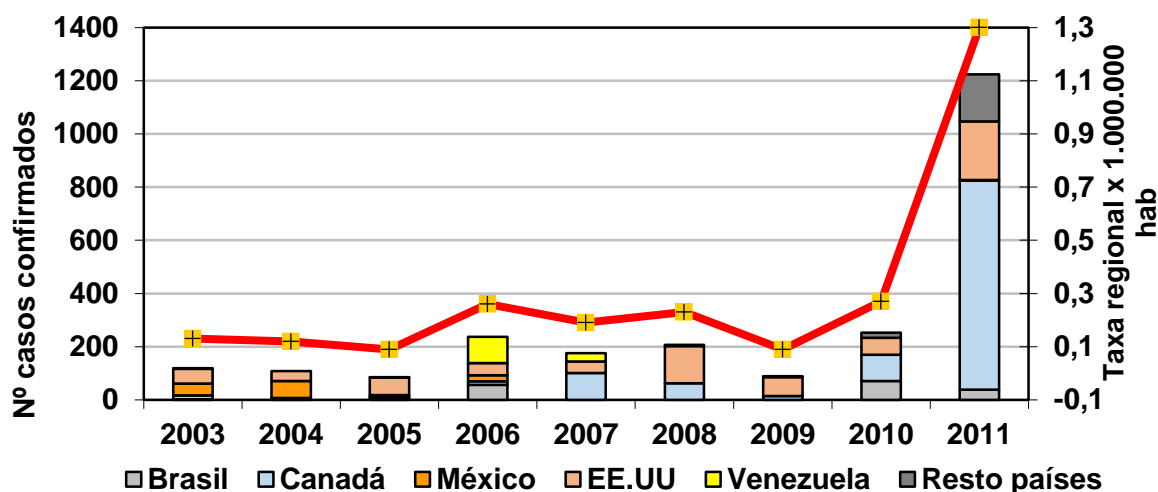
### **3.5.2. Situação antes do surto - alerta epidemiológico**

A OPAS emitiu, em abril de 2011, um alerta regional, frente à presença de surtos de sarampo em outros continentes, incluindo África e a Europa. Considerando-se o risco de importação do vírus do sarampo, dados os eventos desportivos e culturais que ocorreram na região das Américas, solicitaram-se vacinações contra sarampo e rubéola a todos os viajantes que visitaram os países das Américas. Da mesma forma, qualquer residente das Américas que viajasse para outras regiões do mundo deveria ser protegido contra o sarampo e a rubéola, propondo a vacinação de grupos de risco, incluindo pessoal de saúde, viajantes, pessoas que trabalham no setor de turismo e trabalhadores dos transportes.

Globalmente, o relatório preliminar da OMS alertava um incremento de casos notificados em todo o mundo, que alcançou 126.500 em 2011 (CDC, 2015), dos quais a região do Sudeste da Ásia foi a que registrou a maioria (n = 34.702), seguida por África (n = 31.966), Pacífico Ocidental (n = 29.094) e

Europa (n = 26.707). Como resultado do aumento de casos de sarampo que ocorreu em outras regiões do mundo, aumentou o número de casos importados na região das Américas, particularmente em 2011 (Figura 8).

**Figura 8. Distribuição de casos confirmados de sarampo e taxa regional após a interrupção da transmissão endêmica da Região das Américas 2003 a 2011.**



Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde. Relatório para países da OPAS / OMS. Dados até SE 47/2011. Tomado do Boletim Semanal Sarampo OPAS. Disponível em: [new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content ... id ...](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content...id...)

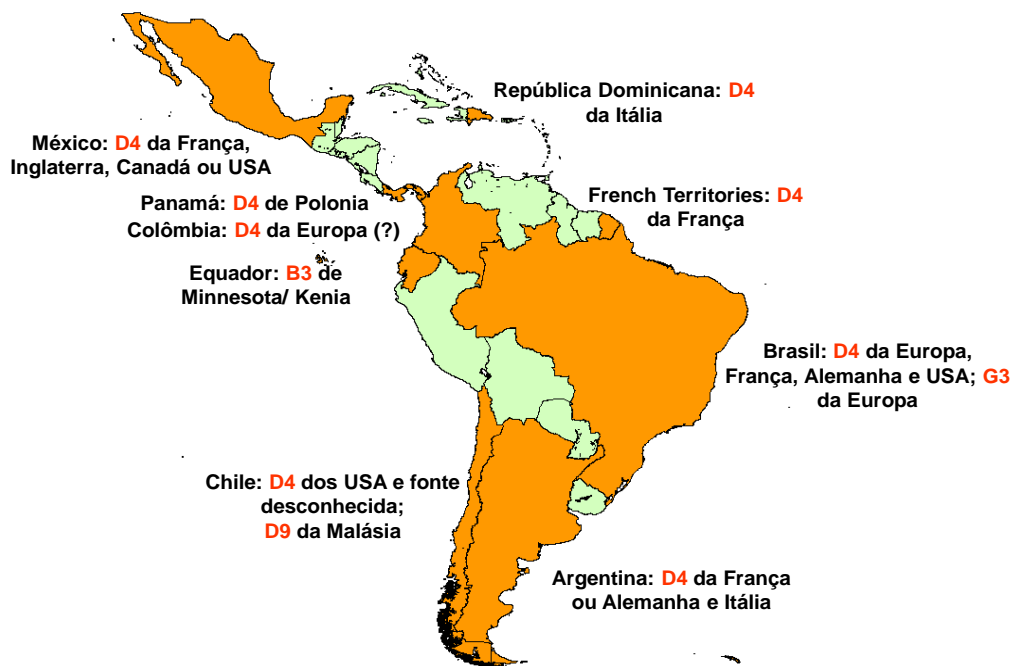
No Equador, o Programa Ampliado de Imunizações (PAI) Nacional, disseminou alerta emitido pela OPAS e realizou estratégias nacionais para reduzir a possibilidade de ocorrência de sarampo no país. As estratégias incluíram a vacinação dos grupos de risco e da população com sete anos de idade (que de acordo com a análise de coorte de coberturas vacinais em todo o país foi de uma população suscetível), campanhas de informação para o pessoal de saúde e para a comunidade em geral e, especificamente, para viajantes que saem ou entram no país.

De 1997 a junho de 2011, o sistema de vigilância de sarampo e rubéola do Equador identificou 10.013 casos suspeitos de sarampo e rubéola, todos descartados por análise clínica, epidemiológica e laboratorial. No entanto, nas SE 28 e 29 foram notificados ao Sistema de Vigilância, dois casos suspeitos de sarampo, residentes da província de Tungurahua. Antes da confirmação laboratorial de casos de sarampo, o PAI Nacional emitiu o respectivo alerta epidemiológico, para 30 de agosto de 2011, enfatizando a importância da vigilância de doenças febris eruptivas, através de busca ativa e ações coordenadas para limitar a propagação do vírus (MSP, 2013). Foi dessa forma que o Equador detectou a presença do vírus do sarampo, importado em 2011, e iniciou um novo processo histórico de luta contra o vírus.

### **3.5.3. Surto de sarampo e disseminação no Equador**

Na SE 24 de 2011, o sistema de vigilância detectou um caso suspeito na província de Cotopaxi em criança com dois anos de idade, posteriormente confirmado com o genótipo D4, que não apresentou casos secundários. Para as SE 28 e 29, 2 casos de Tungurahua (11 meses e dois anos de idade), foram confirmados com o genótipo B3. Em todos esses casos, não foi identificada a fonte de infecção. O genótipo B3 achado no Equador foi relacionado com genótipo circulante na Kenia, África que derivou a surto em Massachuset, Estados Unidos da América (Figura 9) (MSP, 2013).

**Figura 9. Genótipos do vírus do sarampo na América Latina, 2011.**



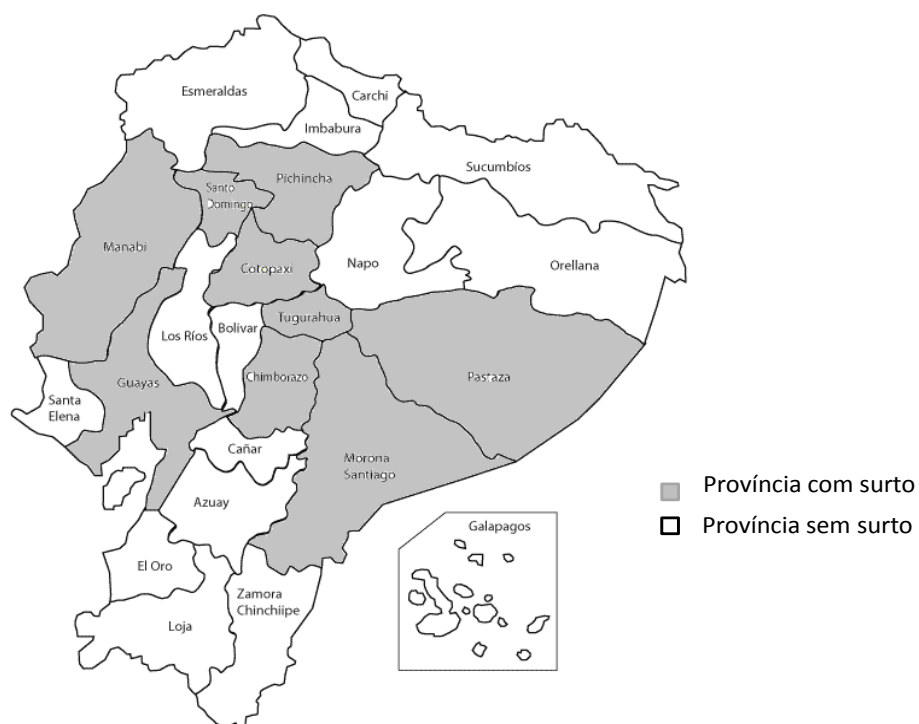
Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde. Relatório parapaísesda OPAS / OMS. Os dados até semana epidemiológica 47/2011. Tomado do Boletim Semanal Sarampo OPAS. Disponível em: [new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content...id...](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content...id...)

A partir desses casos, o surto de sarampo no Equador, que até a SE 28 de 2012 atingiu 329 casos com sorologia positiva e relação epidemiológica para sarampo, alcançou uma taxa de ataque de 1,66 por 100.000 habitantes.

É importante ressaltar que os primeiros casos de sarampo, identificados em 2011, mostraram um quadro clínico atípico em relação ao sarampo clássico (tosse, coriza e febre) que começaram com pneumonia, diarreia, febre com duração de poucos dias, seguido de rash (MSP, 2013). O surto se propagou em nove províncias do país: Cotopaxi, Tungurahua, Pichincha, Guayas, Chimborazo, Pastaza, Morona Santiago, Santo Domingoy Manabí (Figura 10), afetando principalmente crianças menores de cinco anos, com uma taxa de ataque mais elevada no grupo de seis a 11 meses (20 por 100.000). Desde o

início do surto do PAI foram ativados planos de emergência a nível nacional, com vigilância intensificada e vacinação, além da realização de uma campanha de vacinação destinada a pessoas entre seis meses a 14 anos de idade em todo o país. Durante o ano 2012 foram executadas atividades adicionais para garantir a cobertura de vacinação, como o inquérito populacional de vacinação (“barrido documentado”), o monitoramento da cobertura de saúde e a busca ativa de casos na comunidade (MSP, 2013).

**Figura 10. Distribuição do surto de sarampo por províncias no Equador 2011-2012.**



*Províncias com surto de sarampo no Equador 2011-2012.*

Fonte: Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Documentación nacional para la verificación de la eliminación del Sarampión, la rubeola y el Síndrome De Rubeola Congénita. Programa Ampliado de Inmunizaciones. Versión final. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2013.

## **3.6. Sarampo e fatores associados**

### **3.6.1. Fatores socioeconômicos**

#### **3.6.1.1. Pobreza**

Um dos fatores relacionados à baixa cobertura vacinal é a desigualdade de acesso à vacina e as limitações econômicas da família. Pesquisa realizada na Nigéria, Inquérito Demográfico e de Saúde, em 2003, revelou que menos do que 4% das crianças que viviam em famílias nos dois últimos quintis de renda possuíam vacinação completa, em comparação com 40% das crianças nos quintis mais altos (NPC, 2004). Especificamente, no caso do sarampo, apenas 15,9% das crianças no quintil mais baixo tinham recebido a vacina, enquanto que no quintil mais elevado, 70,7% das crianças tinham sido vacinadas (NPC; 2004).

De acordo com esses dados, foi construído um modelo multinível, que mostrou que a probabilidade de que crianças recebam vacinação completa foi menor nos filhos de mães mais pobres (OR = 0,44, IC95%: 0,29-0,65) em comparação com filhos de mulheres no quintil mais rico (Antai, 2009).

Nos Estados Unidos, a cobertura de vacinação básica variou consistentemente entre crianças que vivem em situação de pobreza e filhos de famílias com maior nível socioeconômico. Estimou-se que crianças que viviam em pobreza extrema e crianças que viviam no nível de pobreza apresentavam uma

diferença de 13,6 pontos percentuais na vacinação, em 1996, e 10,0 pontos percentuais em 1999. A cobertura vacinal em crianças que vivem na pobreza foi semelhante ao de crianças que viviam perto da linha de pobreza (74,7% vs. 73,3%,  $P = 0,52$ ) (Klevens, 2010).

Apesar de serem feitos esforços mundiais para eliminar o sarampo, a desigualdade é um dos fatores mais importantes, responsável pela estagnação na cobertura de vacinação e pelo risco de propiciar surtos e epidemias. No entanto, a condição socioeconômica não parece, em si, um fator determinante dos surtos atuais de sarampo. Em surto ocorrido na Califórnia, taxas mais elevadas de estudantes intencionalmente não vacinados foram localizadas principalmente em escolas particulares e escolas públicas localizadas em áreas de maior nível econômico (Sugerman, 2010).

### **3.6.1.2. Educação**

A educação das famílias, especialmente a das mães, é fator que aumenta a vacinação contra o sarampo. Na Nigéria, observou-se que a falta de consciência sobre os benefícios da vacinação desempenhava um papel relevante no momento de decidir a vacinação das crianças (Babola, 2011). Nas comunidades rurais na mesma Nigéria, estabeleceu-se que os dois principais fatores na determinação de vacinação era o conhecimento das mães sobre a vacinação ( $P = 0,006$ ) e a gratuidade da vacinação ( $P = 0,001$ ) (Odunsaya, 2008).



Estudo realizado no Paquistão sugeriu que quem impactava na vacinação contra o sarampo era o conhecimento das mães sobre as vacinas, apresentando um efeito positivo independente da desigualdade, tanto em áreas urbanas quanto em áreas rurais (Mitchell, 2009).

Em Inquérito Demográfico e de Saúde, realizado na Nigéria, em 2003, apenas 15,6% das mães sem educação tinham filhos vacinados contra sarampo, enquanto nas mães com ensino médio, 68,1% das crianças estavam vacinadas [48]. A probabilidade de crianças filhas de mulheres analfabetas receberem a vacinação é menor do que entre as mulheres com ensino médio ou superior (OR = 0,85; IC95% = 0,62-1,16) (Antai, 2009).

Além disso, existe uma relação entre ignorância da população em geral sobre a gravidade da transmissão de doenças virais, com o aumento de “bolsões” suscetíveis pela falta da vacina contra o sarampo. Por outro lado, a percepção de riscos, desvantagens e inconvenientes associados à vacinação, que desencorajam a administração da vacina, são fatores relevantes no contexto atual, sendo um dos principais fatores explanatórios de surtos da doença na Europa (Lopalco, 2010).

Vários estudos têm descrito a importância de crenças da família na tomada de decisão sobre vacinação contra o sarampo. Observou-se que as razões para não vacinação de crianças estão ligadas principalmente com fatores ideacionais e normativos (Babola, 2011). Assim, as razões para não vacinar

uma criança estão diretamente relacionadas com a intenção de não imunizar os outros filhos futuramente.

Algumas atitudes que influenciam positivamente a vacinação contra o sarampo envolvem a mãe receber informações ou ter ouvido falar sobre a vacinação (OR = 3,87, IC95% = 1,68-6,06); a mãe acreditar que a vacinação é benéfica (OR = 3,40, IC95% = 1,80-5,00) e ter ouvido falar sobre vacinação na família (OR = 2,41, IC95%= 1,58-3,25) (Cockcroft, 2014).

### **3.6.1.3. Migração**

Mundialmente, a importação de casos de sarampo, de regiões com baixa cobertura para países que haviam eliminado ou reduzido a incidência, é um dos principais determinantes de surtos. Na Europa, por exemplo, dos 117 casos importados nos surtos de 2006-2007, 56% vieram de outros países da Europa e 20% da Ásia (Muscat, 2009).

No entanto, nos países onde há casos de sarampo, esse parece atingir particularmente migrantes internos com alta mobilidade dentro do país. No surto de sarampo ocorrido na França, entre 2008 e 2010, foram afetadas as comunidades socialmente vulneráveis, especificamente "nômades" minoritários (comunidades itinerantes) e comunidades romanas, ciganas (Parent du Châtelet, 2010).

Os surtos que ocorreram na Bulgária, Roménia e França, entre outros países da União Europeia, têm sido associados com os migrantes romanos. Dessa forma, a doença ocorre em grupos minoritários com alta mobilidade que disseminam o vírus em grandes áreas da Europa (Lopalco, 2010).

Estudo realizado em comunidade cigana romana residindo em Pulawy, Polónia, foi observada divergência entre a população registrada no município e na população existente na localidade. Aproximadamente 27% dos romanos não estavam registrados e durante a campanha de vacinação, desencadeada pelo surto de sarampo, 14% da população cigana não foi vacinada por não estar registrada. Somente 51% dos menores de 20 anos foram vacinados (Stefanoff, 2009). Da mesma forma, em Zhengzhou, observou-se que o surto de sarampo afetou principalmente a população "flutuante" e população nativa (Yongpu, 2004). Esses dois exemplos apontam a necessidade de que os sistemas de saúde disponham de registros das comunidades migrantes e das minorias étnicas, a fim de não limitar o acesso aos serviços de saúde.

#### **3.6.1.4. População indígena**

As disparidades de vacinação entre minorias étnicas têm sido documentadas em vários estudos. Nos EUA, por exemplo, durante a epidemia de sarampo, ocorrida em 1989-1991, as taxas de ataque em crianças menores de cinco anos foram quatro a sete vezes maiores nas crianças não brancas quanto comparadas às crianças brancas (Hutchins, 2004). Depois de executar

estratégias de vacinação destinadas a minorias étnicas, a lacuna de cobertura de vacinação entre as crianças brancas e não brancas foi reduzida de 6%, em 1985, para 1%, em 1992. Como consequência, houve eliminação da doença endêmica em todas as populações étnicas e raciais na década de noventa (Hutchins, 2004).

Dos 73 surtos de sarampo ocorridos em Xangai, entre 2001 e 2004, nove ocorreram em populações aborígenes; 62 surtos na população migratória; e dois surtos em populações com ambas as características. As faixas etárias predominantemente acometidas foram grupos de 10-14 anos e 30-39 anos (46,8% e 44,4%, respectivamente); em populações indígenas e populações migrantes predominaram crianças de 5 a 9 anos e adultos jovens de 20 a 29 anos (33,6% e 23,5%, respectivamente) (Hu, 2005).

As razões para as populações nativas terem maior morbidade estariam relacionadas com condições adversas de vida, resultante da pobreza, incluindo aglomeração, falta de água potável, de acesso aos cuidados de saúde, etc (Singleton, 2009). No entanto, no caso do sarampo, as estratégias implementadas para aumentar a cobertura da vacina nessas populações parecem ter reduzido os riscos. Por exemplo, em 1991 houve um surto de sarampo em uma reserva indígena no Alasca, havendo a administração de duas doses de vacina. Essa intervenção levou à eliminação do sarampo endêmico nos Estados Unidos, em 2000, e o risco de recidiva da doença em populações nativas não parece ser mais elevado do que aquele observado em outros grupos étnicos nos Estados Unidos (Singleton, 2009).

### **3.6.2. Assistência à saúde**

Embora a falta de conhecimento e crenças sobre vacinação tenham um papel importante na decisão de vacinar, fatores relacionados à oferta de serviços de saúde são mais frequentemente responsáveis pela vacinação parcial na população. Na Nigéria, um dos países com taxa de cobertura de imunização a mais baixa no mundo (Ophori, 2014), o acesso desigual aos serviços de vacinação e as deficiências na administração de vacinas e equipamentos foram identificados como os principais entraves na cobertura vacinal (Lambo, 2005). Além disso, na Nigéria, filhos de mães que viviam em comunidades com baixo nível de partos hospitalares tinham chance 38% menor de receber imunização completa (OR = 0,62; IC95% = 0,40-0,94) em comparação com filhos de mães que vivem em comunidades com maior taxa de partos hospitalares (Antai, 2009).

Estudo realizado no Paquistão revelou que acesso aos cuidados de saúde é um dos fatores associados à vacinação, sendo que residir a menos de cinco quilômetros de distância de um serviço de saúde aumentou a probabilidade de receber a vacina em áreas rurais e urbanas (Mitchell, 2009). Além disso, os sistemas de saúde atuais não identificam e localizam as populações que precisam ser imunizadas. Lopalco LP, et. al. assinala que o êxito dos programas de vacinação em décadas passadas levou a esquecer como o sarampo e a rubéola podem ser problemas de saúde caros e sérios (Lopalco, 2010); isso acontece tanto para as autoridades de saúde, como para os profissionais de saúde e a comunidade em geral.

### **3.6.2.1. Cobertura da vacinação e o sarampo**

O sarampo não é apenas uma doença evitável por vacina, mas também uma doença previsível. Ou seja, na medida em que a cobertura vacinal cai abaixo de 95% em um determinado período, a possibilidade de um surto aumenta (Lopalco, 2010).

No surto de sarampo relatado em San Diego, Califórnia, que começou em 1991 e cujos casos foram propagados até 2008, identificou-se que 75% dos pacientes não tinham sido vacinados intencionalmente. Ou seja, por qualquer motivo, o serviço de saúde ou a equipe de saúde não ofereceu nenhuma vacinação (Sugerman, 2010). Nesse mesmo estudo, verificou-se que as maiores taxas de crianças intencionalmente não vacinadas foram localizadas principalmente em escolas particulares e em escolas públicas localizadas em áreas de nível socioeconômico mais elevado. Enquanto isso, os casos que recusaram a vacinação estavam geograficamente agrupados em "agregados" e a razão mais comum para a rejeição da vacina foram seus efeitos adversos (Sugerman, 2010).

Os autores concluíram que surtos de sarampo podem ocorrer, apesar de haver alta cobertura vacinal na comunidade, em "agregados" de crianças não vacinadas intencionalmente, acarretando maior custo para os sistemas de saúde e para as famílias, com um custo estimado de 10.376 dólares por caso. Por isso, seria necessário reduzir as taxas de falta intencional de vacinação para atingir as metas de eliminação do sarampo (Gahr, 2014).

No surto que ocorreu em Minnesota em 2011, foi uma paciente descendente de pais naturais da Somália quem iniciou o surto, sendo a fonte de contágio para os outros casos. Estudo retrospectivo constatou que a cobertura vacinal em crianças somalis diminuiu significativamente entre 2004-2010, com 91,1% e 54,0%, respectivamente (Gahr, 2014). No inquérito realizado na Nigéria, em 2003, constatou-se que apenas 28,5% das crianças moradores da zona rural receberam vacina contra o sarampo; versus 52,1% das crianças da zona urbana (NPC, 2004).

França relatou surtos de sarampo desde 2008, com um total de 5.000 casos até meados de 2010. Os surtos foram atribuídos a cobertura de vacinação insuficiente (90% aos 24 meses de idade, em 2007), levando ao acúmulo de indivíduos suscetíveis. Até 2010, 82% dos casos na França não haviam recebido a vacina, 13% receberam uma dose, 3% duas doses e 2% tinham sido vacinados com um número indeterminado de doses. Observou-se um grande número de não vacinados (86%) entre cinco e 19 anos, que deveriam ter recebido duas doses de MMR. A maior proporção de casos vacinados com pelo menos uma dose (32%) ocorreu em adultos com 20 a 29 anos (Parent du Châtelet, 2010).

Na verdade, países como França, Inglaterra e País de Gales tinham mantido coberturas de vacinação inferiores ao 80% durante vários anos. A resultante, uma coorte de pessoas suscetíveis entre os grupos etários mais velhos, o que

representava um reservatório potencial de epidemias de sarampo (Lévy-Bruhl, 1998).

Os bolsões de populações suscetíveis, não vacinados contra o sarampo, têm aumentado na Europa, devido a fatores como o acesso limitado aos serviços de saúde, crenças religiosas ou culturais, indecisão devido aos efeitos adversos da vacina. A imunização pode ser considerada de baixa prioridade para doenças imunopreveníveis que previamente tinham sido controladas como o sarampo, doenças com um risco real que não é percebido pela comunidade (Lopalco, 2010).

Considerando todos os fatores envolvidos na cobertura de vacinação contra o sarampo, desenvolveu-se um modelo multivariado com fatores significativamente associados à vacina. Os mais importantes na área urbana foram: escolaridade materna, discussão familiar sobre vacinação, conhecimento de vacinação, acesso aos serviços de saúde financiados pelo governo a uma distância inferior a cinco quilômetros da residência, habitação com teto adequado, acesso domiciliar de um profissional de saúde (Mitchell, 2009). Em áreas rurais, os fatores mais importantes foram: discussão sobre vacinação na família, conhecimento de vacinação, acesso aos serviços de saúde financiados pelo governo a menos de cinco quilômetros de distância da residência e habitação com teto adequado (Mitchell, 2009).



### **3.7. Considerações para a análise de dados**

#### **3.7.1. Estudos de caso-controle com dados agregados**

O estudo de caso-controle é um dos delineamentos mais utilizados na epidemiologia contemporânea, tanto porque permite maior abrangência na avaliação de fatores de risco, quanto pela eficiência desse tipo de estudo. Pode-se definir um estudo caso-controle como aquele que investiga a relação entre uma doença/desfecho com um ou mais fatores potencialmente associados, onde os casos são pessoas que apresentam a doença e os controles são pessoas sem a doença, provenientes da população de onde se originaram os casos (Kopec, 1990).

O uso de dados populacionais em estudos caso-controles é uma das particularidades desse tipo de delineamento. Um estudo caso-controle de base populacional baseia-se em uma população fonte, bem definida, a partir da qual todos os casos que ocorreram em um período de tempo podem ser enumerados. Os controles são amostras de pessoas sem a doença de interesse, selecionadas da mesma fonte populacional. Os casos são constituídos por todos os casos ou uma amostra aleatória dos mesmos (Gail, 2014).

Estudos caso-controle são realizados mais frequentemente com populações dinâmicas; contudo, populações bem definidas, como as pertencentes a uma área geográfica, também podem ser utilizadas. Assim, uma vez definida a

população em estudo, a validade do estudo depende da habilidade do pesquisador selecionar um grupo controle adequado e obter informações válidas sobre a exposição e outras variáveis relevantes (confundidores, modificadores de efeitos) para todos os participantes (Kopec, 1990).

A realização de um estudo híbrido, agregando estudos de caso-controle e ecológicos já foi aplicado em trabalhos anteriores (Sebastien, 2008; Strömberg, 2004; Haneuse, 2007). O emprego de um desenho híbrido pode representar uma vantagem adicional, pois os dados ecológicos oferecem poder ao estudo, e o desenho caso-controle permite estudar a distribuição de exposição/confundidores entre os agregados casos e controles (Gavrielov-Yusim, 2014). Muitos desses estudos utilizaram dados agregados complementados com dados individuais (Sebastien, 2008; Strömberg). Contudo, nem sempre é possível relacionar dados agregados com variáveis individuais. Além disso, dados coletados para fins administrativos representam repositórios de informação que podem ser empregados como ferramenta robusta para pesquisa (Wakefield, 2009). Os dados dos estudos caso-controle de base populacional podem derivar de fontes de informação distintas, pois se precisa dispor de dados de todos os fatores de risco influentes nos casos e nos controles, o que pode requerer em ocasiões, juntar várias fontes de informação (Hui, 2014).

Delineamentos híbridos também apresentam algumas limitações. É possível ocorrer vieses se potenciais confundidores não forem adequadamente investigados nos casos e controles. Isso reforça a importância de

considerarem-se diferentes fontes para coleta dos dados (Hui, 2014). Além disso, considerando-se que informações provenientes de um estudo ecológico de casos e controles estarão baseadas em dados populacionais, é preciso ter cautela na generalização dos resultados para o indivíduo. Contudo, esses resultados podem ser especialmente úteis no planejamento e discussão de atividades no âmbito da saúde pública, que abordam e tem como foco o nível populacional.

### **3.7.2. Modelagem Hierarquizada**

#### 3.7.2.1. Generalidades e objetivos da modelagem hierarquizada

Um dos desafios do pesquisador é a construção de um modelo referencial para planejar o delineamento e realizar a modelagem na análise dos dados. Geralmente utiliza-se uma análise multivariada para avaliar o efeito isolado de uma característica determinada nos expostos em relação ao desfecho. A decisão sobre que fatores devem ser incluídos no modelo referencial baseia-se na literatura e na articulação entre as variáveis. A modelagem hierarquizada permite de alguma maneira, lidar com esses requerimentos.

A modelagem hierarquizada é aplicável a estudos epidemiológicos com um grande número de covariáveis (Victora, 1997; Fuchs, 1996), onde a escolha das variáveis do modelo é guiada pela literatura e não unicamente por aspectos meramente estatísticos. As variáveis são hierarquizadas no marco conceitual e essa hierarquização se mantém durante a análise dos dados,

permitindo selecionar as variáveis mais fortemente associadas, e aquelas que sejam importantes de manter segundo o conhecimento a priori. Assim, o modelo hierarquizado limita-se a um número de variáveis não saturadas e que não teriam multicolinearidade, mas que são selecionadas coerentemente em base à literatura e mantendo o modelo conceitual definido.

O conceito da modelagem hierarquizada permite estabelecer a priori desde os fatores mais distais até os fatores mais proximais associados ao desfecho, o que oferece um panorama abrangente das variáveis envolvidas, focando-se na relação entre essas variáveis e o desfecho. Assim, é possível também identificar os fatores de confusão e determinar fatores que são significativos para a doença ou problema em estudo. Finalmente, e uma vez aplicada análise multivariada, o modelo hierarquizado deve cumprir com os pressupostos, e avaliar-se o ajuste do mesmo (Victora, 1997).

#### 3.7.2.2. Procedimento da modelagem hierarquizada

A construção de um modelo conceitual precisa de um conhecimento prévio sobre determinantes sociais, biológicos, ambientais e de qualquer outro âmbito que estejam relacionados à doença, assim como das relações entre esses determinantes. De acordo com isso, as variáveis são distribuídas em blocos hierarquizados, desde os fatores mais distais aos mais proximais (Victora, 1997).

Por exemplo, variáveis como a escolaridade e a migração correspondem a características socioeconômicas que representam fatores distais relacionadas ao surto de sarampo, e que conformam o bloco socioeconômico. As variáveis de idade menor de 1 ano e menor de 5 anos, são características intrínsecas dos indivíduos, que conformam o bloco ambiental. Dado que são as variáveis mais distais, estas compõem os fatores de Nível 1. O mesmo acontece com as variáveis como coabitação de mais de três pessoas em um mesmo dormitório, ou setor urbano/rural, que são características ambientais, e conformam o bloco ambiental, numa posição hierarquicamente inferior às características socioeconômicas, denominados Nível 2. Finalmente, o acesso a atendimento pré-natal ou puericultura, assim como o acesso à vacinação contra sarampo são fatores mais proximais ao surto de sarampo, conformando o bloco de acesso aos serviços de saúde, o fator mais perto da presença de surto, o que conformaria o Nível 3.

Em cada bloco aplica-se regressão logística para cada uma das variáveis por separado relacionando-as com a presença do desfecho, a fim de investigar associação mediante a razão de produtos cruzados e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. As variáveis significativas na primeira análise univariada ( $p \text{ alfa} \leq 0,20$ ) ingressam numa segunda análise multivariada. As primeiras variáveis a serem incluídas na análise multivariada são as mais distais, no exemplo, as do bloco socioeconômico e biológico que ficam mais distais ao surto de sarampo. Aquelas variáveis com valor P significativo ( $P \text{ alfa} \leq 0,10$ ) são mantidas nos modelos subsequentes.

O segundo modelo estaria assim constituído por as variáveis significativas do bloco mais distal ao desfecho (no exemplo, variáveis socioeconômicas e biológicas), adicionadas às variáveis do seguinte bloco (bloco de variáveis ambientais). E assim são mantidas sucessivamente as variáveis com valor P significativo ( $P \text{ alfa} \leq 0,10$ ), até incluir as variáveis do bloco mais proximal (bloco de acesso aos serviços de saúde).

No modelo final, ficaram as variáveis que demostrem ter uma relação significativa com a presença da doença. As variáveis do Nível 1 com valor p significativo, foram as primeiras a serem incluídas no modelo, permanecendo como fatores de ajuste para as variáveis hierarquicamente inferiores. Acresceram-se as variáveis do Nível 2 que apresentem associação significativa com o desfecho, após ajuste interno ao bloco e controladas pelos fatores do bloco distal. Estas variáveis passaram a ser agora variáveis de ajuste do Nível 3. O mesmo procedimento sera realizado com as variáveis de Nível 3 e Nível 4. O critério de permanência de variáveis no modelo hierárquico final é  $p \text{ alfa} \leq 0,05$ .

### **3.7.3. Desigualdades sociais em saúde**

#### **3.7.3.1. Conceitos prévios**

A OMS considera às desigualdades em saúde, diferenças injustas e evitáveis na entrega de recursos e serviços relacionados à saúde entre grupos populacionais definidos social, econômica, demográfica ou geograficamente (Whitehead, 1992). Evidências demonstram que grupos menos avantajados têm piores condições de saúde e maior chance de morrer que populações com melhores níveis socioeconômicos. As desigualdades sociais em saúde incidem nos determinantes estruturais, que impactam na equidade em saúde e no bem-estar da população (Solar, 2007). Esses determinantes estruturais, conformados pela renda, classe social, gênero, etnia, educação e ocupação, estão por sua vez, influenciados pelo contexto socioeconômico e político, sendo então dependentes da macroeconomia, as políticas governamentais, as políticas sociais e de saúde pública, além dos valores sociais e culturais (Figura 11).

A importância das desigualdades sociais em saúde tem a ver com a persistência de indivíduos vulneráveis para determinadas doenças, que produzem em sequência elevados custos econômicos e sociais para os sistemas de saúde e os indivíduos, e impactam no desenvolvimento dos países (Solar, 2007). Assim, a desigualdade em saúde é parte do círculo vicioso onde a pobreza é determinante da doença e da morte, que acarreta maior pobreza. Doenças que já foram atendidas e resolvidas em países desenvolvidos, como o caso da poliomielite ou o mesmo sarampo que se encontrava em processo de

eliminação, ainda produzem morbidade e mortalidade importante em países menos desenvolvidos.

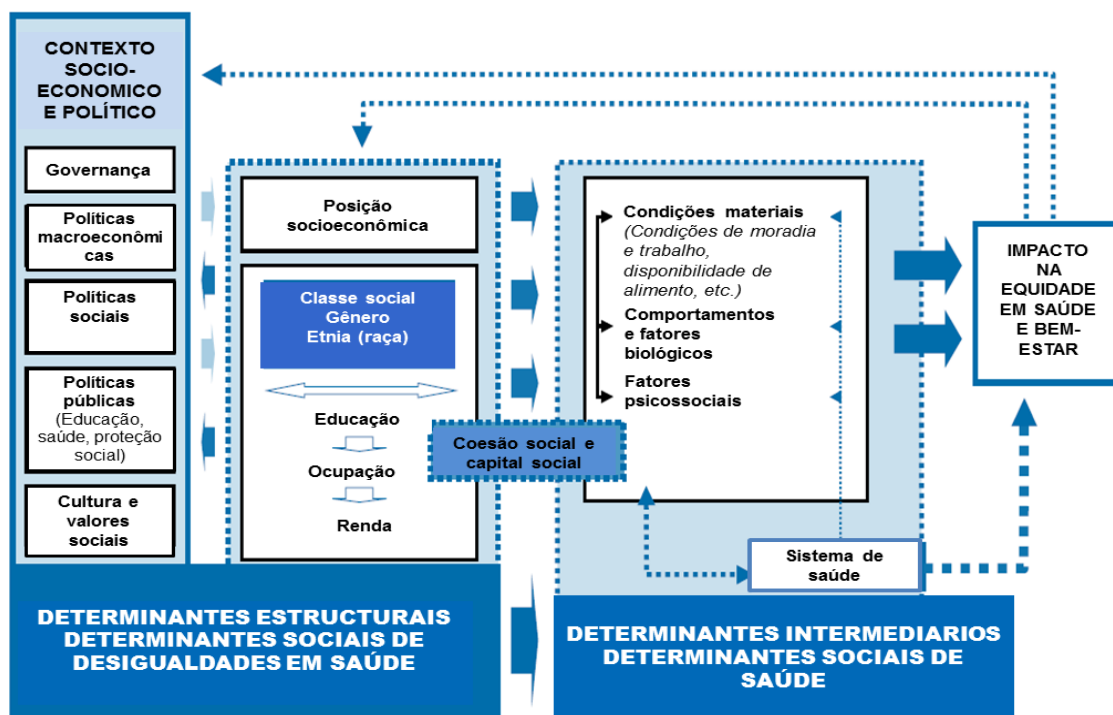
Alguns dos enfoques propostos para reduzir as desigualdades em saúde incluem: a) redução das desigualdades em toda a população, mediante as políticas de estado de bem-estar, b) diminuição das desigualdades entre grupos menos privilegiados, dirigidas a produzir um efeito rápido na melhora na saúde das classes menos avantajadas, c) focalização da população vulnerável, mediante estratégias seletivas que pretendem melhorar a saúde dessa população (Graham, 2004).

No caso da vacinação, equidade é um dos objetivos da Global Vaccine Action Plan (GCAP) a serem cumpridos até o ano 2020 (Berkley, 2012), proposto pela OMS, quem estima que uma de cada cinco crianças não é atingida pelo esquema regular de vacinação. Os avanços na vacinação mediante os diferentes esforços realizados pelos países ao nível mundial tem permitido reduzir a morbidade e mortalidade nas crianças principalmente; mas mesmo assim, os benefícios da imunização não têm sido igualmente distribuídos: países com melhor desenvolvimento econômico apresentam melhores coberturas de vacinação que países menos desenvolvidos, e dentro dos países, municípios, cidades ou estados podem apresentar coberturas de vacinação não homogêneas, com melhores porcentagens nas populações de mais alto nível socioeconômico (Meheus, 2008; Pande, 2003). As características associadas à desigualdade e o nível de desigualdade variam



entre países, pelo qual é necessário identifica-las e avalia-las para estabelecer estratégias específicas de ação.

**Figura 11. Modelo conceitual de determinantes sociais em saúde, OMS.**



Fonte: Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Social determinants of health Discussion Paper 2 (Policy and Practice). World Health Organization, 2010.

Disponível online:

[http://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH\\_eng.pdf](http://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH_eng.pdf).

### 3.7.3.2. Avaliação das desigualdades sociais em saúde

Existem diferentes métodos para monitorar e avaliar as desigualdades sociais em saúde, o objetivo é ter uma medida quantitativa das diferenças entre grupos sociais da população. Geralmente utilizam-se indicadores simples e complexos para medir desigualdades sociais (WHO, 2013b). Indicadores simples são medidas que comparam as médias de um indicador de saúde (ex. cobertura de vacinação) entre uma localidade A versus uma localidade B ou a média

nacional global. Exemplos desses indicadores são a diferença absoluta (*high to low absolute difference*) e a diferença relativa (*high to low relative difference*). A desigualdade absoluta mede as diferenças absolutas entre dois subgrupos e a desigualdade relativa reflete a diferença proporcional entre os diferentes subgrupos. Já os indicadores complexos medem as desigualdades existentes entre todos os grupos da população, e permitem quantificar a desproporção (índice angular de desigualdade, índice de Theil), o impacto (porcentagem de risco atribuível populacional), e a variância (coeficiente de variação, índice de disparidade) entre os subgrupos (Hosseinpoor, 2016; WHO 2013b).

A eleição do indicador apropriado a ser calculado deve levar em consideração sua consistência. Medidas simples são preferíveis a medidas complexas para facilitar a compreensão e permitir avaliação mais acessível pelos tomadores de decisões; isso se as medidas simples oferecerem os mesmos resultados que as obtidas com os indicadores complexos (Hosseinppor, 2016).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 JUSTIFICATIVA**

O sarampo é ainda uma das principais causas de morte na população infantil. Em 2013, a OMS relatou um total de “147.700 mortes por sarampo em todo o mundo”, com perto de 400 mortes por dia (CDC, 2015). Em 2000, o sarampo foi o responsável por 46% das mortes nas crianças, por doenças preveníveis por vacinação (Bates, 1998).

Equador tinha conseguido eliminar o vírus autóctone do sarampo em 1996, após duas intervenções orientadas para a vacinação e a vigilância da doença (OPS, 2007). Apesar desse esforço e de que os objetivos para eliminar o sarampo fossem cumpridos por países da região das Américas, a persistência do vírus em outros países do mundo ainda é uma ameaça para importação de casos de sarampo, com o risco subsequente de aparecimentos de surtos.

Durante os anos 2011-2015, ocorreram surtos em vários países da América, incluindo Equador, Brasil, Colômbia, México, Estados Unidos, entre outros. O surto acontecido no Equador, em 2011-2012, apresentou a maior taxa de incidência comparativamente aos outros países (OPS, 2007), e atingiu nove das vinte e quatro províncias do país, com um total de 224 paróquias afetadas.

Estima-se que a vacinação seja uma estratégia custo-efetiva e benéfica, capaz de produzir níveis de proteção adequados nas crianças, e que anualmente

evite 80 milhões de casos de sarampo e 5 milhões de mortes no mundo (segundo estimações baseadas em dados da era pre-vacinação) (Bates, 1998). O principal fator relacionado com a mortalidade por sarampo seria a falta de pelo menos uma dose de vacina contra sarampo a todos os lactentes. Mas, ainda com uma alta cobertura de vacina em todos os distritos, poderia haver um acúmulo de indivíduos susceptíveis, o que representa um risco para surtos, seja pela falta de administração da vacina ou pelo fracasso primário dessa (WHO, 2016).

No entanto, um dos principais requisitos para a tomada de decisões na prevenção e no controle dos surtos é conhecer as características das populações associadas com a presença e extensão da doença. No caso do surto de sarampo acontecido no Equador ainda não se tem estudos que evidenciem os fatores associados com a progressão do surto na população. Dessa forma, se propus realizar uma pesquisa dirigida a identificar as características biológicas, socioeconômicas, ambientais e de acesso aos serviços de saúde relacionados com a extensão do surto no país, mediante análise de dados agregados. Nessa análise, compararam-se paróquias (a menor unidade político-territorial do país) que apresentaram surto com as paróquias que não apresentaram a doença, a fim de identificar características associadas com a doença, e servir de evidência para posteriores atividades de prevenção e controle do sarampo.

Além disso, é necessário avaliar as características da população relacionadas com a cobertura de vacinação contra sarampo e determinar possíveis

desigualdades sociais em saúde relacionadas com a cobertura de vacinação. Essa análise é importante para caracterizar possíveis grupos populacionais susceptíveis, que requereriam de atividades e estratégias da saúde pública para compensar as desigualdades sociais existentes.

A ocorrência de surtos de doenças infecciosas preveníveis por vacinação exige de estudos epidemiológicos consistentes que respondam às questões relativas à população afetada e as características inerentes a essa população. A pesquisa realizada oferece algumas respostas a essas questões, constituindo-se assim, em um subsídio para a determinação de políticas públicas locais e internacionais, contribuindo para a elaboração de diretrizes, projetos, atividades, protocolos, que resultam em melhoras nos serviços de saúde e influem na qualidade de vida da população.

#### **4.2. QUESTÃO DE PESQUISA**

Quais características socioeconômicas, biológicas, ambientais e de acesso aos serviços de saúde na população estão associadas ao surto de sarampo ocorrido no Equador em 2011-2012?

Quais características populacionais estão associadas com a cobertura de vacinação contra sarampo?

Existem desigualdades sociais na cobertura de vacinação contra sarampo no Equador?

## **OBJETIVO GERAL**

Analisar as características populacionais associadas com o surto de sarampo, ocorrido no Equador, em 2011 e 2012, e avaliar a associação entre desigualdade social e cobertura de vacinação contra sarampo, utilizando dados agregados.

### **4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

#### **Artigo 1**

Avaliar a associação independente entre paróquias do Equador que apresentaram ou não surto de sarampo, em 2011 e 2012, quanto à:

- Características socioeconômicas: pobreza por necessidades insatisfeitas, escolaridade média dos chefes de lar, população indígena, imigrantes;
- Características biológicas: população menor de 1 ano, população menor de 5 anos na paróquia;
- Características ambientais: superlotação (mais de 3 pessoas num mesmo dormitório), setor urbano ou rural.
- Características de acesso aos serviços de saúde: cobertura de atendimento pré-natal, cobertura de vacinação.

## **Artigo 2:**

- Identificar características populacionais associadas com as coberturas de vacinação contra sarampo utilizando dados agregados, segundo estratificadores sociais:

- Etnia: população indígena
- Ocupação: taxa de ocupação
- Educação: ensino médio
- Nível socioeconômico: necessidades básicas não satisfeitas.

- Identificar correlações espaciais entre os agregados populacionais e as características associadas com a cobertura de vacinação contra sarampo.

- Avaliar desigualdades sociais na cobertura de vacinação contra sarampo comparando as coberturas vacinais entre estratos populacionais definidos a partir das necessidades básicas não satisfeitas, ensino médio, taxa de ocupação e população indígena.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**Anders, 1996** - Anders J, Jacobson R, Poland G, et al. Secondary failure rates of measles vaccine: a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:62-66.

**Antai, 2009** - Antai D. Inequitable childhood immunization uptake in Nigeria: a multilevel analysis of individual and contextual determinants. *BMC Infect Dis* 2009,9:181.

**Babola, 2011** - Babola S. Maternal reasons for non-immunisation and partial immunisation in Northern Nigeria. *J Paediatr Child Health.* 2011;47:276-81.

**Bates, 1998** - Bates AS, Wolinsky FD. Personal, Financial, and Structural Barriers to Immunization in Socioeconomically Disadvantaged Urban Children. *Pediatrics.* 1998;101:591-96.

**Bellini, 2003** - Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis.* 2003;187:S283-90.

**Berkley, 2012** - Berkley S, Chan M, Elias C, Fauci A, Lake A, Phumaphi J. Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011–2020. World Health Organization, Decades of Vaccines Collaboration; 2012.



**Blanco, 1985** - Blanco C., Koplan J., Orenstein W. Benefits, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella. *Am J Public Health*. 1985;75:739-44.

**Carabin, 2002** - Carabin H, Edmunds W, Kou U, van den Hof S, Nguyen V. The average cost of measles cases and adverse events following vaccination in industrialised countries. *BMC Public Health*. 2002;2:22.

**CDC, 2008** - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: measles--United States, January-July 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57:893.

**CDC, 2009** - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward measles control - African region, 2001-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:1036.

**CDC, 2011** - Centers for Disease and Control Prevention (CDC). Increased transmission and outbreaks of measles--European Region, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60:1605.

**CDC, 2014** - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward measles elimination--Eastern Mediterranean Region, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63:511-5.

**CDC, 2015** - Centers for Disease and Control Prevention (CDC) [Internet]. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2014. Morbidity and Mortality Weekly Report. **November 13, 2015 / 64(44); 1246-1251** [citado 2016 Mar 3]. **Disponível on line:** <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6444a4.htm>.

**CDC, 2016** - Centers for Disease and Control Prevention [Internet]. Measles cases and outbreaks. Last Update may 2, 2016 [citado 2016 Jan 15]. Disponível online: <http://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>.

**Cockcroft, 2014** - Cockcroft A, Usman MU, Nyamucherera OF, et. al. Why children are not vaccinated against measles: a cross-sectional study in two Nigerian States. Arch Public Health. 2014;72:48.

**Dayan, 2004** - Dayan GH, Ortega-Sanchez IR, LeBaron CW, Quinlisk MP. The cost of containing one case of measles: the economic impact on the public health infrastructure—Iowa, 2004. Pediatrics. 2005;116:e1-4.

**De Serres, 2013** - De Serres G, Markowski F, Toth E, Landry M, et al. Largest measles epidemic in North America in a decade--Quebec, Canada, 2011: contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events. J Infect Dis. 2013; 207:990.

**Durrheim, 2014** - Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. Measles - The epidemiology of elimination. *Vaccine*. 2014;32:6880.

**Fuchs, 1996** - Fuchs S, Victora C, Fachel J. Modelo hierarquizado: uma proposta de modelagem aplicada à investigação de fatores de risco para diarreia grave. *Rev Saúde Pública* 1996;30:168-78.

**Gahr, 2014** - Gahr P, DeVries A, Wallace G, et al. An outbreak of measles in an undervaccinated community. *Pediatrics*. 2014; 134:e220-8.

**Gail, 2014** - Gail, MH. Case–Control Study, Population-Based. *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*, 2014 [citado 2016 Jun 12]. Disponível on line:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118445112.stat05191/full>.

**Gavriellov-Yusim, 2014** - Gavriellov-Yusim N, Friger M. Use of administrative medical databases in population-based research. *J Epidemiol Community Health*. 2014; 68:283–87.

**Graham, 2004** – Graham H. Tackling inequalities in health in England: remedying health disadvantages, narrowing health gaps or reducing health gradients? *J Social Policy*. 2004; 33:115–51.

**Gram, 2014** - Gram L, Soremekun S, ten Asbroek A, Manu A, O'Leary M, Hill Z, et al. Socioeconomic determinants and inequities in coverage and timeliness of early childhood immunisation in rural Ghana. *Tropical Medicine & International Health*. 2014;19:802-1.

**Haneuse, 2007** - Haneuse S, Wakefield J. Hierarchical Models for Combining Ecological and Case–Control Data. *Biometrics* 2007; 63:128–36.

**Hu, 2005** - Hu JY, Zhang JF, Tao LN. Analysis on the Epidemiological Characteristics of Measles Outbreak in Shanghai from 2001 to 2004. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2005;6:027.

**Hui, 2014** - Hui H, Xiaomei M, Rasmus W, Theodore H, Rong W, Harvey R, et al. A New Estimation Approach for Combining Epidemiological Data From Multiple Sources, *Journal of the American Statistical Association*, 2014;505:11-23.

**Hosseinpoor, 2016** - Hosseinpoor A, Bergen N, Barros A, et. al. Monitoring subnational regional inequalities in health: measurement approaches and challenges. *Int J Equity Health* 2016;15:18.

**Hutchins, 2004** - Hutchins SS, Jiles R, Bernier R. Elimination of measles and of disparities in measles childhood vaccine coverage among racial and ethnic minority populations in the United States. *Infect Dis*. 2004;189:S146-52.

**Izurieta, 2003** - Izurieta H, Venczel L, Dietz Vance, et. al. Monitoring Measles Eradication in the Region of the Americas: Critical Activities and Tools. J Infect Dis. 2003;187:S133-39.

**Katz, 2009** - Katz SL. Jonh F. Enders and measles virus vaccine- reminiscence. En: Measles history and basic biology. Springer-Verlag: Berlín; 2009. p.3-10.

**Klevens, 2010** - Klevens RM, Luman ET. US children living in and near poverty: risk of vaccine-preventable diseases. Am J Prev Med. 2010;4:41-6.

**Kopec, 1990** - Kopec J, Esdaile J. Bies in case-control studies. A review. Journal of Epidemiology and Community Health 1990; 44:179-86.

**Lambo, 2005** - Lambo E. Achieving the Health Millennium Development Goals in Sub-Saharan Africa: The Role of Science and technology. A presentation given at An Africa-Canada-UK Exploration January 30 to February 1, 2005 Canada House, London 2005 [citado 2016 Jun 04]. Disponível online: <http://www.scidev.net/africacapacity/presentations/session5/Lambo5.ppt>.

**Lévy-Bruhl, 1998** - Lévy-Bruhl D, Pebody RG, Veldhuijzen I, et al. ESEN: una comparación de programas de vacunación – Tercera parte: sarampión, parotiditis y rubéola. Euro Surveill. 1998; 3: pii=112.

**Levin, 2011** - Levin A, Burgess C, Garrison L, et. al. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation. J InfectDis. 2011;204:S98-106.

**Lopalco, 2010** - Lopalco PL, Martin R. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate?. Euro Surveill. 2010;15:pii=19557.

**Mathias, 1989** - Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, et al. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. Am J Public Health. 1989;79: 475-78.

**Meheus, 2008** - Meheus F, Van Doorslaer E. Achieving better measles immunization in devel-oping countries: does higher coverage imply lower inequality. Soc Sci Med 2008; 66:1709–18.

**Ministério da Saúde do Brasil, 2014.** Ministério da Saúde do Brasil [Internet]. Situação epidemiologica/Dados. Portal da Saúde [citado 2016 Jun 12]. Disponível online:  
[http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-sarampo.](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-sarampo)

**Moss, 2012** - Moss JW, Griffin DE. Measles. Lancet 2012;379:153–64.

**MSP, 2012** - Ministerio de Salud Pública del Ecuador [Internet]. Sistema de Vigilancia de Sarampión Rubéola. Boletín epidemiológico del brote de sarampión No. 84 Ecuador. Septiembre 12, 2012 [citado 2016 Jun 20]. Disponible online:  
[http://www.opsecu.org/sarampion/Boletines\\_MSP/2012-09-12-Bolet%C3%ADn\\_Sarampion.pdf](http://www.opsecu.org/sarampion/Boletines_MSP/2012-09-12-Bolet%C3%ADn_Sarampion.pdf).

**MSP, 2013** - Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Documentación nacional para la verificación de la eliminación del Sarampión, la rubeola y el Síndrome De Rubeola Congénita. Programa Ampliado de Inmunizaciones. Versión final. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2013.

**MSP, 2014** - Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sistema Nacional de Información. Coberturas de control prenatal país por áreas de salud. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2014.

**Mitchell, 2009** - Mitchell S, Andersson N, Ansari Mohammad N, et al. Equity and vaccine uptake: a cross-sectional study of measles vaccination in Lasbela District, Pakistan. BMC International Health and Human Rights 2009;9:S7.

**Murray, 2000-** Murray M, Rasmussen Z. Measles Outbreak in a Northern Pakistani Village: Epidemiology and Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol* 2000;151:811–19.

**Muscat, 2009** - Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, et. al. Measles in Europe: na epidemiological assessment. *Lancet*. 2009;373:383-9.

**Muscat, 2011** - Muscat M. Who Gets Measles in Europe? *J Infect Dis*. 2011;204:S353-65.

**NPC, 2004** - National Population Commission (NPC): Nigeria Demographic and Health Survey 2003. Calverton, Maryland: National Population Commission and ORC Macro; 2004.

**Odunsaya, 2008** - Odusanya OO, Alufohai EF, Meurice FP, Ahonkhai VI. Determinants of vaccination coverage in rural Nigeria. *BMC Public Health*. 2008;8:381.

**Ophori, 2014** - Ophori E, Tula M, Azih A, et. al. Current Trends of Immunization in Nigeria: Prospect and Challenges. *Trop Med Health*. 2014;42:67–75.



**OPS, 2007-** Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión. Guía Práctica. 2ª. ed. Publicación Científica y Técnica No. 605. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2007.

**OPS, 2011-** Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la documentación y verificación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2011.

**OPS, 2011-2015-** Organización Panamericana de Salud (OPS) [Internet]. Boletín semanal de sarampión. OPS. Boletines 2011-2015 [citado 2016 Jun 20]. Disponible on line:  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=730&Itemid=39426&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=730&Itemid=39426&lang=es)

**Orenstein, 2004** - Orenstein W, Perry R, Halsey N. The clinical significance of measles: a review. J Infect Dis. 2004;189:S4-S16.

**PAHO, 2015** - Pan American Health Organization, World Health Organization [Internet]. Immunization in the Americas, 2015 Summary. Reported immunization coverage (brochure) [citado 2016 Jun 20]. Disponible on line:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=docview&Itemid=270&gid=31828&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=docview&Itemid=270&gid=31828&lang=en).

**Pande, 2003** - Pande RP, Yazbeck AS. What's in a country average? Wealth, gender, and regional inequalities in immunization in India. Soc Sci Med 2003; 57:2075–88.

**Parent du Châtelet, 2010**- Parent du Châtelet I, Antona D, Freymuth F, et. al. Spotlight on measles 2010: Update on the ongoing measles outbreak in France, 2008-2010. Euro Surveill. 2010;15:pii=19656.

**PAI, 2011** - Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Lineamientos de vigilancia epidemiológica (documento oficial). 13 de octubre del 2011 [citado 2016 Jan 15]. Disponible online:  
[http://www.opsecu.org/sarampion/centro\\_archivos/Lineamientos\\_Brote\\_v13.pdf](http://www.opsecu.org/sarampion/centro_archivos/Lineamientos_Brote_v13.pdf)

**Quadros, 1999** - Quadros CA. Actividades de la eliminación del sarampión en las Américas. Rev Esp Salud Pública. 1999;73:589-96.

**Sebastien, 2008** - Sebastien J-P.A. Haneuse, Jonathan C. Wakefield. The Combination of Ecological and Case-Control Data. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 2008;70:73–93.

**Secretaria da Saúde Governo do Estado do Ceará, 2015** - Secretaria da Saúde Governo do Estado do Ceará [Internet]. Nota de encerramento do surto de sarampo. 24 setembro 2015 [citado 2016 Mar 15]. Disponível online: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins>.

**Singleton, 2009** - Singleton R, Holve S, Groom A, et al. Impact of Immunizations on the Disease Burden of American Indian and Alaska Native Children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009;163:446-53.

**Simons, 2012** - Simons E, Ferrari M, Fricks J, et al. Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. Lancet 2012;379:2173–8.

**Solar, 2007** - Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. WHO. Commission on Social Determinants of Health, Geneva; 2007.

**Stefanoff, 2010** - Stefanoff P, Orlikova H, Rogalska J, Kazanowska-Zielinska E, Slodzinski J. Mass immunisation campaign in a Roma settled community created an opportunity to estimate its size and measles vaccination uptake, Poland, 2009. Euro Surveill. 2010;15:pii=19552.

**Strömberg, 2004** - Strömberg U; Björk J. Incorporating group-level exposure information in case-control studies with missing data on dichotomous exposures. *Epidemiology* 2004; 15: 494-503.

**Sugerman, 2010** - Sugerman D, Baskey A, Delea Maryann, et.al. Measles Outbreak in a Highly Vaccinated Population, San Diego, 2008: Role of the Intentionally Undervaccinated. *Pediatrics* 2010; 125: 747-755.

**Victora, 1997** - Victora C, Huttly S, Fuchs S, et. al. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224-227.

**Wakefield, 2009** - Wakefield J. Multi-level modelling, the ecologic fallacy, and hybrid study designs. *Int J Epidemiol* 2009;38:330–36.

**Whitehead, 1992** - Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. *Int J Health Serv.* 1992; 22: 429–45.

**WHO, 2010**- World Health Organization (WHO). *World Health Statistics, 2010*. World Health Organization, 2010 [citado 2016 Mar 10]. Disponível online: <http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html>.

**WHO, 2011** - World Health Organization (WHO). *Proceedings of the Global Technical Consultation to Assess the Feasibility of Measles Eradication, 28-30 July 2010*. *J Infect Dis.* 2011; 204:S4-13.

**WHO, 2012** - World Health Organization (WHO) [Internet]. Global Measles and Rubella: Strategic Plan, 2012-2020. World Health Organization, 2012. [citado 2016 Jan 15]. Disponible on line:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396_eng.pdf).

**WHO, 2013a** - World Health Organization (WHO). Framework for verifying elimination of measles and rubella. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88:89–100.

**WHO, 2013b** - World Health Organization. Handbook on health inequality monitoring: with a special focus on low- and middle-income countries. Switzerland: World Health Organization; 2013.

**WHO, 2014** - World Health Organization (WHO) [Internet]. Global Immunization Data, July 2014 [citado 2016 Jan 15]. Disponible on line:  
[http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/global\\_immunization\\_data.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/global_immunization_data.pdf?ua=1).

**WHO, 2015a**- World Health Organization (WHO) [Internet]. Immunization, Vaccines and Biologicals. Measles Surveillance Data. Regional summary of reported measles cases 2015 [citado 2016 Mar 9]. Disponible on line:

[http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/).

**WHO, 2015b** - World Health Organization (WHO) [Internet]. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary. Incidence time series for Ecuador (ECU) [citado 2016 Jun 20].

Disponível on line:

[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/incidences?c=ECU](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=ECU).

**WHO, 2016** - World Health Organization (WHO) [Internet]. Measles: Fact sheet N°286, World Health Organization, 2016. [citado 2016 Jan 12]

Disponível on line: <http://www.who.int/measles/factsheets/fs286/en/>.

**Yongpu, 2004** - Yongpu, J. Measles cases of natives and floating population in Zhengzhou from 2000 to 2002. *Occupation and Health* 2004;3:059.

**Zhor, 2004** - Zhou F, Reef S, Massoudi M, et al. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *J Infect Dis.* 2004;198:S131-45.

## ARTIGO 1

### **Título**

**Função dos determinantes da saúde em um surto de sarampo no Equador: um estudo de casos e controles com dados agregados**

### **Título em inglês**

**Role of health determinants in a measles outbreak in Ecuador: a case-control study with aggregated data**

*María Fernanda Rivadeneira, Doutorand(a) em Epidemiologia pela UFRGS*

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

### **A ser enviado ao**

Epidemiology Journal

## **Original Research Article:**

### **Role of Health Determinants in a Measles Outbreak in Ecuador: a Case-Control Study with aggregated data**

#### **Author´s names**

Rivadeneira Guerrero María Fernanda – Post-graduation program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Bassanesi Luiz Sérgio – School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Fuchs Costa Sandra - Post-graduation program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

#### **Correspondence**

Rivadeneira Guerrero María Fernanda.

Address: Post-graduation program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, CEP: 90035-003 Porto Alegre, Brazil. Telephone number: +55(51) 3308-5620

E-mail address: [maferivadeneira@yahoo.com](mailto:maferivadeneira@yahoo.com)

#### **Running head**

Health Determinants and Measles Outbreak

#### **Sources of financial support**

This research was part of the doctoral scholarship program funded by the Capes Brazilian government.



**Conflicts of interest**

The authors report no conflicts of interest.

**Acknowledgements**

We want to thank the Ministry of Public Health of Ecuador and the Expanded Program on Immunization to authorize the use of data related to the measles outbreak.

## **Abstract**

**Background:** In 2011-2012, an outbreak of measles occurred in Ecuador. The present study sought to ascertain which population characteristics were associated with this outbreak.

**Methods:** This was a case-control study of aggregate data. The unit of analysis was the parish (smallest geographic political division in Ecuador). The national communicable disease surveillance database was used to identify 52 case parishes (those with at least one confirmed case of measles) and 972 control parishes (no cases of measles). A hierarchical model was used to determine the association of measles with biological, socioeconomic, and environmental characteristics as well as variable relating to access to health care.

**Results:** Case parishes were mostly urban and had a higher proportion of children under 1 year of age, heads of household with higher educational attainment, larger indigenous population, lower rates of measles immunization, and lower rates of antenatal care visit attendance. On multivariate analysis, associations were found with educational attainment of head of household  $\geq 8$  years (OR: 0.29; 95%CI 0.15–0.57) and  $\geq 1.4\%$  indigenous population (OR: 3.29; 95%CI 1.63–6.68). Antenatal care visit attendance had a protective effect against measles (OR: 0.98; 95%CI 0.97-0.99). Measles vaccination was the most important protective of the outbreak (OR: 0.97; 95%CI 0.95-0.98).

**Conclusion:** In Ecuador, indigenous populations and those with less access to health care services as expressed by lower vaccination coverage were the most vulnerable during the measles outbreak.

**Keywords:** Measles, Disease Outbreaks, Case-Control Studies, Ecological Studies

## Background

Measles is a vaccine-preventable disease that is still associated with high morbidity and mortality rates. In 2013, despite a 75% reduction in mortality from 2000 to 2013, 279,776 cases of measles were reported worldwide, with an estimated 147,700 deaths.<sup>1</sup>

Even in countries where measles is controlled, the potential for outbreaks exists due to importations.<sup>2</sup> In addition, in countries with high overall vaccination coverage, measles outbreaks may originate in unvaccinated population clusters,<sup>3</sup> such as groups facing social inequalities,<sup>4</sup> poverty or an unfavorable family environment,<sup>5</sup> ethnic<sup>6</sup> or religious minorities,<sup>7</sup> floating populations,<sup>8</sup> recent migrants, and those facing barriers to health care services.<sup>3</sup>

Ecuador has been successful in controlling measles through regular immunization campaigns since 1974<sup>9</sup> and overall vaccination coverage > 93% since 2003.<sup>10</sup> In 2009, Ecuador adopted the Pan American Health Organization (PAHO) guideline for surveillance of suspected cases of measles, which requires clinical and laboratory confirmation of the diagnosis.<sup>11</sup> Between 1997 and 2010, only three cases of measles were reported in that country.<sup>12</sup> However, in 2011, a measles outbreak spread to nine out of the 24 provinces of Ecuador. By 2012, 329 cases had been confirmed.<sup>9</sup>

We hypothesized that examining the characteristics of the population might provide an explanation for the outbreak and serve to prevent further outbreaks. Therefore, the aim of the present study was to identify population characteristics associated with the 2011-2012 measles outbreak in Ecuador through analysis of aggregate data.

## **Methods**

### Study design and population

An ecological case-control study was carried out to identify characteristics of the population that might have been associated with the 2011–2012 outbreak of measles in Ecuador. The analysis was based on cases with clinical and laboratory confirmation of measles. During the outbreak, patients with fever and maculopapular rash were considered as suspected measles cases. These patients underwent a laboratory workup consisting of IgM antibody testing in a blood sample obtained within the first 30 days after rash onset and measles PCR in a nasopharyngeal swab or urine sample obtained within the first four days after rash onset. In addition, patients with suspected measles who had been in direct contact with a laboratory-confirmed case within 21 days of symptom onset and lived in a parish affected by the outbreak were considered to have measles.<sup>13</sup> A governmental joint committee and members of PAHO validated all diagnoses of measles.

Health care, census, and measles outbreak data were aggregated at the level of the parish, the smallest geographic political division in Ecuador, which was defined as the unit of analysis. Parishes with at least one confirmed case of measles during the outbreak were classified as case parishes. Parishes with no recorded cases of measles during the outbreak were classified as control parishes. An epidemiological surveillance database/report of communicable diseases by the Ecuador Ministry of Public Health<sup>14</sup> was used to identify case and control parishes.

### Hierarchical analysis model

A hierarchical model was developed to define independent variables that might be associated with the outbreak (Fig. 1). This modeling method has been previously described.<sup>15</sup> Briefly, it identifies characteristics that could increase the risk or protection against the outcome (measles) in chronological order, from the distal to the most proximal variables. The objective is a model with a sufficient number of variables to allow adequate data interpretation.

In the present study, a literature review was initially performed to identify biological, socioeconomic, and environmental characteristics, as well as variables relating to access to health care, associated with development of measles outbreak. We also identified available databases for retrieval of existing data in Ecuador. Figure 1 shows the selected variables distributed in three hierarchical levels. The first hierarchical level (distal) encompasses two clusters: one cluster including socioeconomic variables that may increase the risk of infection and one cluster including a single biological variable (age  $\leq 1$  year) that reflects vulnerability to measles.<sup>6,8,16</sup> The second (intermediate) hierarchical level encompassed environmental variables,<sup>16,17</sup> and the third level – most proximal to the measles outbreak – encompassed variables related to access to health care services<sup>18-19</sup>.

Socioeconomic status was considered a distal determinant because its effects are reflected by other more proximal variables, such as environmental characteristics and access to health care services. Socioeconomic status has been reported to determine the access to measles vaccination.<sup>6,16</sup> The only biological variable considered is a distal determinant because it is not influenced by other characteristics. Indigenous ethnicity was not considered a

biological variable, but rather a marker of socioeconomic status.<sup>17</sup> Likewise, internal migration was included in the socioeconomic cluster, as it is strongly related to socioeconomic aspects. This decision was based on reports of measles outbreaks in Europe and Asia, which have been associated with floating populations of ethnic minorities with limited access to health care.<sup>8</sup> In the intermediate hierarchical level, environmental conditions are impacted by socioeconomic factors and may be a determinant of access to health care services,<sup>18</sup> our most proximal hierarchical level. Access to health care services was represented in this study by surrogate variables, such as antenatal care coverage and measles immunization coverage, which are determined by socioeconomic, biological, and environmental factors.<sup>19,20</sup>

### Study variables

Measles was defined as the dependent variable.

Demographic, socioeconomic, and environmental variables for each parish were extracted from the Ecuador population census of 2010.<sup>21</sup> The following variables were analyzed:

- Proportion of children under 1 year of age in the parish (< 2% of the population; 2 to < 3% of the population; and ≥ 3% of the population).
- Average educational attainment of the head of household (< 8 years or ≥ 8 years).
- Internal migration (ranking by absolute number of adult internal migrants with stratification into quartiles).
- Proportion of the population self-identified as indigenous in relation to the total parish population (<1.4% and ≥ 1.4%).
- Setting (urban or rural).

- Crowding expressed as percentage of households in the parish with more than three residents per bedroom ( $\leq 14\%$ ;  $> 14$  to  $< 21\%$ ;  $21$  to  $< 27\%$ ; and  $\geq 27\%$ ).

Regarding access to health care, measles immunization was analyzed in terms of the percentage of individuals aged 6 months to 14 years who had received at least one dose of measles vaccine at any time up data collection, in relation to the total parish population in this age range. These data were obtained from a survey on vaccination coverage conducted in 2011, at the beginning of the outbreak.<sup>9</sup>

Antenatal care visits were analyzed in terms of the percentage of pregnant women with at least one visit to a public network health care center in relation to the overall number of live births in the parish. Health care reports<sup>22</sup> obtained from the Ecuador Ministry of Public Health provided information on access to antenatal care coverage.

#### Data analysis plan

Independent variables (biological, socioeconomic, environmental, access to health care services) were expressed as absolute and relative frequencies. Because the dependent variable was dichotomous, logistic regression analysis was performed to determine independent variables without statistical association with the dependent variable at  $P < 0.10$ . Subsequently, a multivariate analysis was conducted to assess the independent association between the outcome and biological, socioeconomic, environmental variables, and access to health care services. The odds ratios (OR) were calculated with 95% confidence intervals (95%CI). In this multivariate analysis, the hierarchical

approach<sup>15</sup> was used to include variables carried forward from univariate analysis within each cluster. Those first-cluster variables which remained significantly associated with the outcome ( $P < 0.10$ ) were included in multivariate analysis of the next cluster and so on, successively. Thus, biological and socioeconomic variables were the first variables to be included in the model, followed by environmental variables and, finally, variables related to access to health care. All analyses were carried out with the SPSS 21 software.

## Results

Among the 1024 parishes of Ecuador, 52 case parishes and 972 control parishes were identified. Figure 2 shows the geographic distribution of case parishes. Table 1 shows that case parishes had a higher proportion of children under 1 year of age representing  $> 3\%$  of the population and higher number of heads of household with  $\geq 8$  years of education than control parishes. Also, a higher number of case parishes were located in urban area, had a larger absolute number of internal migrants, and a lower crowding rate. Finally, a higher number of case parishes had  $\geq 1.4\%$  of the population self-identifying as indigenous. Conversely, among control parishes, we observed higher mean rates of vaccination coverage and antenatal visits.

Table 2 lists the crude and adjusted odds ratios for the associations of biological, socioeconomic, and environmental characteristics with measles. On crude analysis, an association was found between the outcome and parishes with  $>3\%$  of children under 1 year of age, but this association was only marginally significant after adjustment for socioeconomic characteristics. A positive association was observed between measles and proportion of heads of



household with  $\geq 8$  years of education. Case parishes had significantly higher odds of having received migrants, but this association exhibited only a trend toward significance after adjustment for confounding factors. The odds ratio of measles cases was fourfold higher in parishes with  $> 1.4\%$  indigenous population vs. parishes with  $< 1.4\%$  indigenous population. This association remained significant even after adjustment for other variables. Regarding environmental characteristics, urban vs. rural setting was significantly associated with measles on univariate analysis. However, this association ceased to be significant when other variables were included in the model. Likewise, crowding did not hold a significant association after control for confounding factors (Table 2).

Higher rates of prior measles vaccination were significantly associated with control-parish status on univariate analysis and also after adjustment for confounding factors (Table 3). Higher percentages of pregnant women who attended their antenatal care visits were also significantly associated with control-parish status. By comparing the parishes who presented outbreak in 2011 and 2012, it was found that characteristics of the population were similarly distributed in both years.

## **Discussion**

In this case-control study of aggregate data, we identified population characteristics that were associated with measles at the parish level during a measles outbreak in Ecuador. Among socioeconomic variables, associations were found with higher educational attainment of the head of household and higher proportion of indigenous population. Among environmental

characteristics, crowding was inversely associated with measles. Both surrogate markers of access to health care services (prior measles vaccination and antenatal care visits) were also inversely associated with measles.

A remarkable finding of the present study was that the likelihood of measles was nearly fourfold higher in parishes where  $\geq 1.4\%$  of the population was indigenous. This result agrees with a previous study comparing the general population to Native Americans in the United States, which found that Native Americans were more susceptible to vaccine-preventable diseases because they faced precarious socioeconomic conditions and limited access to health care.<sup>20</sup> Along that line, a higher rate of indigenous populations was affected by the 1989–91 U.S. measles outbreak as compared to the white population.<sup>6</sup> Differences in measles immunization coverage, as estimated for children under 5 years of age,<sup>6</sup> were suggested as a potential explanation for this increased incidence. Thus, the independent association between measles and having  $\geq 1.4\%$  of the parish population identified as indigenous might have resulted from a gap in vaccination coverage rather than from socioeconomic characteristics. It is known that measles outbreaks may arise despite a high overall vaccination rate, for example in clusters of unvaccinated children<sup>23,24</sup> or through importations.<sup>25</sup>

The rate of antenatal care coverage, applied here as an indicator of access to health services, had a protective effect against measles, which supports the role of this variable as an indicator of access to health care services. This indicates that access to health care is a crucial strategy to achieve higher vaccination coverage.<sup>26,27</sup>

Unlike previously reported for other countries,<sup>19</sup> we did not observe an association between the measles and internal migration in Ecuador. The loss of statistical significance on multivariate analysis suggests that internal migration was motivated by socioeconomic aspects, which limit access to vaccination.<sup>28</sup>

Measles transmission through personal contact, via respiratory droplets,<sup>29</sup> has been well documented and is facilitated by enclosed spaces<sup>30</sup> and overcrowding.<sup>31</sup> However, the actual development of measles depends on the presence both susceptible and infected individuals. In the present study, the inverse association between the state of overcrowding and parishes-cases could actually suggest that it is the immune status of contacts, not overcrowding, which is related to the outbreak.

The direct association between educational level of the head of household and occurrence of measles appears to run counter to the protective effect of education on health outcomes. However, measles outbreaks have been reported to occur among intentionally unvaccinated individuals, particularly in areas of higher socioeconomic status<sup>23</sup>. In this study of aggregate data, one possible explanation for this finding is that case detection may have been more efficient in the parishes where heads of household have higher educational level, which would characterize reverse causality bias. Nevertheless, this finding could also indicate that there are other population characteristics related to the measles outbreak that were not investigated.

The use of a case-control design to evaluate population characteristics potentially associated with a measles outbreak in a nationwide sample constitutes a novel approach. However, some limitations should be considered when interpreting the present results. One limitation is inherent to the use of

aggregate data – the findings cannot be extrapolated to the individual level, since doing that would lead to an ecological or cross-level bias. Another limitation is that the data employed in this study were collected to prevent dissemination of a measles outbreak. In this circumstance, there aren't data about individual socioeconomic and environmental characteristics and this situation limits further analysis.<sup>32</sup> Herd immunity could not be analyzed and therefore was not included in the current model. However, in the presence of outbreaks either to prevent or to control, decision makers require addressing strategies and activities at the population level; hence it is essential to identify the characteristics of population aggregates associated with outbreaks, in order to consider more efficient decisions.

Strengths of this study should also be stressed, including that all measles cases were confirmed by clinical and laboratory assessment. Furthermore, reporting of measles cases to the national health surveillance system was supplemented by active case-finding, an approach that enabled collection of population data across the whole country. In addition, data entry and collection were carried out by one single agency, and case reports were controlled by the operational unit, improving the quality of information.

In conclusion, the present study demonstrated that the measles outbreak in Ecuador was associated with a higher number of indigenous individuals in the population, reflecting the vulnerability of this group. Also, gaps of measles vaccination coverage (despite a high overall coverage) was the most important determinant of the outbreak, and access to health care services plays a key role in the prevention of outbreaks such as that observed in Ecuador.

## References

1. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2013. Morbidity and Mortality Weekly Report. November 14, 2014 / 63(45);1034-1038. [cited 2016 Mar 3]. Available online:  
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6345a5.htm#Tab1>
2. Izurieta H, Venczel L, Dietz Vance, et. al. Monitoring Measles Eradication in the Region of the Americas: Critical Activities and Tools. *J Infect Dis.* 2003;187:S133-39.
3. Muscat M. Who Gets Measles in Europe? *J Infect Dis.* 2011;204:S353-65.
4. Gram L, Soremekun S, ten Asbroek A, Manu A, O'Leary M, Hill Z, et al. Socioeconomic determinants and inequities in coverage and timeliness of early childhood immunisation in rural Ghana. *Trop Med Int Health.* 2014; 19:802-1.
5. Bates AS, Wolinsky FD. Personal, financial, and structural barriers to immunization in socioeconomically disadvantaged urban children. *Pediatrics.* 1998; 101:591-6.
6. Hutchins SS, Jiles R, Bernier R. Elimination of measles and of disparities in measles childhood vaccine coverage among racial and ethnic minority populations in the United States. *Infect Dis.* 2004; 189:S146-52.

7. Murray M, Rasmussen Z. Measles Outbreak in a Northern Pakistani Village: Epidemiology and Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol.* 2000; 151:811-19.
8. Parent du Châtelet I, Antona D, Freymuth F, et. al. Spotlight on measles 2010: Update on the ongoing measles outbreak in France, 2008-2010. *Euro Surveill.* 2010; 15:pii=19656.
9. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Documentación nacional para la verificación de la eliminación del Sarampión, la rubeola y el Síndrome De Rubeola Congénita. Programa Ampliado de Inmunizaciones. Versión final. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2013.
10. World Health Organization [Internet]. Ecuador: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2014 revision. 9 July 2015; p. 6. [cited 2016 Mar 3]. Available online: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/ecu.pdf](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ecu.pdf).
11. Pan American Health Organization. Measles elimination: field guide. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2005 (Scientific and Technical Publication No. 605).
12. World Health Organization [Internet]. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary. Incidence time series for Ecuador (ECU). [cited 2016 Apr 8]. Available online: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/incidences?c=ECU](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=ECU).

13. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la documentación y verificación de la eliminación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud ; 2011.
14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sistema de Vigilancia de Sarampión Rubéola. Boletín epidemiológico del brote de sarampión No. 84 Ecuador. Septiembre 12, 2012 [cited 2016 Mar 11]. Available online: [http://www.opsecu.org/sarampion/Boletines\\_MSP/2012-09-12-Boletín\\_Sarampion.pdf](http://www.opsecu.org/sarampion/Boletines_MSP/2012-09-12-Boletín_Sarampion.pdf)
15. Victora CG, Huttly S, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual factors in epidemiological analysis. A hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997; 26:224-7.
16. Klevens RM, Luman ET. US children living in and near poverty: risk of vaccine-preventable diseases. *Am J Prev Med* 2010; 4:41-46.
17. Singleton R, Holve S, Groom A, et al. Impact of immunizations on the disease burden of American Indian and Alaska Native children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163:446-453.
18. Antai D. Inequitable childhood immunization uptake in Nigeria: a multilevel analysis of individual and contextual determinants. *BMC Infect Dis* 2009; 9:181.

19. Lopalco PL, Martin R. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate?. *Euro Surveill.* 2010; 15:pii=19557.
20. Castor ML, Smyser MS, Taulii MM, et al. A nationwide population-based study identifying health disparities between American Indians/Alaska Natives and the general populations living in select urban counties. *Am J Public Health.* 2006; 96:1478-84.
21. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos [Internet]. Base de datos censo 2010 Ecuador [cited 2016 Jan 12]. Available online: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/base-de-datos-censo-2010/>.
22. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sistema Nacional de Información. Coberturas de control prenatal país por áreas de salud. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2014.
23. Sugerman DE, Barskey AE, Delea MG, et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally under vaccinated. *Pediatrics.* 2010; 125:747-55.
24. Yeung LF, Lurie P, Dayan G, et al. A limited measles outbreak in a highly vaccinated US boarding school. *Pediatrics.* 2005; 116:1287-91.
25. Su Q, Zhang Y, Ma Y, Zheng X, et al. Measles imported to the United States by children adopted from China. *Pediatrics.* 2015; 135:e1032-7.



26. Ophori E, Tula M, Azih A, et al. Current Trends of Immunization in Nigeria: Prospect and Challenges. *Trop Med Health*. 2014; 42: 67-75.
27. Mitchell S, Andersson N, Ansari Mohammad N, et al. Equity and vaccine uptake: a cross-sectional study of measles vaccination in Lasbela District, Pakistan. *BMC International Health and Human Rights* 2009; 9:S7.
28. Stefanoff P, Orlikova H, Rogalska J, et al. Mass immunisation campaign in a Roma settled community created an opportunity to estimate its size and measles vaccination uptake, Poland, 2009. *Euro Surveill*. 2010; 15:pil=19552.
29. Thompson AE. Recognizing measles. *JAMA*. 2015 Apr 21; 313:1584.
30. Yeung LF, Lurie P, Dayan G, et al. A limited measles outbreak in a highly vaccinated US boarding school. *Pediatrics*. 2005 Dec; 116:1287-91.
31. Jin Y, Ma H, Zhang L, et al. Measles outbreak on a college campus transmitted through internet cafés. *J Infect Dis*. 2011; 204:S471-5.
32. De Serres G, Markowski F, Toth E, et al. Largest measles epidemic in North America in a decade--Quebec, Canada, 2011: contribution of susceptibility, serendipity, and superspreading events. *J Infect Dis*. 2013; 207:990-8.

Figure 1. Hierarchical model of characteristics associated with the measles outbreak in Ecuador.

Figure 2. Map of case parishes during the 2011-2012 Ecuador measles outbreak.

Figure 3. Measles cases in Ecuador, 2011-2012.

Table 1. Biological, socioeconomic, and environmental characteristics, and access to health care services in case and control parishes in Ecuador [n(%) or mean±SD]

Characteristics	Cases	Controls	P value
<b><u>Biological</u></b>			
Children under 1 year of age (% parish population)			
< 3	45 (4.7)	918 (96.8)	0.019
≥ 3	7 (11.5)	54 (88.5)	
<b><u>Socioeconomic</u></b>			
Educational attainment of head of household (years)			
≥ 8	28 (5.1)	166 (85.6)	< 0.001
< 8	24 (2.9)	806 (97.1)	
Quartiles of internal migration			
< 81	7 (2.7)	250 (97.3)	0.001
81–198	8 (3.1)	247 (96.9)	
199–587	12 (4.7)	245 (95.3)	
≥ 588	25 (9.8)	230 (90.2)	
Percent indigenous population			
< 1.4	11 (2.1)	501 (97.9)	< 0.001
≥ 1.4	41 (8.0)	471 (92.0)	
<b><u>Environmental</u></b>			
Parish setting			
Rural	29 (3.6)	774 (96.4)	< 0.001
Urban	23 (10.4)	198 (89.6)	
Crowding (%)			
< 14	26 (9.4)	250 (90.6)	0.002
> 14 < 21	8 (3.0)	261 (97)	
21–27	7 (3.1)	219 (96.9)	
≥ 27	11 (4.3)	242 (95.7)	
<b><u>Access to health care services</u></b>			
Rate of prior measles immunization	79.90 ±18.20	88.06 ±12.06	0.02
Rate of pregnant women attending antenatal care visit	93.90 ±27.73	114.38 ±41.14	< 0.001

Table 2. Association of biological, socioeconomic, and environmental characteristics with measles in case parishes during the 2011-2012 measles outbreak in Ecuador

	OR (95%CI) <sup>a</sup>	OR (95%CI) <sup>b</sup>
Children under 1 year of age (% population)		
< 3	1.00	1.00 <sup>b</sup>
≥ 3	2.64 (1.14–6.14)	2.50 (0.99–6.34)
P value	0.024	0.053
Head-of-household educational attainment (years)		
≥ 8	1.00	1.00 <sup>b</sup>
< 8	0.18 (0.10–0.31)	0.29 (0.15–0.57)
P value	< 0.001	< 0.001
Quartiles of internal migration		
< 81	1.00	1.00 <sup>b</sup>
81–198	1.16 (0.41–3.24)	1.07 (0.38–3.05)
199–587	1.75 (0.68–4.52)	1.44 (0.53–3.87)
≥ 588	3.88 (1.64–9.15)	2.56 (0.96–6.85)
P value	0.002	0.161
Percent indigenous population		
< 1.4	1.00	1.00 <sup>b</sup>
≥ 1.4	3.97 (2.01–7.81)	3.29 (1.63–6.68)
P value	< 0.001	0.001
Parish setting		
Rural	1.00	1.00 <sup>c</sup>
Urban	3.10 (1.76–5.48)	1.77 (0.84–3.76)
P value	< 0.001	0.135
Crowding (%)		
< 14	1.00	1.00 <sup>d</sup>
>14 < 21	0.29 (0.13–0.66)	0.34 (0.15–0.80)
21 to < 27	0.31 (0.13–0.72)	0.49 (0.19–1.21)
≥ 27	0.44 (0.21–0.90)	0.46 (0.17–1.24)
P value	0.003	0.060

<sup>a</sup> Crude odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI).

<sup>b</sup> OR adjusted for children under 1 year of age, educational attainment of head of household, internal migration, and % indigenous population.

<sup>c</sup> OR adjusted for the variables listed in <sup>b</sup> plus crowding.

<sup>d</sup> OR adjusted for the variables listed in <sup>b</sup> plus parish setting.

Table 3. Association between access to health care services with measles in case parishes during the 2011-2012 measles outbreak in Ecuador

	Crude OR (95%CI) <sup>a</sup>	Adjusted OR (95%CI) <sup>b</sup>
Rate (%) of prior measles immunization	0.97 (0.95–0.98)	0.97 (0.95–0.99)
P value	< 0.001	0.001
Rate (%) of pregnant women attending antenatal care visit	0.98 (0.97–0.99)	0.98 (0.97–0.99)
P value	0.002	0.002

<sup>a</sup>Crude odds ratio (OR).

<sup>b</sup>OR adjusted for the variables in Table 2.

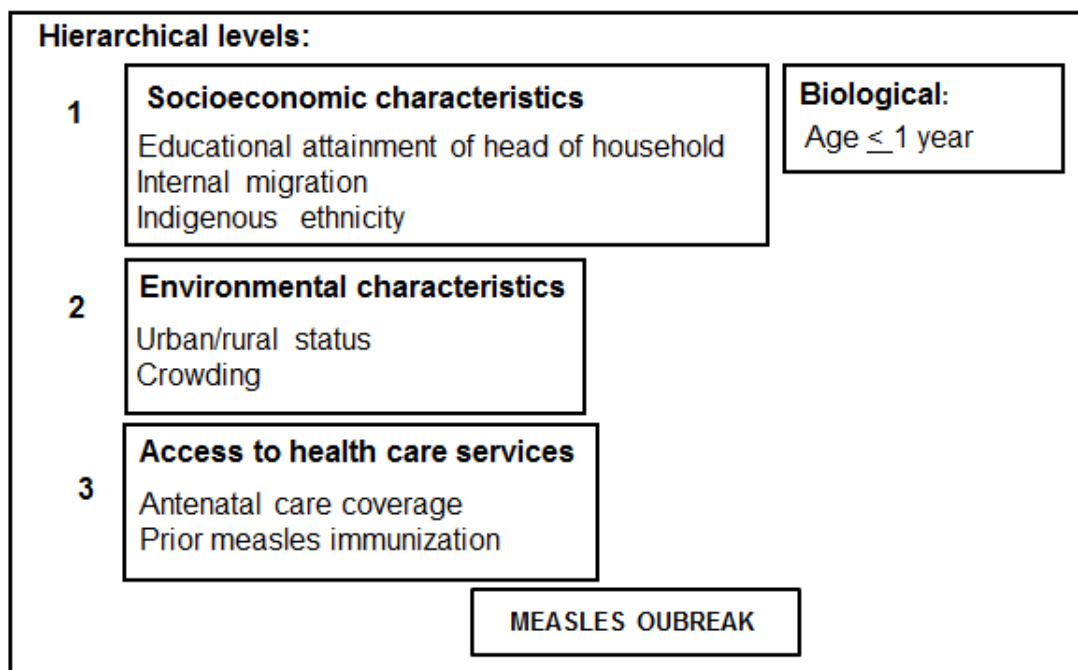


Figure 1. Determinants of health care associated with measles infection at the individual level

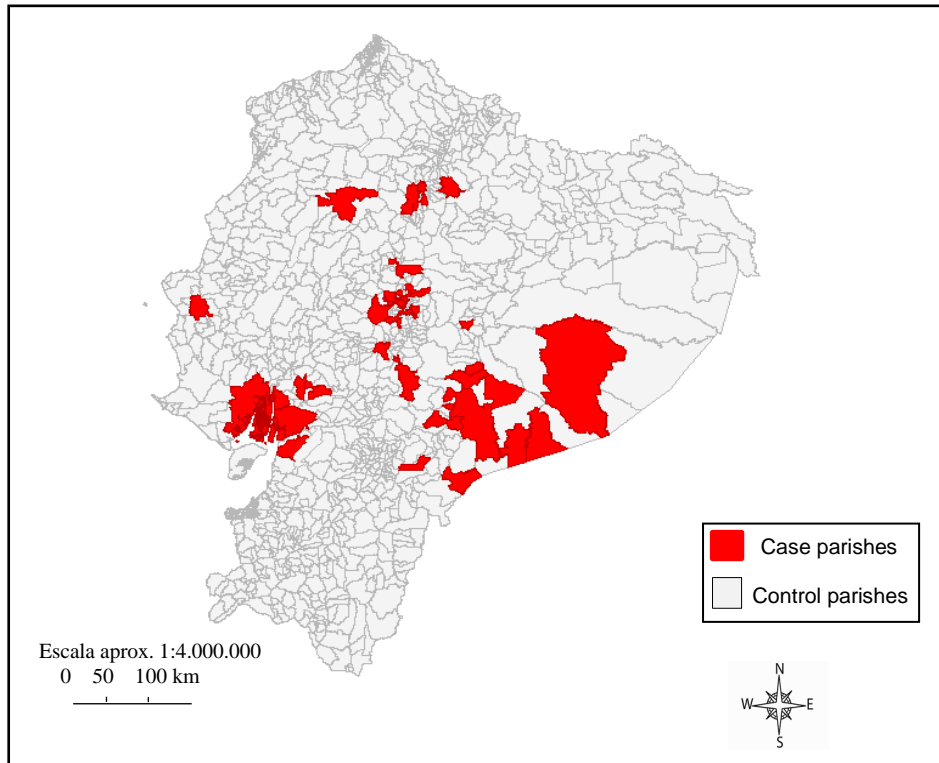
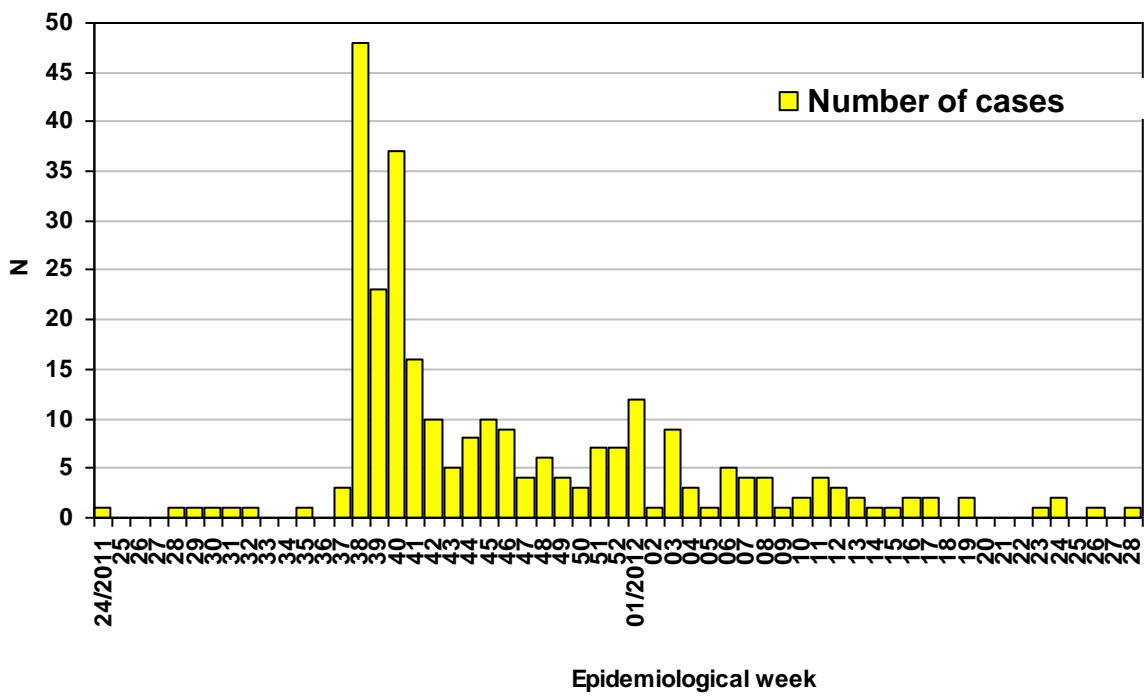


Figure 2. Map of case parishes during the 2011-2012 Ecuador measles outbreak.



Source: Ecuador Ministry of Public Health.

Figure 3. Measles cases in Ecuador, 2011-2012.



## ARTIGO 2

### **Título**

**Desigualdades sociais na vacinação contra sarampo no Equador:  
características populacionais e análise espacial**

### **Título em inglês**

**Inequalities in measles vaccination in Ecuador: population characteristics  
and spatial analysis**

*María Fernanda Rivadeneira, Doutorand(a) em Epidemiologia pela UFRGS*

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

### **A ser enviado ao**

Epidemiology Journal

**Original Research:****Inequalities in measles vaccination in Ecuador: population characteristics and spatial analysis****Author's names**

Rivadeneira Guerrero María Fernanda – Post-graduation Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Bassanesi Luiz Sérgio – School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Fuchs Sandra C. - Post-graduation Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Correspondence**

Rivadeneira Guerrero María Fernanda.

Address: Post-graduation program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, CEP: 90035-003 Porto Alegre, Brazil. Telephone number:

+55(51) 3308-5620

E-mail address: [maferivadeneira@yahoo.com](mailto:maferivadeneira@yahoo.com)

**Running head**

Health inequalities and Vaccination

**Sources of financial support**

This research was part of the doctoral scholarship program funded by the Capes Brazilian government.

**Conflicts of interest**

The authors report no conflicts of interest.

**Acknowledgements**

We want to thank the Ministry of Public Health of Ecuador and the Expanded Program on Immunization to authorize the use of data related with measles vaccination.

## **Desigualdades sociais na vacinação contra sarampo no Equador: características populacionais e análise espacial**

### **Resumo**

**Introdução:** Desigualdades na cobertura vacinal contra sarampo interferem no controle da doença e contribuem para o surgimento de surtos. Baixas coberturas vacinais poderiam atingir principalmente as populações menos privilegiadas. Nosso objetivo foi identificar desigualdades sociais na cobertura vacinal ao nível populacional.

**Métodos:** Estudo ecológico, 220 cantões do Equador incluídos. As fontes dos dados foram: um inquérito vacinal contra sarampo, com informação de 3.140.799 pessoas de 6 meses a 14 anos de idade, e o censo demográfico de 2010. Foi realizada regressão com análise espacial e análise de desigualdade social na cobertura.

**Resultados:** A cobertura vacinal contra sarampo associou-se inversa e significativamente com a proporção de necessidades básicas insatisfeitas urbanas ( $P < 0,01$ ), porcentagem de indígenas e Afro-equatorianos ( $P < 0,05$ ), e diretamente com a taxa de emprego no cantão ( $P < 0,05$ ). Houve dependência espacial nas variáveis e agrupamentos de cantões com baixas coberturas. Os percentuais mais baixos de cobertura vacinal ocorreram nos cantões com menor nível socioeconômico (RP 1.71; IC95% 1.69-1.72). Uma diferença na cobertura vacinal de 10,56 pontos percentuais entre os cantões estimados como estando na melhor versus a pior posição socioeconômica foi calculada pelo índice angular de desigualdade. O índice relativo de desigualdade de Kunst e Mackenbach mostrou que a cobertura de vacinação foi 1,12 vezes

maior nos cantões com maior nível socioeconômico, quando comparados com os de menor nível.

**Conclusões:** Existem desigualdades sociais na cobertura vacinal afetando os cantões menos privilegiados. Sugere-se avaliar as estratégias atuais de vacinação nas populações menos favorecidas.

**Palavras-chave:** Vacina contra Sarampo, Desigualdades em Saúde, Estudos Ecológicos.

**Palabras clave:** Vacuna Antisarampión, Desigualdades en la Salud, Estudios Ecológicos

**Keywords:** Measles vaccine, Health Inequalities, Ecological Studies

## Introdução

A vacinação contra sarampo causou redução importante na morbidade e mortalidade infantil.<sup>1,2</sup> Estima-se que tenha havido uma redução de 74% na mortalidade global por sarampo em crianças menores de cinco anos passando de 535.300 óbitos, em 2000, para 139.300, em 2010. A resultante seria 9,6 milhões de óbitos evitados nesse período devido à vacinação contra o sarampo.<sup>3</sup> Contudo, as estratégias de vacinação atuais, como parte do calendário regular, não têm conseguido atingir populações marginais em países pobres. Em 2008, cerca de 24 milhões de crianças não teriam recebido a primeira dose de vacina contra o sarampo em programas regulares de imunização.<sup>2</sup>

Surtos de sarampo ocorridos nos últimos anos mostraram que um dos principais elementos associados à extensão dos surtos é a baixa cobertura em alguns grupos populacionais.<sup>4-6</sup> Características como a renda familiar,<sup>7</sup> nível educacional dos pais, acesso à rede de saúde, migração<sup>8-10</sup> e crenças sobre vacinação também influenciam a cobertura vacinal contra sarampo.<sup>11</sup> Devido à alta infectividade do vírus, a limitação de surtos depende de se manter cobertura vacinal média elevada na população e de se reduzirem desigualdades nas taxas de imunização.<sup>3</sup> Essas estratégias tendem a diminuir a existência de agrupamentos espaciais de indivíduos suscetíveis ao vírus.<sup>6,12</sup> A heterogeneidade na cobertura vacinal entre países e dentro dos países parece estar associada a nível socioeconômico, pressupondo desigualdade social no acesso à vacinação. Equidade na taxa de vacinação é um dos objetivos do Plano Global de Ações em Vacinas proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com metas a serem atingidas até o ano 2020. A OMS

estima que uma de cada cinco crianças no mundo, não é imunizada no calendário regular de vacinação.<sup>13</sup>

Em 1974, no Equador, foi introduzida a vacinação regular contra o sarampo e foram executadas ações visando eliminação do vírus. Assim, os últimos casos de sarampo autóctone ocorreram antes de 1996, mas dois casos foram importados, em 2001 e 2008, e em 2011 ocorreu um surto de sarampo no Equador.<sup>14</sup> Em análise prévia, identificou-se baixa cobertura de vacinação contra sarampo em agrupamentos populacionais associada ao surto de sarampo no Equador.<sup>15</sup>

Nesse estudo, avaliaram-se indicadores de desigualdades sociais populacionais associados com variações na cobertura vacinal contra sarampo no Equador. Identificar as características populacionais associadas com a vacinação contra sarampo é fundamental para identificar possíveis desigualdades entre estratos socioeconômicos que possam requerer a execução de políticas sanitárias específicas a fim de evitar possíveis falhas na cobertura vacinal e prevenir futuros surtos, e com isso cumprir com os objetivos de equidade propostos pela OMS.

## **Material e métodos**

### População em estudo e delineamento

Estudo ecológico com fonte de dados secundários procedentes do inquérito sobre cobertura de vacinação contra sarampo em população entre seis meses e 14 anos, realizado durante o surto ocorrido no Equador em 2011/2012. Além disso, obtiveram-se dados do censo demográfico de 2010 para a análise. Dados secundários foram agregados no nível dos cantões, os

quais representam unidades administrativo-territoriais de segundo nível, considerados unidades de análise nesse estudo. De um total de 224 cantões existentes no Equador, analisaram-se 220 cantões. Excluíram-se dois cantões nas ilhas Galápagos e outros dois da província de Manabí sobre os quais não havia informações disponíveis para execução de análises espaciais.

#### Fonte dos dados:

Em 2011, houve um surto de sarampo no Equador com 329 casos confirmados até 2012.<sup>16</sup> Entre as ações realizadas para conter o surto, destaca-se a campanha nacional de vacinação implementada na população com seis meses a 14 anos de idade, realizada no início do surto. Em paralelo, foi realizado um inquérito domiciliar para avaliar cobertura vacinal contra sarampo. Na ocasião, equipes de saúde percorreram domicílios de todos os setores censitários, urbanos e rurais, mapeando domicílios acometidos e vacinando a população. Domicílios com moradores ausentes foram revisitados até se obterem informações. O status vacinal prévio foi confirmado através de carteira de vacinação ou informações sobre vacinas recebidas. Os dados foram agregados por áreas de saúde e cantões e enviados para o Ministério de Saúde<sup>16</sup>.

Além dessa fonte, utilizaram-se informações do Censo Demográfico de 2010, realizado pelo Instituto Nacional de Estatísticas e Censos do Equador<sup>17</sup>, de onde se obtiveram dados socioeconômicos dos cantões.

#### Variáveis em estudo:



Identificaram-se desigualdades através de indicadores socioeconômicos,<sup>18</sup> incluindo variáveis que caracterizam pobreza, representada por necessidades básicas insatisfeitas, além de outras variáveis como: educação, ocupação e etnia.

Do censo demográfico obtiveram-se as variáveis:

- Percentual de necessidades básicas insatisfeitas (NBI) em setor urbano do cantão: número de lares com NBI em relação ao total de lares do cantão. NBI é um indicador multidimensional de pobreza, proposto pela Comissão Econômica para América Latina e o Caribe (CEPAL).<sup>19</sup> O método inclui cinco dimensões que definem um domicílio pobre, como sendo aquele que contem:
  - a) características físicas impróprias para viver: paredes exteriores com estanho, tecido, papelão, cana, plástico e outros materiais residuais, ou chão de terra, incluindo abrigos móveis, pontes ou semelhantes,
  - b) indisponibilidade de serviços essenciais: ausência de água encanada dentro do domicílio, rede pública de água ou rede de esgoto ausentes,
  - c) crianças de 6 a 12 anos que não estão cursando o ensino fundamental,
  - d) escolaridade do chefe da família igual ou menor a dois anos, ou razão de três ou mais membros da família por membro com trabalho atual,
  - e) superlotação da casa: mais de três pessoas por quarto utilizado para dormir.
- Percentual da população de 15-17 anos no cantão que frequentava o ensino médio.
- Percentual de população auto identificada como indígena e *Afroecuatoriana* no cantão (somatório do número de indígenas e de *Afroecuatorianos*, dividido pelo total da população do cantão).
- Taxa de emprego de pessoas em idade economicamente ativa no cantão: proporção da população que tem trabalho em relação à população em idade de trabalhar.

Do inquérito de cobertura vacinal:

Percentual de vacinação contra o sarampo: número de pessoas entre seis meses e 14 anos vacinadas em relação ao total de habitantes do cantão nessa faixa etária. Nesse inquérito, foram visitados 3.152.835 domicílios com 3.140.799 pessoas na idade alvo. A taxa de imunizados foi calculada pelo quociente da população imunizada previamente sobre o número de pessoas na idade alvo (denominador). Conforme esses dados, a nível nacional, 84,25% de indivíduos tinham imunização prévia contra sarampo, e com a vacinação casa a casa, a cobertura alcançou 99,4%.

#### Análise dos dados

Análise descritiva foi realizada através de médias e desvios padrões das variáveis. Utilizaram-se cartogramas para apresentar a distribuição das variáveis nos cantões e aplicou-se correlação de Pearson. Regressão linear simples e múltipla foram empregadas para avaliar associações entre desigualdades e cobertura vacinal contra sarampo. O atendimento aos pressupostos desses modelos foi verificado. Utilizou-se o programa IBM Corp. Released 2010; IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp. nas análises. Existência de dependência ou autocorrelação espacial entre as variáveis foi caracterizada através de regressões lineares com obtenção de estatística de Moran I, considerando-se significativo um valor  $P < 0,05$ . Nas análises espaciais, utilizou-se matriz de vizinhança por adjacência. Posteriormente, uma vez detectada a presença de autocorrelação espacial, aplicou-se Modelo do Erro Espacial (Conditional AutoRegressive–CAR ou Spatial Error Model), para ajuste das variáveis, mediante aplicação do pacote

OpenGeoDa (Version 1.4.6, GeoDa Center, Tempe, AZ, USA). Na sequência, aplicou-se estatística Espacial Local de Moran para identificar agrupamentos estatisticamente significativos de cantões com altas ou baixas coberturas de vacinação. As desigualdades sociais na vacinação foram analisadas através de indicadores: diferenças absolutas e relativas com seus intervalos de confiança, assim como o índice angular de desigualdade (slope index of inequality) e o índice relativo de desigualdade de Kunst e Machenbach, baseados no modelo de regressão linear. Para calcular os índices de desigualdade, os cantões foram ordenados de acordo com o Ridit, como preconizado por Scheneider, et.al.<sup>20</sup> O Ridit expressa a posição relativa do cantão em função do nível socioeconômico, considerando o tamanho dessa população. Para definir nível socioeconômico, foi criada uma nova variável a partir da análise de componentes principais das três variáveis consideradas no modelo. Aplicou-se regressão linear, onde a reta evidenciou a relação entre cobertura de vacinação e o Ridit. Assim, o índice angular de desigualdade estima a diferença entre os valores extremos da reta de regressão. O índice relativo de desigualdade foi calculado mediante o quociente desses valores extremos, indicando quantas vezes a taxa do cantão com nível socioeconômico mais baixo era menor do que o cantão com nível socioeconômico mais alto. Utilizou-se pacote Epidat (Versão 4.1, <http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>, Galícia, Espanha) para cálculo desses dois últimos índices.

Definiram-se três estratos de nível socioeconômico: inferior, intermediário e superior. Os pontos de corte para esses estratos foram estabelecidos a partir dos Ridit, toda vez que na reta de regressão observou-se um padrão de três agrupações de cantões. Foram então calculadas as

diferenças absolutas e relativas comparando o percentual de não vacinados entre os estratos com nível socioeconômico inferior com o estrato superior.

Nesse estudo não houve necessidade de consentimento informado para os dados obtidos no censo demográfico. Nos dados de cobertura vacinal não houve necessidade de consentimento informado porque os dados foram coletados por inquérito realizado pelo Ministério da Saúde do Equador, sendo disponibilizados após a agregação em cantões. O estudo foi realizado com apoio do Programa Estudantes-Convênio de Pós-Graduação – PEC-PG, da CAPES/CNPq – Brasil.

## **Resultados**

A Tabela 1 mostra que a cobertura de vacinação contra sarampo teve um percentual mínimo de 54,08% e máximo de 98,48%, sendo maior a amplitude das variáveis NBI e população indígena e *Afro*-equatoriana no cantão. Observa-se, na Tabela 2, que a cobertura de vacinação se correlacionou direta e significativamente com as taxas de emprego e ensino médio, mas inversa e significativamente com necessidades básicas insatisfeitas (NBI) e percentual de indígenas e *Afro*-equatorianos (Tabela 2). Entre os 220 cantões, aqueles localizados no noroeste, na região oriental e no litoral do Equador apresentaram menores percentuais de cobertura de imunização contra sarampo (Fig. 1). Observou-se que a distribuição espacial da cobertura de vacinação no país, foi similar à distribuição espacial da porcentagem NBI. A taxa de emprego foi mais baixa nos cantões no extremo noroeste, oeste e nordeste do país. Por outro lado, a distribuição de indígenas

e *Afro*-equatorianos apresentou taxas mais elevadas nos cantões situados na região oriental, no centro e no noroeste do país.

Modelo de regressão linear múltipla incluindo percentual de NBI, ensino médio, ocupação, e indígenas e *Afro*-equatorianos associou-se significativamente com cobertura vacinal (*valor P* <0,01). Verificou-se a existência de dependência espacial entre as variáveis, mediante a estatística Moran I, sendo significativo (Moran I: 7,99; *valor P* <0,01). Em função disso, e aplicando-se o modelo do erro espacial, identificou-se que a porcentagem de NBI correlacionava-se inversa e significativamente (*valor P* <0,01) com cobertura vacinal contra sarampo, assim como o percentual de indígenas e *Afro*-equatorianos no cantão (*valor P* <0,05). O percentual de ocupação apresentou correlação positiva e significativa (*valor P* <0,05) com cobertura de vacinação; porém o ensino médio, não se manteve associado (Tabela 3).

Agrupamentos estatisticamente significativos de cantões com baixas coberturas de vacinação contra sarampo, que tinham como vizinhos outros cantões também com baixas coberturas de imunização, localizaram-se nos extremo nordeste e noroeste do país, na região litorânea do golfo do Pacífico e no sudoeste do país (Fig. 2). Agrupamentos de cantões com coberturas de vacinação contra sarampo elevadas, que tinham como vizinhos outros cantões também com altas coberturas de imunização, localizam-se no centro do país.

Observa-se, na Fig. 3, que houve menor cobertura vacinal contra sarampo no estrato com cantões mais pobres, quando comparado com o estrato que corresponde a aqueles com maior nível socioeconômico. Os cantões no estrato mais pobre apresentaram prevalência de 6,44 pontos percentuais a mais de não-vacinação contra sarampo do que aqueles do

estrato com nível superior (RP 1.71; IC95% 1.69-1.72); enquanto que os cantões nos estrato intermediário apresentaram um excesso de não-vacinados de 2.45 pontos percentuais (RP 1.27; IC95% 1.26-1.28) quando comparados com os do estrato com melhor condição socioeconômica. (Fig. 3). O Índice angular de desigualdade (Slope index of inequality) mostrou diferença de 10,56 na cobertura vacinal estimada para os cantões nos extremos de nível socioeconômico. O índice relativo de desigualdade de Kunst e Mackenbach apresentou uma cobertura de vacinação 1,12 vezes maior nos cantões com maior nível socioeconômico do que os cantões com menor nível socioeconômico (Fig. 4).

## **Discussão**

Esse estudo identificou associação entre cobertura vacinal contra sarampo e indicadores de desigualdade social, representados por necessidades básicas insatisfeitas, taxa de ocupação e percentual de indígenas e *Afro-equatorianos* em cada cantão. Verificou-se que as observações não eram independentes do ponto de vista espacial e observou-se desigualdade na cobertura de vacinação, afetando os cantões mais pobres.

Os resultados indicam que houve distribuição desigual de indivíduos imunizados entre os diferentes estratos da população. Estudos prévios demonstraram que pobreza, baixo nível de educação das mães, minorias étnicas ou raciais e limitado acesso aos serviços de saúde, seja pela localização do domicílio ou migração, associaram-se com menores coberturas de vacinação.<sup>7,8,21-23</sup> Assim, os agrupamentos de população, que apresentam menores coberturas de vacinação contra sarampo, constituem focos

susceptíveis para o desenvolvimento de surtos e podem impedir a eliminação da doença.<sup>24</sup>

Desde a introdução da vacina contra sarampo no calendário regular de imunização, a morbidade e mortalidade do sarampo diminuíram paulatinamente.<sup>3,13</sup> Várias estratégias de vacinação têm sido executadas para garantir maior cobertura; assim, o último caso endêmico de sarampo nas Américas foi registrado em 2002. Contudo, os surtos ocorridos nos últimos anos indicam a necessidade de revisão das estratégias utilizadas, focadas nas populações que permanecem vulneráveis.

Nesse estudo, verificou-se heterogeneidade na cobertura de imunização entre os agregados populacionais do país, chamados de cantões, onde o percentual de pessoas com seis meses a 14 anos vacinadas variou de 54,08% a 98,48%. Essa heterogeneidade permite supor a existência de pessoas susceptíveis dentro dos cantões e, portanto, prováveis de promover a ocorrência de surtos, seja pela introdução do vírus do sarampo importado ou por contato com um caso decorrente de importação. Por outro lado, identificamos que aqueles cantões com coberturas mais baixas estão agrupados em zonas específicas do país. Observou-se também que onde a cobertura é mais baixa, os indicadores socioeconômicos são piores.

Essas desigualdades existentes requerem que se reavaliem as estratégias de vacinação utilizadas atualmente, e que se analisem as necessidades de políticas focadas em populações com menor nível socioeconômico. Considerando-se que equidade na cobertura de vacinação depende de serviços de saúde disponíveis, que sejam acessíveis e aceitos

pela população e que exista um contato permanente com as pessoas que utilizam esses serviços.<sup>25</sup>

Considera-se que a porcentagem de vacinação utilizada nesse estudo representa adequadamente a cobertura nas pessoas da idade alvo, pois o inquérito que gerou essa informação incluiu todas as fontes de informação sobre a administração da vacina contra sarampo. Infelizmente, as informações de cobertura de vacinação não estão disponíveis por faixa etária, por número de doses ou por ano em que recebeu a vacina. Outra limitação tem a ver com o delineamento ecológico utilizado e a ausência de indicadores mais específicos de desigualdades socioeconômicas, como renda familiar. Contudo, os resultados desse estudo corroboram descrições e estudos prévios sobre cobertura de vacinação contra sarampo<sup>21-23</sup> e permitem evidenciar a necessidade de ações destinadas a lograr uma equidade na cobertura de vacinação. Finalmente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) desigualdades sociais em saúde são consequência de desigualdades socioeconômicas, e um dos enfoques propostos pela OMS para reduzir as desigualdades em saúde é a execução de políticas públicas de bem-estar, que permitiriam a aplicação de estratégias e ações dirigidas a promover equidade em saúde.<sup>26</sup>



## Referências

- 1- Durrheim D, Strebel PM. Measles vaccine still saves children's lives. Lancet 2015;385:327.
- 2- Van den Ent MM, Brown DW, Hoekstra EJ, et al. Measles mortality reduction contributes substantially to reduction of all cause mortality among children less than five years of age, 1990–2008. J Infect Dis 2011;204:S18–23.
- 3- Simons E, Ferrari M, Fricks J, et al. Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. Lancet 2012;379:2173–78.
- 4- Muscat M. Who Gets Measles in Europe? J Infect Dis.;2011:S353-65.
- 5- Lopalco PL, Martin R. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate?. Euro Surveill. 2010;5:pii=19557.
- 6- Sugerman DE, Barskey AE, Delea MG, et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally undervaccinated. Pediatrics. 2010;125:747-55.

- 7- Gram L, Soremekun S, ten Asbroek A, Manu A, O'Leary M, Hill Z, et al. Socioeconomic determinants and inequities in coverage and timeliness of early childhood immunisation in rural Ghana. *Trop Med Int Health*. 2014;19:802-1.
- 8- Hutchins SS, Jiles R, Bernier R. Elimination of measles and of disparities in measles childhood vaccine coverage among racial and ethnic minority populations in the United States. *Infect Dis*. 2004;189:S146-52.
- 9- Murray M, Rasmussen Z. Measles Outbreak in a Northern Pakistani Village: Epidemiology and Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol* 2000; 151:811–19.
- 10- Parent du Châtelet I, Antona D, Freymuth F, et. al. Spotlight on measles 2010: Update on the ongoing measles outbreak in France, 2008-2010. *Euro Surveill*. 2010;15:pii=19656.
- 11- Bates AS, Wolinsky FD. Personal, Financial, and Structural Barriers to Immunization in Socioeconomically Disadvantaged Urban Children. *Pediatrics*. 1998;101:591-96.
- 12- Yeung LF, Lurie P, Dayan G, et al. A limited measles outbreak in a highly vaccinated US boarding school. *Pediatrics*. 2005;116:1287-91.

- 13- Berkley S, Chan M, Elias C, Fauci A, Lake A, Phumaphi J. Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011–2020. Switzerland: World Health Organization, Decades of Vaccines Col-laboration; 2012.
- 14- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Documentación nacional para la verificación de la eliminación del Sarampión, la rubeola y el Síndrome De Rubeola Congénita. Programa Ampliado de Inmunizaciones. Versión final. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2013.
- 15- Rivadeneira M, Bassenesi S, Fuchs SC. Characteristics associated with the 2011–2012 measles outbreak in Ecuador: a case-control study of aggregate data [artigo submetido à publicação].
- 16- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sistema Nacional de Información. Coberturas de vacunación barrido documentado por áreas de salud. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2012.
- 17- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos [Internet]. Base de datos censo 2010 Ecuador [cited 2016 Jan 12]. Available online: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/base-de-datos-censo-2010/>.
- 18- World Health Organization. Handbook on health inequality monitoring: with a special focus on low- and middle-income countries. Switzerland: World Health Organization; 2013.

- 19- Feres, J.C., Mancero, X. El método de las necesidades básicas insatisfechas (NBI) y sus aplicaciones a América Latina. Series Estudios Estadísticos y Prospectivos. Santiago de Chile: ECLAC-United Nations; 2001.
- 20- Schneider M, Castillo-Salgado C, Bacallao J, et al. Métodos de mensuração das desigualdades em saúde. Pan Am J Public Health. 2002; 12:398-414.
- 21- Branco, F.L.C.C, Pereira, T.M., Delfino, B.M, et al. Socioeconomic inequalities are still a barrier to full child vaccine coverage in the Brazilian Amazon: a cross-sectional study in Assis Brasil, Acre, Brazil. Int J Equity Health. 2014;13:118.
- 22- Cockcroft A, Usman MU, Nyamucherera OF, et al. Why children are not vaccinated against measles: a cross-sectional study in two Nigerian States. Arch Public Health. 2014; 72:48.
- 23- Rocha HA, Correia LL, Campos JS, et al. Factors associated with non-vaccination against measles in northeastern Brazil: Clues about causes of the 2015 outbreak. Vaccine. 2015; 33:4969-74.
- 24- Glasser JW, Feng Z, Omer SB. The effect of heterogeneity in uptake of the measles, mumps, and rubella vaccine on the potential for outbreaks of measles: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2016; 16:599-605.

25- Tanahashi T. Health service coverage and its evaluation. Bull World Health Organ. 1978; 56:295–303.

26- World Health Organization. A Conceptual Framework for Action on the Social Determinants of Health. Social Determinants of Health Discussion Paper 2; 2010. Disponível online:

[http://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH\\_eng.pdf](http://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH_eng.pdf).

Figura 1. Cartogramas dos cantões de Equador com a distribuição das variáveis estudadas

Figura 2. Cartograma de Equador, mostrando a distribuição da associação espacial local de Moran I em clusters.

Figura 3. Percentual médio de vacinação em cada um dos estratos para componente que inclui NBI, ensino básico, ocupação e percentual de indígenas e *Afro-equatorianos*. Diferença Absoluta e Relativa.

Figura 4. Índice angular de desigualdade (Slope index of inequality) e índice de desigualdade de Kunst e Mackenbach para percentual de vacinação entre Estratos.

Tabela 1. Percentual médio, mínimo e máximo de características da população nos cantões do Equador, 2010-12.

	Percentual médio (DP)	Mínimo	Máximo
Vacinação prévia contra sarampo (%)	87,37 (7,97)	54,08	98,48
Necessidades básicas insatisfeitas – setor urbano (%)	53,79 (17,39)	21,92	94,69
Ensino médio (%)	47,05 (9,47)	18,16	69,29
Taxa de emprego (%)	96,05 (1,99)	88,36	98,91
População indígena e <i>Afro</i> -equatoriana residentes no cantão (%)	16,40 (21,61)	0,18	95,90

Tabela 2. Coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis estudadas, cantões do Equador, 2010-12.

	Necessidades básicas insatisfeitas	Ensino médio	Emprego	Indígenas e Afro-equatorianos
Vacinação contra sarampo	-0,447**	0,300**	0,354**	-0,230**
Necessidades básicas insatisfeitas – setor urbano	...	-0,403**	-0,485**	0,111
Ensino médio	...	...	0,0.95	-0,249**
Emprego	...	...	...	0,028

\*\*valor P significativo <0,01.



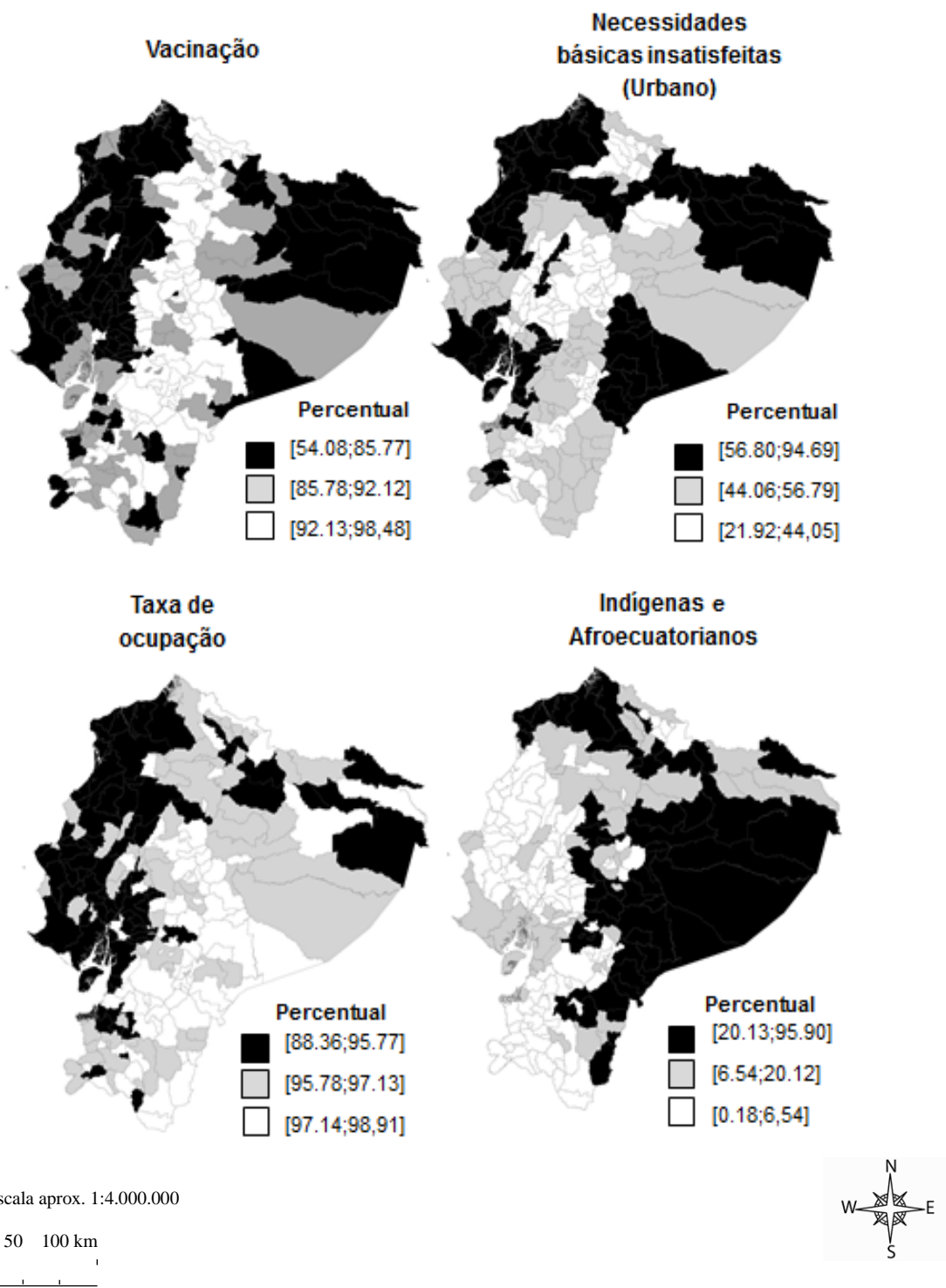
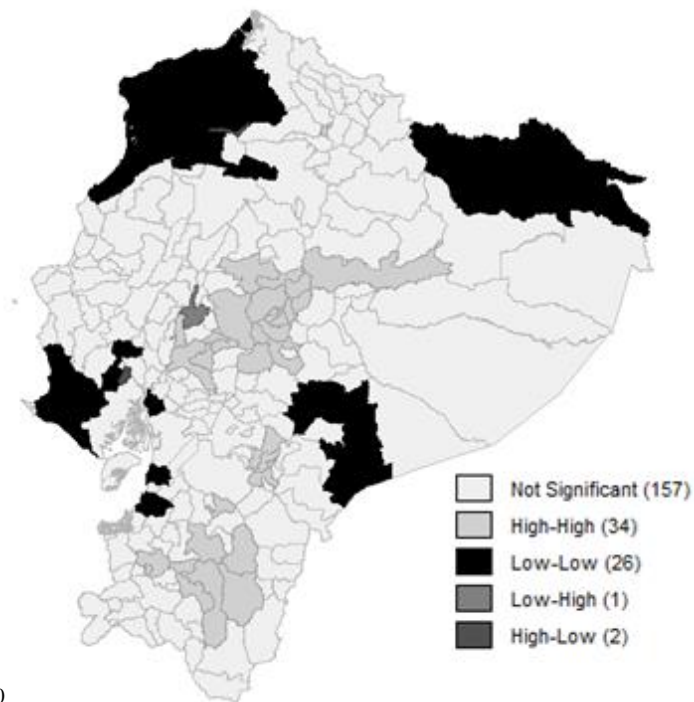


Figura 1 – Cartogramas do Equador com a distribuição dos cantões segundo as variáveis: cobertura vacinal contra sarampo, porcentagem de famílias com necessidades básicas insatisfeitas, porcentagem de pessoas ocupadas e porcentagem de indígenas e *Afro*-equatorianos.

Tabela 3. Coeficientes, desvios padrão e indicadores de ajuste da Regressão espacial, Modelo do Erro Espacial das variáveis independentes em relação à cobertura vacinal, nos cantões do Equador, 2010-12.

	Coeficiente regressão espacial (DP)
Intercepto	4,93 (28,34)
NBI - setor urbano	-0,08 (0,03)**
Taxa de emprego	0,56 (0,25)*
Indígenas e <i>Afro</i> -equatorianos	-0,06 (0,02)*
Lambda	0,64**
R <sup>2</sup>	0,48
Akaike Information Criterion (AIC)	1419,22

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$   
DP: Desvio padrão



Escala aprox. 1:4.000.000

0 50 100 km

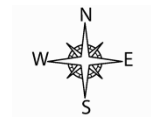
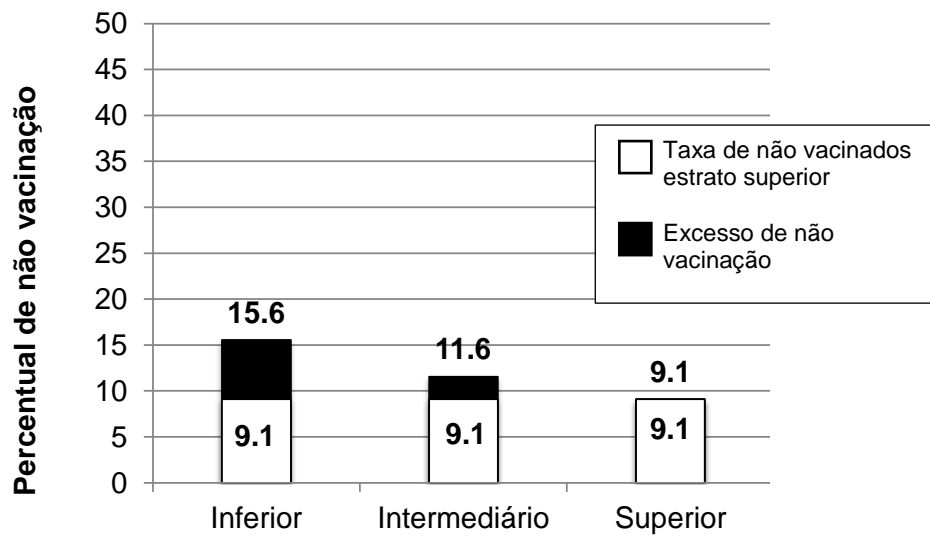
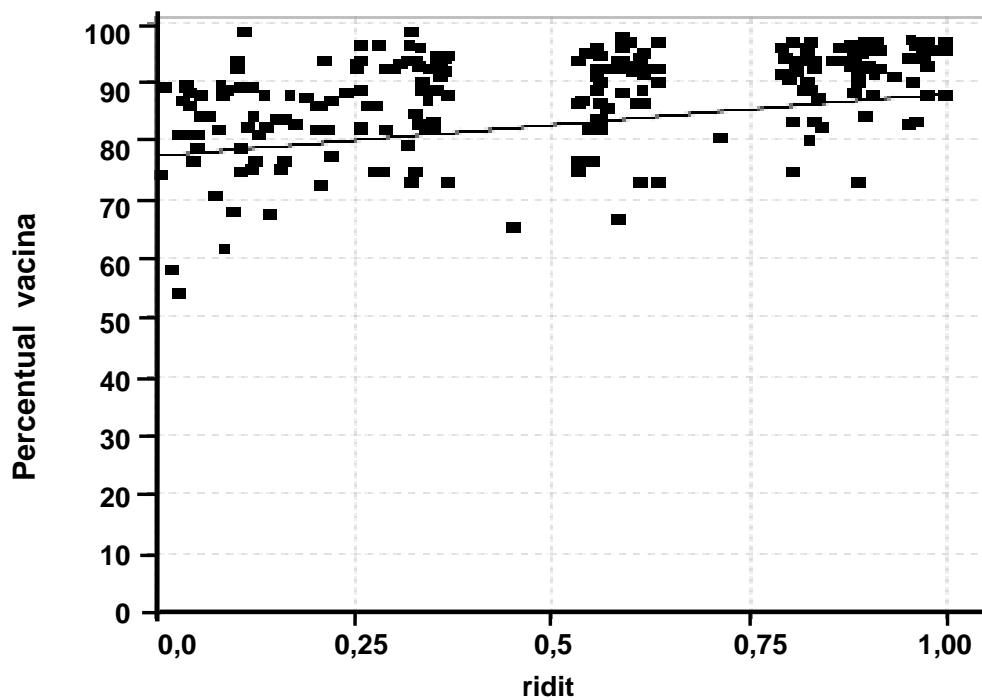


Figura. 2: Cartograma do Equador mostrando agrupamentos significativos de: high-high (cantões com elevada cobertura de vacinação, vizinhos de cantões com elevada cobertura), low-low (cantões com baixa cobertura de vacinação, vizinhos de cantões com baixa cobertura), low-high (cantões com baixa cobertura, vizinhos de cantões com alta cobertura) e high-low (cantões com elevada cobertura, vizinhos de cantões com baixa cobertura).



ESTRATOS			
	Inferior	Intermediário	Superior
Diferença Absoluta	6,44	2,45	
Razão de Prevalências (IC 95%)	1.71 (1.69-1.72)	1.27 (1.26-1.28)	1

Figura 3 - Percentual de falta de cobertura vacinal na população de 6m a 14 anos, diferenças absolutas e relativas com intervalos de confiança entre os estratos socioeconômicos, Equador, 2010-12.



Índice angular de desigualdade:	10,56
Índice de desigualdade de Kunst e Mackenbach:	1,12

Figura 4 – Índice angular de desigualdade (*Slope index of inequality*) e índice de desigualdade de Kunst e Mackenbach para cobertura vacinal contra sarampo nos cantões do Equador, 2010-12.

## **8. Conclusões e Considerações Finais**

Surtos de sarampo continuam a ocorrer em todo o mundo, apesar dos esforços dos países para erradicar a doença. Algumas características dos surtos que ocorreram nos últimos anos têm a ver com baixa cobertura de imunização nos indivíduos afetados e fatores como pobreza, migração e dificuldade de acesso aos serviços por pessoas infectadas. No entanto, esses estudos só realizam descrições de surtos e avaliações individuais dos pacientes. Para tomar decisões em saúde pública é importante identificar associações ao nível populacional.

No primeiro artigo incluído nessa tese, e tomando como exemplo o ocorrido no Equador, seguimos um delineamento de caso-controle para comparar agregados populacionais, chamados de paróquias, que apresentaram surto versus aquelas que não o apresentaram. Desenhamos um modelo hierarquizado para identificar características populacionais associadas com o surto de sarampo. Esse modelo permite estruturar, a partir de uma revisão da literatura, variáveis que poderiam incrementar risco ou proteção para uma determinada doença, considerando a hierarquia entre as variáveis explanatórias, desde aquelas que se associariam mais distalmente até aquelas que são mais proximais ao desfecho. Essas variáveis foram alocadas em blocos de características biológicas, socioeconômicas, ambientais e de acesso aos serviços de saúde, para guiar a análise. Dados para a análise procederam do censo nacional demográfico, realizado no Equador em 2010 e

do sistema de vigilância de doenças infecciosas e de imunizações do Ministério de Saúde do Equador.

Os resultados dessa análise mostraram que paróquias com maiores porcentagens de crianças menores de um ano, maior nível educacional do chefe de lar, maior porcentagem de população indígena, maior número de imigrantes, assim como baixas taxas de coberturas vacinais e de atendimento prenatal apresentaram maior risco para surto de sarampo. Contudo, e depois de controlar para características socioeconômicas, apenas a maior porcentagem de população indígena se manteve significativa e diretamente associada com as paróquias que apresentaram surto. Por outro lado, a taxa de imunização contra sarampo e o atendimento pré-natal, considerado aqui como um indicador de acesso a serviços de saúde, se mantiveram como protetores de surto. Contrariamente ao esperado, o maior nível educacional dos chefes do lar manteve uma associação direta e significativa com o surto, o que poderia estar mostrando que existem outras características populacionais que poderiam estar associadas ao surto de sarampo que não foram analisadas nesta pesquisa.

A pesquisa desenvolvida, além de demonstrar que determinantes demográficos, sócio-culturais e de acesso à saúde devem ser avaliados com vistas a prevenir futuros surtos, apresenta a vantagem de ser uma análise com dados populacionais. Essa característica deve ser considerada – avaliação de dados populacionais – ao formularem-se diretrizes e políticas públicas de eliminação do sarampo não apenas no Equador, mas em outros países da região.

Nesse sentido, uma das características populacionais mais importantes para proteção de surto de sarampo foi a vacinação. Foi documentado que coberturas adequadas de vacinação ao nível populacional precisam ser atingidas e mantidas para evitarem-se futuros surtos. Mas isso requer uma melhor avaliação das coberturas nacionais, para verificar se há homogeneidade de vacinação entre os agregados populacionais.

Em nosso segundo artigo, utilizaram-se indicadores para avaliar as desigualdades sociais no acesso à vacina contra sarampo a partir de dados de cobertura vacinal na população de 6 meses a 14 anos, obtidos durante surto ocorrido no Equador em 2011/2012, e de dados do censo demográfico de 2010. Identificamos que existem desigualdades sociais na vacinação contra sarampo, o que supõe a presença de agregados populacionais susceptíveis à doença, e que esses agregados correspondem a aqueles setores menos privilegiados economicamente. De acordo com a análise realizada nesse artigo, houve heterogeneidade na cobertura de vacinação, onde coexistem cantões que atingiam uma cobertura de quase 95% versus cantões que alcaram apenas 54% de cobertura, ficando bem abaixo das recomendações internacionais.

Baixas coberturas de vacinação se associaram inversamente com o percentual de necessidades básicas insatisfeitas, número de indígenas e *Afro-equatorianos* no cantão, e diretamente com a taxa de emprego no cantão.

Os cantões com nível socioeconômico inferior tiveram menor cobertura vacinal quando comparados com os cantões localizados no nível socioeconômico superior,



com uma diferença estimada de 10 pontos percentuais na cobertura vacinal. Ao calcular o índice relativo de desigualdade encontrou-se que a cobertura de vacinação foi 1,12 vezes maior nos cantões com maior nível socioeconômico, quando comparados com os de menor nível socioeconômico.

A desigualdade na cobertura vacinal contra sarampo entre grupos populacionais seria a principal responsável pelo acúmulo de pessoas susceptíveis e pela formação de agrupamentos espaciais de pessoas não imunizadas, o que facilitaria a transmissão da doença. Diferenças nas coberturas de vacinação entre os estratos socioeconômicos caracterizam desigualdade social em saúde que deveria ser foco de políticas públicas a fim de garantir níveis de vacinação que protejam à população. Assim, estratégias dirigidas a populações com baixas coberturas vacinais poderiam incluir, por exemplo, a incorporação de equipes de saúde multiculturais, a busca ativa de pessoas que não tem recebido vacinação e a avaliação permanente das atividades efetuadas centradas nas populações mais vulneráveis.

## 9. ANEXOS

### 9.1. ANEXO 1

#### Classificação final dos casos suspeitos de sarampo segundo o Ministério de Saúde Pública do Equador

Definição do MSP-Ecu	Características	Crítérios de confiabilidade	Definição no estudo atual
Confirmado para sarampo por dados de laboratório	Paciente com quadro clínico de sarampo (febre e erupção cutânea não vesicular) ou paciente com suspeita de sarampo, que apresentara ao menos um dos seguintes dados de laboratório: -valores de anticorpos IgM positivos para sarampo numa amostra de sangue adequada obtida no prazo de 30 dias de início do exantema. -valores de PCR positivos para sarampo numa amostra adequada de secreção nasofaríngea e de urina, tomada entre os primeiros quatro dias da erupção cutânea.	Para evitar falsos positivos, os primeiros casos de uma nova cadeia epidemiológica precisavam ser confirmados pelo laboratório de referencia internacional na CDC-Atlanta mediante anticorpos IgM em sangue, PCR em amostra de secreção nasofaríngea ou urina, e mediante genotipificação do vírus. Para evitar falsos negativos, o MSP-Ecu exigiu outra coleta de amostras a os pacientes com amostras inadequadas e aqueles com amostras tomadas cedo no período de incubação do vírus. Os resultados de laboratório nacional foram confirmados por um segundo laboratório regional.	Caso de sarampo
Confirmado para sarampo por vínculo epidemiológico	Paciente com quadro clínico de sarampo (febre e erupção cutânea não vesicular) que tem um vínculo epidemiológico com outro caso já confirmado por laboratório. É considerado vínculo epidemiológico um contato direto com outro caso confirmado por laboratório e cuja erupção apareceu sete a 21 dias mais cedo do que no caso investigado.	Além dos critérios mencionados arriba para o caso confirmado por laboratório, o vínculo epidemiológico precisava de uma revisão adequada da informação sobre os contactos familiares e sociais do paciente, obtidas mediante entrevista ao paciente ou seus pais. Foram elaboradas cadeias de transmissão entre o caso confirmado com aquele que estava sendo pesquisado para identificar a correspondência de um caso com outro no tempo. A comissão integrada por membros do MSP-Ecu e da OPAS, avaliou cada um destes casos e emitiu a classificação final.	Caso de sarampo

Descartado para sarampo por laboratório	Caso suspeito tem sido alvo de uma investigação completa, incluindo a obtenção de uma amostra de sangue, secreção nasofaríngea ou urina em tempo hábil, mas não há evidência de infecção com o vírus do sarampo.	A comissão integrada por membros do MSP-Ecu e da OPAS, revisou a informação clínica, epidemiológica e de laboratório de cada um destes casos e emitiu a classificação final.	Controle (Não caso)
Descartado. Caso relacionado com a vacina	Tendo em conta o quadro clínico, o tempo decorrido entre a vacinação e o início da doença e entre a coleta de amostras e dados epidemiológicos, um caso relacionado com a vacina preenche os cinco critérios seguintes: -o paciente tinha uma doença exantemática, com ou sem febre, mas não apresentou tosse ou outros sintomas respiratórios que acompanham a erupção; - erupção apareceu sete a 14 dias após a vacinação contra o sarampo; - amostra de sangue, contendo anticorpos IgM específicos, foi obtido a partir de 8 a 56 dias após a vacinação; - investigação de campo minuciosa não conseguiu detectar um caso índice ou qualquer caso secundário, e - pesquisa em campo e de laboratório não conseguiu estabelecer outras causas (e nem conseguiu detectar vírus do sarampo selvagens pela cultura).	A comissão integrada por membros do MSP-Ecu e da OPAS, revisou a informação clínica, epidemiológica e de laboratório de cada um destes casos e emitiu a classificação final.	Controle (Não caso)

## 9.2. ANEXO 2

### Operacionalização das variáveis para a análise de casos-controle no surto de sarampo

Variável	Definição conceitual	Definição operacional	Fonte de informação	Fórmula de cálculo
Porcentagem de Pobreza por Necessidades básicas insatisfeitas (NBI)	<p>Conjunto de requisitos que devem ser satisfeitos por uma família (ou pessoa). As dimensões consideradas para o cálculo são:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Características físicas da casa (material das paredes e piso)</li> <li>2. Disponibilidade e de serviços essenciais (forma de abastecimento e conexão da água, e rede coletora de esgoto).</li> <li>3. Participação das crianças de uma instituição educacional (crianças que assistem ao ensino fundamental).</li> <li>4. Dependência econômica do lar (escolaridade do chefe da família, membros da família com trabalho atual)</li> <li>5. Superlotação da casa (Membros do agregado familiar por quarto)</li> </ol>	<p>Para a pesquisa serão: Porcentagem de NBI nos lares da paróquia</p>	<p>Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010</p>	$\frac{\text{NBI nos lares}}{\text{Total de lares na paróquia}} \times 100$

Escolaridade média do chefe da família	Média de anos de escolaridade aprovados pela pessoa que é reconhecida como chefe de família.	Para a pesquisa: Na paróquia, a média de anos de escolaridade aprovados pelas pessoas que são reconhecidas como chefes de família	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	$\frac{\text{Soma dos anos aprovados pelos chefes da família}}{\text{Total de chefes de família na paróquia}}$
Taxa de ensino médio	População 15-17 anos de idade freqüentando os níveis de ensino / instrução média, ou o equivalente aos anos 4 <sup>o</sup> , 5 <sup>o</sup> e 6 <sup>o</sup> do ensino médio, expresso em percentagem da população no mesmo grupo etário	Para a pesquisa: Na paróquia, a porcentagem de população de 15 a 17 anos que freqüenta instituições de ensino médio	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	$\frac{\text{População de 15 a 17 anos que freqüenta o ensino médio}}{\text{População de 15 a 17 anos na paróquia}} \times 100$
Taxa de ocupação global	Coefficiente entre a população ativa ea população economicamente ativa, expressa em percentagem	Para a pesquisa: A porcentagem da população ativa em relação à população economicamente ativa na paróquia	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	$\frac{\text{População ocupada}}{\text{População economicamente ativa na paróquia}} \times 100$
Porcentagem de População <1 ano	Coefficiente entre o número de pessoas com menos de 1 ano de idade ea população total, expressa como uma porcentagem.	Na pesquisa: A porcentagem de pessoas menores de 1 ano de idade que habitam numa paróquia em relação a população total da paróquia	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	$\frac{\text{Número total de pessoas menores de 1 ano que habitam na paróquia}}{\text{População total da paróquia}} \times 100$
Porcentagem de População indígena	O peso relativo de cada grupo de pessoas que se identificam - de acordo com a sua cultura e forma tradicional - com um grupo étnico em particular (indígenas) na população	Na pesquisa: A porcentagem de pessoas que se identificam como indígenas em relação à população total da paróquia	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	$\frac{\text{Número total de pessoas que se identificam como indígenas e que habitam na paróquia}}{\text{População total da paróquia}} \times 100$

	total			
Porcentagem de Famílias que vivem em condições de superlotação	Número de famílias que vivem em condições de superlotação (mais de três pessoas por quarto exclusivamente e para dormir), expresso em percentagem do total de domicílios.	Porcentagem de famílias na paróquia que vivem em condições de superlotação	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	$\frac{\text{Número de famílias que vivem em condições de superlotação}}{\text{Total de famílias na paróquia}} \times 100$
Porcentagem de imigrantes na paróquia	Número de pessoas que migraram nos últimos 5 anos, expressa em percentagem do total de habitantes na paróquia.	Porcentagem de pessoas que migraram na paróquia respeito ao total dos habitantes da paróquia.	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	$\frac{\text{Número de pessoas que migraram nos últimos 5 anos na paróquia}}{\text{Total de habitantes na paróquia}} \times 100$
Setor urbano ou rural	Expressa se a paróquia pertence a um setor urbano ou rural. Segundo a definição do INEC, é urbana qualquer paróquia que além de ter mais de 2000 habitantes, é capital do cantón correspondente	A paróquia corresponde a um setor urbano ou rural, segundo a denominação do INEC	Censo Populacional Equatoriano realizado pelo INEC no ano 2010	Não aplica
Porcentagem de População de 6 meses a 14 anos de idade coberta com a vacina contra sarampo	Número de pessoas entre os 6 meses a os 14 anos de idade que tinha recebido vacina contra o sarampo ao início do surto, durante a campanha de vacinação nacional realizada para conter o surto	Número de pessoas entre os 6 meses a os 14 anos de idade na paróquia que tinha recebido a vacina contra o sarampo ao início do surto	Base de dados do Inquérito populacional ao nível nacional realizado pelo MSP-Ecu	$\frac{\text{Número de pessoas de 6 meses a 14 anos de idade que recebeu vacina contra sarampo na campanha nacional ao início do surto}}{\text{Total de pessoas de 6 meses a 14 anos na paróquia}} \times 100$

Porcentagem de cobertura de atendimento pré-natal	Número de mulheres grávidas que receberam atendimento pré-natal nos serviços de saúde do MSP-Ecu, em relação à estimativa de mulheres grávidas na paróquia.	Número de mulheres grávidas que receberam atendimento pré-natal nos serviços de saúde do MSP-Ecu, em relação à estimativa de mulheres grávidas na paróquia.	Base de dados do Sistema de Sistema de Referencia Nacional do MSP-Ecu	$\frac{\text{Número de mulheres grávidas que reberam atendimento pré – natal}}{\text{Total de mulheres grávidas na paróquia}} \times 100$
---	---	---	---	---

### 9.3. ANEXO 3

#### Fontes de informação dos dados e informação coletada

