

**EDGAR NUNES DE MORAES**

**AVALIAÇÃO DA  
IMUNIDADE ANTITETÂNICA EM IDOSOS  
DE ASILOS E GRUPOS DE CONVIVÊNCIA  
DE BELO HORIZONTE:  
NÍVEL DE PROTEÇÃO ATUAL E  
ANÁLISE DA SOROCONVERSÃO DA  
VACINA DUPLA TIPO ADULTO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2002**

**EDGAR NUNES DE MORAES**

**AVALIAÇÃO DA  
IMUNIDADE ANTITETÂNICA EM IDOSOS  
DE ASILOS E GRUPOS DE CONVIVÊNCIA  
DE BELO HORIZONTE:  
NÍVEL DE PROTEÇÃO ATUAL E  
ANÁLISE DA SOROCONVERSÃO DA  
VACINA DUPLA TIPO ADULTO**

**Tese de Doutorado Apresentada como Requisito  
Parcial para a Obtenção do Grau de Doutor em  
Medicina.**

**Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical.  
Faculdade de Medicina da UFMG.**

**Orientador: Prof. Dr. Ênio Roberto Pietra Pedroso.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2002**

M827a Moraes, Edgar Nunes de  
Avaliação da imunidade antitetânica em idosos de asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte: nível de proteção atual e análise da soroconversão da vacina dupla tipo adulto/ Edgar Nunes de Moraes. Belo Horizonte, 2002.  
103p.  
Tese.(Doutorado). Medicina Tropical. Faculdade de Medicina da UFMG.  
1.Tétano/prevenção e controle 2. Toxóide tetânico  
3. Programas de vacinação/tendências 4. Avaliação de ações de saúde pública (processo e resultado) 5. Asilos para idosos  
I.Título

NLM: WC 370  
CDU: 616.981.551 – 053.9

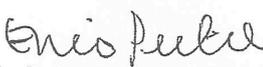


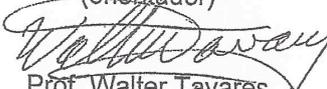
FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 248.9641 FAX: (31) 248.9939

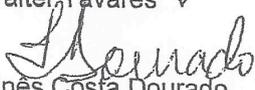


## DECLARAÇÃO

A comissão examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Ênio Roberto Pietra Pedroso, Walter Tavares, Maria Inês Costa Dourado, Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa, Renato Camargo Couto e Jorge Alexandre Silvestre, aprovou a defesa da tese intitulada: **“AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE ANTITETÂNICA EM IDOSOS DE ASILOS E GRUPOS DE CONVIVÊNCIA DE BELO HORIZONTE: NÍVEL DE PROTEÇÃO ATUAL E ANÁLISE DE SORO-CONVERSÃO DA VACINA DUPLA TIPO ADULTO”** apresentada pelo mestrando **EDGAR NUNES DE MORAES** para obtenção do título de doutor em Medicina Tropical pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 19 de dezembro de 2002.

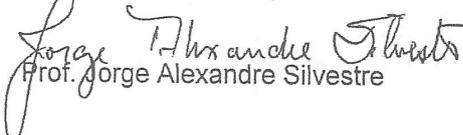
  
Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso  
(orientador)

  
Prof. Walter Tavares

  
Profa. Maria Inês Costa Dourado

  
Profa. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa

  
Prof. Renato Camargo Couto

  
Prof. Jorge Alexandre Silvestre



**À Flávia,  
pelo apoio, carinho e paciência em todos os momentos.**

**Aos meus filhos tão amados, Rachel e David.**

**Aos meus pais, Moraes e Enóe, pela dedicação e amor que sempre  
demonstraram aos seus filhos.**

**Às acadêmicas Mariana e Izabel, pelo interesse em participar deste  
desafio.**

**Às colhedoras Pedrelina e Marta, pelo profissionalismo e dedicação à  
arte da coleta.**

**Aos colegas do Instituto Butantan.**

**À professora Arminda e sua equipe, pela disponibilidade e interesse  
sempre presentes.**

**Aos companheiros do NUGG, professores e alunos, pela cooperação,  
amizade e respeito mútuo.**

**Ao meu orientador Ênio, pela presença constante na minha jornada e  
pela confiança sempre demonstrada.**

**E, principalmente,**

*Aos idosos, pela oportunidade de aprender a  
valorizar a vida, a dependência e a morte.*

## **AGRADECIMENTOS**

- 1. MINISTÉRIO DA SAÚDE: PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO (PNI).**
- 2. SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS: COORDENADORIA DE DOENÇAS CONTROLÁVEIS POR IMUNIZAÇÃO.**
- 3. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELO HORIZONTE: COORDENAÇÃO TÉCNICA DE IMUNIZAÇÃO.**
- 4. DIRETORIA DE APOIO E ASSISTÊNCIA AO IDOSO: PREFEITURA DE BELO HORIZONTE.**
- 5. CONSELHO MUNICIPAL DO IDOSO DE BELO HORIZONTE.**
- 6. MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DE MINAS GERAIS - PROMOTORIA DE JUSTIÇA DE DEFESA DOS DIREITOS DAS PESSOAS PORTADORAS DE DEFICIÊNCIA E IDOSOS.**
- 7. SOCIEDADE SÃO VICENTE DE PAULA (SSVP).**
- 8. NÚCLEO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA DA UFMG.**
- 9. SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA – SEÇÃO MINAS GERAIS.**



# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**REITORA:** Professora Ana Lúcia Gazzola

**VICE-REITOR:** Professor Marcos Borato Viana

**PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

Professora Maria Sueli de Oliveira Pires

**PRÓ-REITOR DE PESQUISA:** Professor José Aurélio Garcia Begmann

**DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:**

Professor Geraldo Brasileiro Filho

**COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

Professor Francisco José Penna

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL:**

**COORDENADOR:** Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

**SUB-COORDENADOR:** Professor José Roberto Lambertucci

**COLEGIADO DO CURSO DE MEDICINA TROPICAL:**

1. Dirceu Bartolomeu Greco
2. José Roberto Lambertucci
3. Ênio Roberto Pietra Pedroso
4. Carlos Maurício Figueiredo Antunes
5. Manoel Otávio da Costa Rocha
6. Unaí Tupinambá (representante discente)

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AIH - Autorização de Internação Hospitalar**

**AJ - Altura do Joelho**

**AVD - Atividades de Vida Diária**

**CP - Circunferência da Panturrilha**

**CB - Circunferência do Braço**

**CDC - Centers for Disease Control**

**COEP - Comitê de Ética em Pesquisa**

**dT - Vacina Dupla Tipo Adulto**

**HRA - Health Risk Appraisal**

**I.C. - Intervalo de Confiança**

**IMC - Índice de Massa Corporal**

**PSE - Prega subescapular**

**SESC - Serviço Social do Comércio**

**TT - Vacina Antitetânica**

**ToBI test - Toxin Binding Inhibition Test**

**UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais**

**OMS - Organização Mundial da Saúde**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de imuno-proteção contra o tétano por sexo e por idade, na Suécia, em 1998.....	9
Tabela 2 - Tamanho das amostras para vários valores de P e d para entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, 1999.....	23
Tabela 3 - Número de idosos selecionados por regional da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999, inscritos em entidades credenciadas como asilos e grupos convivência.....	24
Tabela 4 - Número de entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência e idosos matriculados (entre parênteses) nesta instituições por regional de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	25
Tabela 5 - Distribuição de idosos por entidades credenciadas como asilos na regional Centro Sul de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	28
Tabela 6 - Discriminação de idosos selecionados para este estudo por entidades credenciadas como asilos de Belo Horizonte, Minas Gerais, 1999.....	31
Tabela 7 - Discriminação de idosos selecionados para este estudo por entidades credenciadas como grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, 1999.....	32
Tabela 8 - Distribuição dos idosos procedentes de entidades credenciadas como asilos ou grupos de convivência para avaliação da imunidade antitetânica, de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	33

Tabela 9 - Intervalo de tempo entre as doses da dT utilizado nos idosos de entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	36
Tabela 10 - Intervalo de tempo (semanas) entre as doses da dT e a coleta de sangue para análise sorológica utilizada nos idosos de entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	37
Tabela 11 - Notação utilizada na construção da tabela de vida.....	56
Tabela 12 - Descrição segundo idade, renda, sexo, escolaridade, história vacinal, grau de autonomia dos 399 idosos selecionados para a avaliação da imunidade antitetânica pertencentes a entidades credenciadas como asilos ou grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	59
Tabela 13 - Descrição segundo a idade, renda, sexo, escolaridade, história vacinal, grau de autonomia, dos 399 idosos por grupo credenciado como asilo ou grupo de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999, para avaliação da imunidade antitetânica.....	61
Tabela 14 - Valor-p da regressão logística (análise univariada) para o estudo da associação entre a soroconversão e faixa etária, sexo, escolaridade, grupo (asilos e grupos de convivência), história vacinal, grau de autonomia para avaliação da imunidade antitetânica dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	62
Tabela 15 - Distribuição da proteção antitetânica por grupo (asilo e grupo de convivência) dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	63

Tabela 16 - Distribuição da proteção antitetânica por faixa de idade dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	63
Tabela 17 – Resultado da análise multivariada para o estudo da associação entre a soroconversão e as variáveis faixa de idade e grupo para avaliação da imunidade antitetânica dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....	64
Tabela 18 - Descrição segundo a idade, renda, sexo, escolaridade, história vacinal, grau de autonomia, dos 264 idosos por grupo credenciado como asilo ou grupo de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999, para avaliação da imunidade antitetânica.....	66
Tabela 19 – Resultados do método de tabela de vida para estimar a soroconversão dos 264 idosos pertencentes aos grupos de convivência do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1999 a 2001.....	67
Tabela 20 - Taxa da soroconversão dos 264 idosos pertencentes aos grupos de convivência do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, obtida pelo método de tabela de vida, no período de 1999 a 2001.....	67
Tabela 21 – Resultados do método de tabela de vida para estimar da soroconversão dos idosos pertencentes a asilos do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1999 a 2001.....	68
Tabela 22: Taxa da soroconversão dos idosos pertencentes a asilos do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, obtida pelo método de tabela de vida, no período de 1999 a 2001.....	68
Tabela 23 - Distribuição entre soroconversão com a primeira dose de dT e grupo, em Belo Horizonte, Minas Gerais.....	69

Tabela 24 – Distribuição entre faixa de idade e grupo nos 264 idosos pertencentes a asilos e grupos de convivência do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1999 a 2001.....	69
Tabela 25 – Distribuição entre soroconversão com a primeira dose de dT e idade codificada, em Belo Horizonte, Minas Gerais.....	70
Tabela 26 - Valor-p da regressão logística (análise univariada) para o estudo da associação entre a soroconversão e idade, sexo, escolaridade, grupo, subnutrição, história vacinal, grau de autonomia e letalidade, nos 264 idosos de asilos e grupos de convivência do município de Belo Horizonte, Minas Gerais.....	71
Tabela 27 – Resultado do modelo final (escolhido) para o estudo da associação entre a soroconversão e grupo nos 264 idosos de asilos e grupos de convivência do município de Belo Horizonte, Minas Gerais.....	71

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1 - Comparação dos coeficientes de mortalidade por tétano, Brasil, nos anos 1980 a 1991.....13
- Figura 2 - Regionais do município de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....26

## **LISTA DE QUADROS**

- Quadro 1- Entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência selecionado (primeira e segunda opção) para participação neste estudo, de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.....30
- Quadro 2 - Lotes e validade das vacinas dupla tipo adulto utilizadas nos anos de 1999, 2000 e 2001, nos 264 idosos selecionados para o estudo longitudinal em Belo Horizonte, Minas Gerais.....35
- Quadro 3 - Classificação do grau de dependência nas atividades de vida diária básicas (auto-cuidado), segundo Katz (1963).....45
- Quadro 4 - Níveis séricos de anticorpos utilizados para categorização do grau de proteção contra o tétano.....54

## RESUMO

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a prevalência de proteção e da soro-conversão da vacina dupla tipo adulto (dT) contra o tétano em idosos de asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte. Avaliou, também, a fidedignidade da história vacinal, a taxa de soroconversão, os fatores associados a níveis séricos protetores de anticorpos antitetânicos e o número de doses da vacina capaz de promover a proteção de idosos de asilos e de grupos de convivência de Belo Horizonte. Este estudo iniciou-se em 1999, após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Realizou-se um plano amostral para garantir a representatividade dos idosos, categorizados em dois grupos distintos: instituições de longa permanência (172) e grupos de convivência (227), totalizando 399 idosos. O esquema vacinal utilizado consistiu em três doses de dT, com intervalos de 37 a 77 dias entre a primeira e a segunda doses e intervalos de seis a 15 meses entre a segunda e terceira doses. Os anticorpos antitoxina foram determinados pelo *ToBI test* e títulos de anticorpos anti-tétano  $\leq 0,1$  IU/mL foram considerados não-protetores. O período de seguimento foi de 24 meses. O modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar a associação entre a soroconversão e as demais variáveis consideradas (sexo, idade, escolaridade, grupo, desnutrição, história vacinal, grau de fragilidade e letalidade). A estimativa dos percentuais de soroconversão para cada dose e a escolha do número de doses foram possíveis mediante a aplicação do método de tabela de vida. Consideraram-se como significante os resultados com valor-p  $\leq 0,05$ . A presença de proteção contra o tétano foi observada em 114 (28,6%), dentre os 399 idosos. A probabilidade dos idosos não estarem protegidos contra o tétano no início do estudo foi de 71,4% (I.C. 68,3% a 82,8%). A análise de regressão logística mostrou associação significativa entre ausência de proteção e institucionalização. Cerca de 81,4% dos idosos institucionalizados não apresentavam proteção quando comparados com 68,9% dos idosos de grupos de convivência ( $p=0,001$ ). Todos os idosos com história vacinal recente apresentavam títulos protetores de anticorpos contra o tétano. A taxa de soroconversão para os idosos institucionalizados após a primeira, segunda e terceira doses da dT foi, respectivamente, de 57,85% (I.C. 49 a 67%), 85,25% (I.C. 78 a 92%) e 98,23% (I.C. 95 a 100%). Para os idosos de grupos de convivência, a taxa de soroconversão, após a primeira, segunda e terceira doses da dT foi, respectivamente, de 72,22% (I.C. 64 a 80%), 87,55% (I.C. 81 a 94%) e 98,38% (I.C. 96 a 100%). Não houve associação entre as variáveis avaliadas e a taxa de soroconversão. Os idosos de asilos e de grupos de convivência de Belo Horizonte representam importante grupo de risco para a infecção pelo bacilo tetânico. Não há indícios de que a proteção contra o tétano e a taxa de soroconversão estejam relacionadas às variáveis consideradas, exceto para os idosos institucionalizados, cujo risco da ausência de proteção foi significativamente maior. O estudo confirmou a eficácia da vacina dupla tipo adulto produzida pelo Instituto Butantan em idosos independentes e em idosos frágeis (dependentes e/ou maiores de 80 anos) e mostrou que três doses da dT são suficientes para se adquirir proteção sorológica segura contra o tétano. A maior susceptibilidade dos idosos ao tétano e a eficácia do esquema vacinal são argumentações irrefutáveis que devem garantir a continuidade da vacinação contra o tétano no Programa Nacional de Imunização de Idosos no Brasil.

## ABSTRACTS

The objective of this study was to evaluate the protection and serum conversion of tetanus vaccine (as dT) in the elderly from age homes and seniors centers in Belo Horizonte city, Brazil. This study also evaluated the fidelity of vaccinal history, the serum conversion rate, the factors related to the protective levels of tetanus toxin antibodies and the number of doses of tetanus toxoid needed to achieve immunity. This study began in 1999, after its approval by UFMG's Ethical Research Committee. A sample design was done to collect representative data of old people from two distinct groups: age homes (n=172) and senior centers (n=227), totaling 399 old persons. The vaccination schedule consisted in three doses of dT vaccine at intervals which varied from 37 to 77 days between the first and second doses and from six to 15 months between second and third doses. The antitoxin antibodies were determined by the ToBI test and seroprotection was defined as antibody titres equal to or greater than 0,1 UI/mL. The follow up period was 24 months. The logistic regression model was used for assessing the association between the seroconversion and the other considered variables (sex, age, education, group, malnutrition, vaccination history, degree of frailty and lethality). To estimate of seroconversion probabilities for each dose and choice of number of doses were possible by the life table method. No important factor was identified as associated with the protection against tetanus at usual significance levels ( $p \leq 0,05$ ). The protection against tetanus was observed in 114 (28,6%) of 399 elders. The probability of immunity against tetanus absence among old people at the initial time was 71,4% (CI 68,3% to 82,8%). The logistical regression analyses showed significant association between absence of protection and institutionalization. At about 81,4% of institutionalized elders were not protected against tetanus while compared with the 68,9% who belonged to senior centers ( $p=0,001$ ). All the elderly with recent vaccinal history showed protective serum antibody levels. The serum conversion rate among old people from age homes after first, second and third doses of dT was, respectively, 57,85% (CI 49%;67%), 85,25% (CI 78%;92%) and 98,23% (CI 95%;100%). For elderly people from seniors centers was, respectively, 72,22% (CI 64%;80%), 87,55 % (CI 81%;94%) and 98,38% (CI 96%;100%). The elderly people from age homes and seniors centers in Belo Horizonte represent an important group susceptible to tetanus infection. There is no evidence that seroconversion and protection against tetanus are related to the considered covariates, except for institutionalized elderly, whose absence of protection's risk was significantly greater. This study confirmed the efficacy of dT vaccine in conferring protection against tetanus even in fragile elderly (older than 80 years and completely dependent) and showed that three doses were sufficient to obtain a high level of secure protection against tetanus. The greater susceptibility of elderly to tetanus and the efficacy of the vaccinal schedule are irrefutable arguments that must guarantee the continuance of vaccination against tetanus in the National Immunization Programme in Brazil.



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIA DO TÉTANO NO MUNDO E NO BRASIL .....</b>	<b>4</b>
<b>3. IMUNOGENICIDADE DA VACINA CONTRA O TÉTANO EM IDOSOS.....</b>	<b>16</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>5. PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
<b>5.1 Estudo transversal .....</b>	<b>23</b>
<b>5.2 Estudo longitudinal.....</b>	<b>34</b>
<b>5.3 Critérios de inclusão .....</b>	<b>38</b>
<b>5.4 Critérios de exclusão.....</b>	<b>38</b>
<b>5.5 Considerações éticas .....</b>	<b>39</b>
<b>5.6 Coleta de dados .....</b>	<b>40</b>
<b>5.7 Definição das variáveis .....</b>	<b>42</b>
<b>5.8 Análise sorológica da imunidade antitetânica.....</b>	<b>51</b>
<b>5.9 Análise estatística.....</b>	<b>55</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>58</b>
<b>6.1 Estudo transversal .....</b>	<b>58</b>
<b>6.2 Estudo longitudinal.....</b>	<b>65</b>

<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>72</b>
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>82</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>83</b>
<b>9.1 Termo de consentimento para participação na pesquisa .....</b>	<b>83</b>
<b>9.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa</b>	
<b>da UFMG – COEP.....</b>	<b>86</b>
<b>9.3 Protocolo clínico-epidemiológico.....</b>	<b>87</b>
<b>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo *Clostridium tetani* ainda representa importante problema de saúde pública. A doença é grave e está associada a diversas complicações que exigem suporte clínico intensivo, sem contar o enorme sofrimento humano associado à internação prolongada (LÓPEZ *et al.*, 1975; TRUJILLO *et al.*, 1987; EDMONDSON e FLOWERS, 1979; UDWADIA *et al.*, 1987). Apresenta alta letalidade, principalmente, nas faixas etárias extremas (JOLLIET *et al.*, 1990; KNIGHT e RICHARDSON, 1992; BARRAVIERA, 1994). O alto custo do tratamento de suporte torna-se injustificável quando medidas profiláticas simples, como cuidado adequado de feridas e vacina antitetânica são, indiscutivelmente, eficazes no controle da doença (VERONESI, 1971).

O *Clostridium tetani* é ubíquo na natureza, impossibilitando a erradicação da doença. O bacilo tetânico é habitante do solo e do intestino de animais. Reproduz nesses locais e quando não encontra condições para sobreviver sob a forma vegetativa, forma esporos resistentes, capazes de permanecerem no solo por até centenas de anos. O *C. tetani* foi encontrado em 26,8% das amostras de solos recolhidos de 60 municípios do Estado do Rio de Janeiro. A contaminação do solo das áreas urbanas (40,1%) é maior do que das áreas rurais (22,8%), principalmente em praias, ruas, calçadas, jardins e quintais das residências. O risco da infecção tetânica, portanto, existe não só para indivíduos que residem ou trabalham no meio rural mas, também para habitantes dos centros urbanos (TAVARES, 1971).

O tétano é uma doença milenar. No Egito antigo, por volta da décima oitava dinastia, a relação entre ferida e espasmos violentos e fatais era bem estabelecida. Os papiros de Edwin Smith contêm a primeira descrição de um paciente com ferida penetrante no crânio seguida de trismo e rigidez de nuca (BLECK, 1991). Hipócrates descreveu a doença em suas duas formas, generalizada e localizada, e entreviu que a maioria dos pacientes com espasmos provenientes de uma ferida morreriam. O *Pai da Medicina* foi o autor do aforisma : “Tetânico que passar do quarto dia estará salvo” (VERONESI, 1991). Galeno, por sua vez, reconheceu a participação do nervo na função motora ao demonstrar que cortando-se a inervação do membro acometido pelo tétano, promovia a interrupção dos espasmos. No século XVIII, os espasmos generalizados do tétano eram freqüentemente confundidos com convulsões da epilepsia.

O uso do curare para controle da hipertonicidade e dos espasmos foi sugerido por Benjamin Brodie (1811) e por Claude Bernard (1850). A conseqüente paralisia respiratória, entretanto, só permiti o rotineiro dessas drogas após um século, quando se tornou possível realizar a ventilação artificial prolongada (BLECK, 1991).

Em 1888, Sir William Gowers detalhou a doença da seguinte forma: “Tétano é doença do sistema nervoso caracterizada por espasmos tônicos persistentes, com violentas exacerbações agudas. O espasmo quase sempre inicia-se nos músculos do pescoço e mandíbula, causando trismo, envolvendo os músculos do tronco mais do que os dos membros. Tem início agudo e a maioria dos pacientes evolui para o óbito.”

Mas, foi Nicolaier quem, em 1884, isolou o *Clostridium tetani* do solo pela primeira vez e descreveu sua forma bacilar e o denominou bacilo de Nicolaier. E em 1890, Behring e Kitasato produziram o toxóide tetânico para imunização ativa. Sua utilização durante a II Guerra Mundial conseguiu, praticamente, eliminar o tétano dos exércitos aliados. Estava, pois, criada a vacina antitetânica. Foi, certamente, a contribuição mais relevante, que possibilitou a erradicação, quase que completa, da doença (BLECK, 1995; TAVARES, 1982). É altamente eficaz, duradoura, barata, facilmente exeqüível e com efeitos colaterais mínimos.

A vacinação antitetânica, diferentemente de outras doenças infecto-contagiosas como a difteria e a poliomielite, não confere proteção indireta para outros indivíduos, exceto na transmissão placentária de anticorpos para o feto. A imunização antitetânica individual, portanto, constitui-se na única forma eficaz de proteção contra o tétano.

A ocorrência do tétano neonatal está diretamente associada às más condições de vida e à falência dos sistema de saúde local. Nos países desenvolvidos, portanto, o tétano tornou-se doença do idoso. No Brasil, não existem estudos avaliando a prevalência da imunidade antitetânica neste importante grupo de risco, tampouco a imunogenicidade da vacina dupla tipo adulto.

## 2. EPIDEMIOLOGIA DO TÉTANO NO MUNDO E NO BRASIL

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 1990 foram notificados mais de 100.000 casos de tétano no mundo, a maioria deles em países subdesenvolvidos. Em 1981, a taxa de mortalidade anual por tétano foi de 28 casos por 100.000 habitantes na África, 15 casos por 100.000 habitantes na Ásia, 0,5 casos por 100.000 habitantes na Europa e menos de 0,1 casos por 100.000 habitantes na América do Norte. A letalidade dessa doença varia entre 20% a 50% dos casos, dependendo da região e da faixa etária envolvida. Nos países subdesenvolvidos, cerca de metade das mortes associadas ao tétano ocorre em recém-nascidos. Tais mortes poderão ser facilmente evitadas por um programa de imunização durante o pré-natal (SANFORD, 1995).

Com efeito, em países desenvolvidos como, por exemplo, nos Estados Unidos, desde 1986, a incidência global do tétano vem declinando progressivamente, estabilizando-se em 0,02 a 0,04 casos por 100.000 habitantes, acometendo, predominantemente, a população idosa (RICHARDSON e KNIGHT, 1991). A frequência de notificação ao *Centers for Disease Control (CDC)*, entretanto, foi estimada em somente 22% a 46% dos casos. Assim, o número total de casos de tétano nos EUA deve ser duas a quatro vezes maior do que o calculado pelos CDC (GERGEN *et al.*, 1995). Segundo Sanford (1995), 59% dos casos de tétano e 75% das mortes atribuídas a ele ocorrem em pacientes com 60 anos ou mais. Richardson e Knight (1991) estimam que 70% dos casos de tétano nos EUA ocorrem em pacientes acima de 50 anos de idade. Desde 1900, enquanto o número de fatalidades declina em todos os grupos etários, a queda na taxa de mortalidade causada por essa doença é bem mais expressiva no grupo etário abaixo de 50 anos - 20 a 30% dos casos - mas aumenta com a idade, atingindo 52% dos

pacientes acima de 60 anos. Entre 1991 e 1994, foram notificados 201 casos de tétano aos CDC, com franco predomínio nos idosos. Menos de 5% dos casos ocorreram na população com idade inferior a 20 anos. O risco de os indivíduos com 80 anos de idade ou mais contraírem o tétano foi dez vezes superior ao daqueles com 20-29 anos (IZURIETA *et al.*, 1997).

A propósito, cabe assinalar que em Delaware, nos EUA, somente 24% dos pacientes acreditavam estar adequadamente imunizados contra o tétano (PAI *et al.*, 1986). Scher *et al.* (1985), entrevistando 540 pacientes residentes a oeste da Virgínia, encontraram 65 pessoas (12%) que não tinham história de imunização anterior contra o tétano, e 89 (16,5%) não foram convenientemente imunizadas ou estavam incertas com relação ao seu estado imune. Dos 65 pacientes não imunizados, 54 (83%) tinham 50 anos ou mais.

Em Los Angeles, Califórnia, EUA, Weiss *et al.* (1983) observaram a presença de níveis séricos adequados de anticorpos protetores contra o tétano em 54% das pessoas que freqüentavam um centro de idosos cuja idade média era 69 anos. Esses mesmos níveis de anticorpos foram observados somente em 29% dos idosos institucionalizados, cuja média de idade era 82 anos. Ainda na Califórnia, somente 63% dos adultos residentes na cidade de Minnesota tinham níveis adequados de antitoxina antitetânica e a proporção de adultos imunizados diminuía com a idade; somente 41% dos homens e 29% das mulheres acima de 60 anos estavam imunes contra o tétano (CROSSLEY *et al.*, 1983).

Ainda nos Estados Unidos, Gergen *et al.*, em 1995, observaram títulos protetores de anticorpos antitênicos em somente 27,8% da população com 70 anos ou mais, especialmente nas mulheres idosas, que constituíam o principal grupo de risco de acometimento dessa doença e dela morrer. McQuillan *et al.*, em 2002, confirmaram esses dados mostrando que 72,3% dos norte-americanos maiores de seis anos apresentavam títulos protetores contra o tétano, variando de 91% na faixa etária entre seis e 11 anos a 31% na faixa etária superior a 70 anos ou mais.

Na década anterior, porém, Crossley *et al.* (1979) e Weiss *et al.* (1983) tinham observado ausência de títulos protetores de anticorpos na maioria da população idosa. Tal fato mostra o descaso das autoridades na prevenção do tétano no idoso.

Merece destaque, também, o trabalho de Musich *et al.* (2001). Avaliaram a adesão de 59.670 aposentados da *General Motors*, com 65 anos ou mais, às estratégias preventivas contidas na HRA (Health Risk Appraisal), as quais podem ser assim especificadas: imunização contra influenza no último ano, imunização contra o tétano nos últimos dez anos, medida da pressão arterial há menos de dois anos, medida periódica do colesterol total e fracionado, *screening* regular de câncer de cólon, mama, cervical e prostático. A adesão observada foi inclusive superior àquela esperada pelo programa *Healthy People 2000* da Agência Nacional de Saúde do EUA. A única exceção constatada foi a presença de imunização adequada contra o tétano, relatada em somente 27% dos idosos avaliados.

No Reino Unido observou-se semelhante transição demográfica do tétano para as faixas etárias mais velhas, nas quais a letalidade é bem elevada (MURPHY *et al.*, 1995). Foram notificados cerca de 30 a 50 casos dessa doença por ano. A presença de níveis séricos de anticorpos protetores antitetânicos, avaliado em inquérito sorológico de 250 pacientes, estava presente em 20% dos idosos de hospital-dia e em 45% dos idosos institucionalizados. Com relação aos jovens, 80% apresentavam níveis de anticorpos protetores. Jolliet *et al.* (1990) estimou que quase 60% dos casos de tétano ocorriam nos idosos, com taxa de mortalidade superior a 50%, enquanto nas demais idades a mortalidade era de 10% a 20%, excetuando-se os recém-nascidos. Já Maple *et al.*, em 2001, encontraram níveis séricos protetores contra o tétano em 80% dos casos avaliados, com idade entre quatro e 39 anos. Houve declínio, entretanto, para 70% nos pacientes entre 40-49 anos e 53% nos pacientes com mais de 60 anos. Stark *et al.*, em Berlim, no ano de 1999, observaram comportamento sorológico semelhante e concluíram que a proteção contra o tétano tende a cair com o envelhecimento.

Cilla *et al.*, em 1994, conduziram investigação sorológica em 324 pacientes acima de 49 anos, em Guipúzcoa, para detecção de anticorpos antitetânico. Encontraram níveis protetores em 12,3% dos casos, e somente 7,7% em indivíduos com 70 anos ou mais, principalmente mulheres.

Na África, Kurtzhal *et al.* (1997) observaram significativa redução do nível de proteção sorológica contra o tétano na população mais idosa.

Valentino e Rapisarda, em 2001, avaliaram 32 casos de tétano na Itália central (Marches), entre 1996 e 1999. A média de idade das pessoas era de 74,7 anos; apenas três casos com idade inferior a 65 anos (<10%). Nenhum paciente possuía vacinação antitetânica em dia. Além disso, somente dois pacientes tinham recebido o esquema básico, com três doses, há mais de 20 anos. O custo do tratamento desses pacientes foi de US\$ 1,5 milhão, suficiente para imunizar o dobro da população da região. Nessa mesma região, Prospero *et al.* (1998) observaram que a incidência de tétano nos pacientes com 65 anos ou mais foi dez vezes superior à observada nos jovens, no período de 1992 a 1995.

Na Austrália, em 1996, Heath *et al.* avaliaram a cobertura vacinal antitetânica na população com 50 anos ou mais. Cerca de 52% da população apresentava níveis protetores de antitoxina tetânica. Verificaram, porém, declínio significativo da proteção, de 57% entre 50 a 59 anos, para 43% entre 80 a 89 anos.

Por sua vez, Böttinger *et al.*, em 1998, na Suécia, observaram relação inversa entre níveis séricos de anticorpos contra o tétano e idade. Nos idosos a proteção foi inferior a 50%, particularmente nas mulheres (TAB. 1).

TABELA 1  
Prevalência de imuno-proteção contra o tétano por sexo e  
por idade, na Suécia, em 1998.

Ano de nascimento	%proteção imune		Valor-p
	Mulheres	Homens	
1966-1972.....	98,6	98,6	NS
1956-1965.....	88,3	95,4	0,006
1946-1955.....	53,5	89,9	< 0,001
1931-1945.....	44,3	83,2	< 0,001
≤ 1930.....	30,3	50,1	< 0,001
Todos.....	55,4	80,1	< 0,001

Na Suíça, em 2001, Bovier *et al.* mostraram que 84% da população estudada entre 16 a 34 anos tinha história de vacinação antitetânica completa, ao contrário da população com 65 anos ou mais, cuja história vacinal estava presente em 42% dos casos. A propósito, a cobertura vacinal contra influenza e pneumonia aumenta com a idade, ocorrendo o inverso com o tétano. Grande parte dos idosos nunca havia recebido recomendações pelos seus médicos quanto à importância da vacinação antitetânica. McQuillan *et al.*, 2002, observaram que pessoas que tinham acesso mais freqüente a médicos e aos serviços de saúde em geral apresentavam menor probabilidade de proteção contra o tétano.

Ainda na Europa, Peetermans e Schepens, em 1996, avaliaram todos os pacientes com tétano internados no University Hospital Leuven, na Bélgica, no período de 1983 a 1993. Foram pesquisados 27 casos, com idade média de 68,5 anos. Todos apresentavam a forma generalizada de tétano e a duração da internação no centro de tratamento intensivo foi de 25,7 dias. A recuperação e

a reabilitação dos pacientes exigiu mais 17,5 dias de internação em enfermaria.

Já no Brasil, contexto de investigação deste estudo, os dados epidemiológicos da distribuição etária do tétano são escassos. O maior destaque se refere ao tétano neonatal. A taxa de mortalidade por tétano estimada para o ano de 1973 foi de 13 por 100.000 habitantes (VERONESI, 1971). Segundo Barraviera (1994), as taxas de mortalidade variaram de 4,09 na região Centro Oeste a 0,03 na região Sudeste por 100.000 habitantes. A incidência da doença caiu de 2,8 para 1,8 casos por 100.000 habitantes/ano, entre 1976 a 1986.

Todavia alguns trabalhos têm sido desenvolvidos nessa área em todo o Brasil. Barone (1976), por exemplo, analisou 461 casos de tétano não-umbilical, entre janeiro de 1970 a junho de 1975, internados na Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Com relação à idade dos pacientes, houve nítido deslocamento de grupos etários mais novos para grupos mais velhos. Ocorreu aumento proporcional da incidência de tétano em pacientes acima de 50 anos: 20% em contraposição a 13% no período de 1961 a 1969. Essa tendência relaciona-se à vacinação compulsória da maior parte da população mais jovem, passando a doença a incidir, predominantemente, em indivíduos que não alcançaram as campanhas de vacinação.

Meneghel (1988), por seu turno, investigou o modelo de vigilância epidemiológica do tétano, numa série histórica de dez anos, no Rio Grande do Sul. Foram notificados 2.346 casos ao Serviço de Vigilância Epidemiológica no período de 1975-1984. O coeficiente de incidência dessa doença foi de 2,9 casos por 100.000 habitantes. A taxa de mortalidade, obtida pelo sistema paralelo de declaração de óbitos, representou média de 199 óbitos por ano (1,3 óbitos por 100.000 habitantes). A distribuição de casos por idade mostrou incidência maior da doença nos grupos extremos - menores de um ano e idosos.

Cedraz (1987) realizou estudo descritivo sobre tétano na cidade de Salvador, em 1985, com base nos dados notificados ao Centro de Informação de Saúde do Estado da Bahia. A taxa anual de incidência dele foi de 5,32 por 100.000 habitantes. A letalidade global foi de 34,8%. O grupo etário que apresentou maior proporção de óbitos devido ao tétano em relação à cura foi de 50 anos e mais, com letalidade de 57,1%.

Já em São Paulo, em 1987, Brito *et al.* (1988) registraram 2.283 casos de tétano para coeficiente de 1,6 casos por 100.000 habitantes e observaram modificação no perfil epidemiológico da doença, com significativa redução de casos em faixas etárias de zero a cinco anos e aumento de casos em adultos e idosos. Aliás, em São Paulo, o tétano é de notificação compulsória desde 1978. A sua incidência vem declinando de 10,4 por 100.000 habitantes, em 1960 para 0,6 casos/100.000 habitantes, a partir de 1981 (MORAES, 1983; BRITO *et al.*, 1988). Também Litvoc *et al.* (1991) investigaram os casos de tétano notificados à Secretaria de Saúde de São Paulo, em 1989 e verificaram a incidência global da doença de 0,41 por 100.000 habitantes e a taxa de letalidade de 44,36%. Na faixa etária entre 60 e 69 anos, entretanto, o

coeficiente de incidência foi de 1,46 casos por 100.000 habitantes. Foi superado somente pela faixa etária de 70 anos ou mais, que apresentou incidência de 2,78 casos por 100.000 habitantes. Dentre os 133 casos notificados, 45 pacientes tinham 60 anos ou mais. Não ocorreram casos em pessoas com menos de cinco anos de idade. Assim sendo, os autores destacam os idosos como pertencentes ao grupo de maior risco de contrair a doença. Recomendam a ampliação da cobertura vacinal para esta faixa etária.

Em 1990, Ferrato *et al.* avaliaram a titulação de antitoxina tetânica em soros humanos de 674 doadores de sangue entre 18 e 58 anos, residentes em São Paulo. A porcentagem de indivíduos protegidos foi inversamente proporcional à idade: cerca de 50% do grupo mais jovem (homens de 18 a 35 anos e mulheres de 18 a 23 anos) apresentavam títulos seguramente protetores de anticorpos, comparativamente a 10% do grupo de mais de 42 anos.

Já Moraes e Pedroso (2000), analisaram, nos anos de 1979 a 1991, a evolução histórica do coeficiente de mortalidade por tétano, no Brasil (FIGURA 1). Todas as faixas etárias apresentaram redução significativa do coeficiente de mortalidade (1,2 para 0,4 óbitos por 100.000 habitantes), particularmente, os neonatos (22,78 para 5,32 casos por 100.000 habitantes, respectivamente). Os idosos representaram a única faixa etária em que houve manutenção do coeficiente de mortalidade: permaneceu em 1,83 e 1,63 óbitos por 100.000 habitantes, respectivamente. Em 1979, os neonatos representavam cerca de 46% do total de óbitos por tétano e os idosos representavam menos de 10%. Em 1992, houve inversão dessa relação. Os idosos passaram a representar 31% dos óbitos e os neonatos 19%.

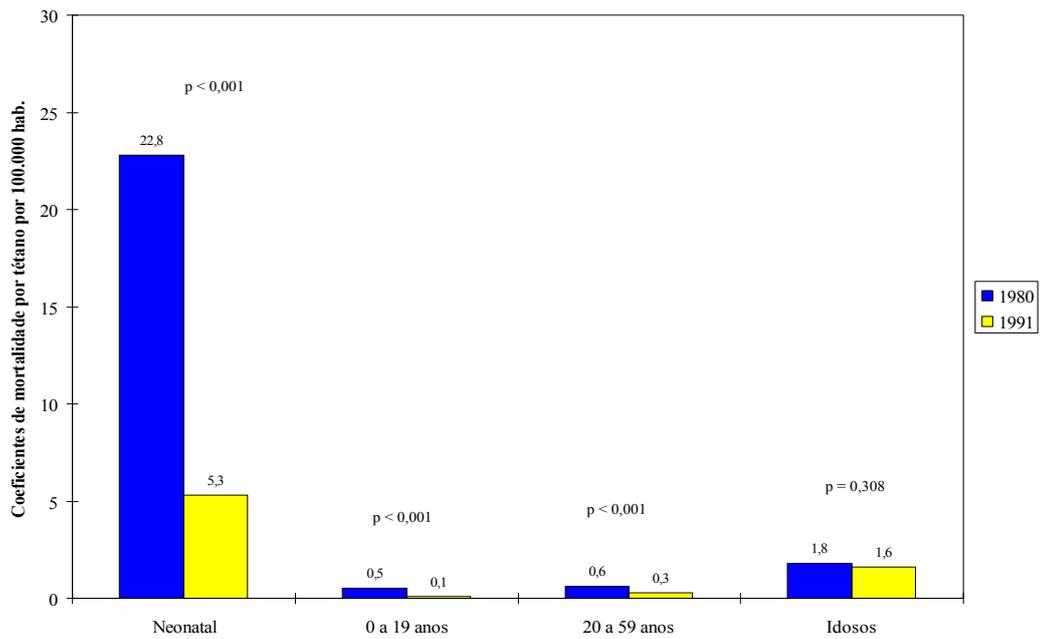


Figura 1 - Comparação dos coeficientes de mortalidade por tétano, Brasil, nos anos 1980 a 1991.

Segundo Moraes e Pedroso (1997), em Minas Gerais, os maiores coeficientes de incidência do tétano, baseados nas autorizações de internação hospitalar (AIHs), foram encontrados nas crianças com menos de 1 ano de idade (3,03 casos por 100.000 habitantes) e nos idosos (2,6 casos por 100.000 habitantes). Em 1996, 50% dos casos de tétano ocorreram em pacientes acima de 60 anos. A região do Triângulo apresentou não só o maior coeficiente de incidência da doença em idosos como também de mortalidade de idosos causada por ele (5,85 e 4,19 por 100.000 habitantes, respectivamente). Não foram registrados casos na população menor de 19 anos. Por ser região desenvolvida, com o segundo maior PIB do Estado, o Triângulo apresentou comportamento epidemiológico semelhante ao observado nos países desenvolvidos, onde o tétano deslocou-se para as faixas etárias mais velhas.

Vale lembrar, aqui, que no Brasil não existem inquéritos soropidemiológicos avaliando a imunidade contra o tétano na população idosa, particularmente nas instituições de longa permanência.

Posto isso, o deslocamento do tétano para faixa etárias mais velhas, observado nos países desenvolvidos e no Brasil (AMATO NETO, 1995), deve-se, em grande parte, à queda linear, com o avançar da idade, dos níveis séricos de anticorpos protetores contra o tétano, à imunossenescência provavelmente provocando prejuízo da atividade dos linfócitos T auxiliares (KISHIMOTO *et al.*, 1980), e à negligência na aplicação de doses de reforço da vacina antitetânica (WEISS *et al.*, 1983; HEATH *et al.*, 1996).

Em última análise, a relação custo-benefício-risco da vacinação antitetânica é plenamente vantajosa (BALESTRA e LITTENBERG, 1994; CAMERON *et al.*, 1996). O idoso ainda é negligenciado na indicação da imunização, particularmente os que estão institucionalizados e dependentes (ADAMS, 1986). Esse grupo é mais fragilizado e apresenta maior risco de feridas cutâneas, que podem funcionar como porta de entrada para o bacilo tetânico. A letalidade por tétano nessa faixa etária é elevada, semelhantemente ao observado no tétano neonatal (NOLLA-SALAS, GARCÉS-BRUCÉS, 1993; KNIGHT, RICHARDSON, 1992; HARDING-GOLDSON, HANNA 1995).

São notificados anualmente no Brasil, cerca de 600 casos de tétano acidental, segundo a FUNASA-CENEPI. O custo necessário para o tratamento destes pacientes é significativo. A duração média da internação varia de 23 dias até 107 dias, conforme a casuística examinada. Segundo Balestra, Littenberg (1994), o gasto com a internação de dois pacientes

tetânicos é suficiente para financiar cerca de 90.000 doses da vacina antitetânica. Portanto, no Brasil, o custo anual do tratamento dos casos de tétano acidental seria suficiente para a compra de 45 milhões de doses da vacina antitetânica. Fica fácil perceber a gravidade do problema e a necessidade inadiável de investimentos governamentais no controle desta doença.

### 3. IMUNOGENICIDADE DA VACINA CONTRA O TÉTANO EM IDOSOS

A imunogenicidade da vacina contra o tétano em idosos não está completamente definida. Os resultados dos estudos que avaliam o impacto da idade na resposta imune à vacina antitetânica não são consistentes (DIETZ *et al.*, 1997). Alguns autores têm documentado que essa resposta é satisfatória entre os idosos (FINGER 1975; RUBEN *et al.*, 1978; SALOMONOVA e VISEK, 1981; ALAGAPPAN *et al.*, 1997 e 1998; CARSON *et al.*, 1998; SHOHAT *et al.*, 2000; BJÖRKHOLM *et al.*, 2000; BAYAS *et al.*, 2002) enquanto outros mostram resposta imune mais lenta e menos vigorosa do que é observado em adultos jovens (KISHIMOTO *et al.*, 1980; MASAR *et al.*, 1989; DIETZ *et al.*, 1997; SCHATZ *et al.*, 1998). Nesse sentido, serão discutidos, primeiramente, os trabalhos que demonstraram resposta insatisfatória à vacina.

Kishimoto *et al.*, em 1980, avaliaram o impacto da idade após a administração de duas doses da vacina antitetânica. Comparou pessoas entre 65 a 84 anos e 25 a 34 anos. O nível sérico de anticorpos totais e da fração IgG foi significativamente menor no grupo mais velho ( $p < 0,02$ ). Além disso, a queda do nível sérico de anticorpos durante o ano seguinte à imunização foi mais acentuada neste grupo, e a resposta ao reforço foi também menos intensa.

Masar *et al.*, em 1989, também sugeriram que a idade compromete a resposta vacinal à toxina tetânica. Doses de reforço foram administradas em dois grupos de pacientes que haviam sido vacinados há pelo menos dez anos: o grupo I com pessoas entre 40 a 57 anos e grupo II, contendo indivíduos com

60 anos ou mais. A produção de anticorpos foi mais lenta entre os idosos e, sete dias após a imunização, somente 11% deles estavam soro-convertido, comparados com 86% de soroconversão entre os mais jovens. Os autores concluíram que o envelhecimento pode interferir na imunogenicidade do toxóide tetânico. A produção de anticorpos parece ser mais lenta e menos vigorosa em idosos.

Schat *et al.*, em 1998, avaliaram a influência da idade na preservação da imunidade celular, em 461 pacientes entre dois a 73 anos. Em geral, 81% apresentou resposta imune celular positiva, definida pela presença de proliferação celular adequada, como índice de memória imunológica, à toxina tetânica. A frequência da resposta positiva variou significativamente com a idade, declinando para menos de 30% nos pacientes com 60 anos ou mais ( $p > 0,0001$ ), semelhante ao comportamento observado com o nível sérico de anticorpos antitetânicos.

Finger *et al.*, em 1975, observaram que um terço dos idosos entre 60 e 98 anos desenvolveram títulos protetores de anticorpos após a segunda dose da vacina antitetânica. A terceira dose, entretanto, exerceu significativo efeito de reforço, aumentando a proteção para mais de 80% dos casos.

Ruben *et al.*, em 1978, avaliaram a resposta sorológica de 69 idosos com média de idade de 80 anos, após duas doses da vacina antitetânica. Os níveis protetores de anticorpos estavam presentes em 26% das pessoas investigadas, antes da aplicação da vacina, elevando-se para 42% após a primeira dose. Após a segunda dose, todos os idosos apresentaram títulos protetores de anticorpos contra o tétano. Após quatro anos da vacinação foram reavaliados 14 pacientes (cinco homens e nove mulheres), com média de

idade de 78 anos. Cerca de 30% dos idosos protegidos anteriormente com duas doses da dT tornaram-se susceptíveis à doença, com níveis de anticorpos considerados não-protetores. Concluíram que o declínio dos títulos de anticorpos após quatro anos sugere que duas doses da dT não são suficientes para imunoproteção de longo prazo, e uma terceira dose era provavelmente necessária (RUBEN *et al*, 1983).

Em 1981, Salomonova e Vizek avaliaram a soroconversão em pacientes entre 40 e 93 anos, após duas doses da vacina antitetânica, com intervalo de 40 dias, seguida por dose de reforço após um ano. Todos eles apresentaram títulos de anticorpos protetores, não sendo detectadas diferenças entre pacientes com 40 a 60 anos e os com 81 a 96 anos de idade. Após oito anos de seguimento dos casos, entretanto, o título de anticorpos protetores foi significativamente menor no grupo mais velho - somente 50 a 83% dos pacientes ainda apresentavam títulos protetores.

Alagappan *et al.*, em 1997, observaram taxa de seroconversão de 86% após uma dose da vacina antitetânica. Não houve associação com idade ( $p=0,34$ ), sexo ( $p=0,87$ ), história de serviço militar ( $p=0,42$ ) e presença de doenças ou imunossupressão ( $p=0,08$ ). Após um ano de seguimento, 82% dos idosos mantinham títulos protetores (ALAGAPPAN *et al*, 1998).

Já Carson *et al.* (2000) compararam a função imune entre 29 idosos hígidos de 75 a 103 anos e idade média de 80 anos e 21 jovens de 25 a 35 anos e idade média de 29 anos. Avaliaram a resposta humoral às vacinas dupla tipo adulto e antipneumocócica, *in vivo* e não observaram nenhuma diferença entre os grupos. Concluíram que o envelhecimento saudável não

compromete a função imunológica de forma significativa, preservando a resposta às vacinas.

Shohat *et al.* (2000), por sua vez, avaliaram a resposta vacinal de 115 idosos residentes em instituição de longa permanência em Tel-Aviv, Israel, após a administração de uma dose da vacina antitetânica. Observaram que 41,7% dos idosos não apresentavam títulos de anticorpos protetores contra o tétano ( $< 0,1$  UI/ml). As variáveis idade, sexo, serviço militar, presença de diabetes *mellitus*, cardiopatia, hipertensão e câncer não foram determinantes da presença de proteção inicial contra o tétano, nem tampouco com a taxa de seroconversão após a aplicação da vacina antitetânica. A taxa de seroconversão foi de 73,9% , entre os idosos não protegidos previamente.

Björkholm *et al.* (2000) mostraram que idosos com idade média 76 anos apresentavam boa resposta sorológica mesmo com baixas doses do toxóide tetânico (1,9 Lf). O grau de seroconversão foi equivalente ao observado com doses do toxóide tetânico de 3,75 Lf. A boa resposta do idoso à vacina confirmou a hipótese de que a baixa proteção observada nessa faixa etária deve-se, provavelmente, a sua não aderência ao esquema vacinal proposto.

Por fim, Bayas *et al.* (2001) compararam a resposta vacinal à dT de 201 jovens (grupo I), de 18 a 30 anos (idade média: 24,3 anos), presumivelmente vacinados contra tétano e difteria, com a de 147 pacientes hígidos com idade igual ou superior a 45 anos (45 a 79 anos; média: 55,4 anos), presumivelmente não-vacinados (grupo II). Verificaram nesse estudo níveis séricos de anticorpos protetores contra o tétano em 90,5 % e 30,6% dos grupos I e II, respectivamente. Após uma dose de dT, 99,5% e 81,7 % dos

pacientes apresentaram soroconversão nos grupos I e II, respectivamente. A taxa de soroconversão no grupo II foi de 83,9% e 99,02%, após a segunda e terceira doses da dT, respectivamente. No final do estudo, ambos os grupos apresentaram taxas similares de soroconversão (99,5% no grupo I vs. 99% no grupo II). O grupo II, entretanto, necessitou de três doses da dT para atingir níveis de soroconversão equivalentes ao grupo I. Não houve diferenças significativas entre os sexos. O risco de reações adversas à vacina era maior nos mais jovens confirmando a influência dos níveis séricos de anticorpos e a história vacinal prévia como determinantes de maior risco de reações adversas. Não foi observada, entretanto, nenhuma reação adversa considerada grave, predominando as reações locais. Defenderam a aplicação do esquema completo de três doses da dT para pacientes sem história vacinal prévia, para se atingirem níveis de proteção adequados. Já nos pacientes presumivelmente vacinados na infância e transcorridos dez anos da última dose, recomendaram a aplicação de uma dose da dT. O uso de doses adicionais poderia aumentar o risco de reações adversas, sem nenhuma vantagem adicional.

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

O objetivo geral deste estudo é avaliar a prevalência de proteção e da soroconversão da vacina dupla tipo adulto contra o tétano em idosos institucionalizados e de grupos de convivência do município de Belo Horizonte, no ano de 1999, através do *ToBI test*;

### **Objetivos específicos**

Pretende-se neste estudo:

- avaliar a fidedignidade da história vacinal antitetânica em idosos;
- avaliar a associação existente entre a presença de títulos protetores de anticorpos antitetânicos e idade, sexo, escolaridade, história vacinal, grupo (idosos institucionalizados e de grupos de convivência), grau de autonomia e independência funcional (índice de fragilidade), subnutrição;
- correlacionar a taxa de soroconversão da vacina dupla tipo adulto nos idosos com idade, sexo, escolaridade, história vacinal, grupo (idosos institucionalizados e de grupos de convivência), grau de autonomia e independência funcional (índice de fragilidade) e subnutrição;
- determinar o número de doses da vacina dupla tipo adulto necessárias para se obter proteção contra o tétano em idosos.

## 5. PACIENTES E MÉTODOS

Para se atingirem os objetivos propostos neste estudo foram avaliados idosos de populações fechadas, pertencentes a entidades credenciadas como *instituições de longa permanência (asilos)* e *grupos de convivência*, segundo a Diretoria de Apoio e Assistência ao Idoso da Prefeitura de Belo Horizonte, em 1999.

Para a seleção da amostra, os indivíduos incluídos em asilos e grupos de convivência foram considerados elementos de duas populações distintas. Corresponderam a 8264 idosos distribuídos em 48 asilos (1454 idosos) e 113 grupos de convivência (6810 idosos).

O estudo foi dividido em duas fases: estudo transversal e estudo longitudinal.

No estudo transversal o objetivo foi avaliar a prevalência de proteção contra o tétano em idosos institucionalizados e de grupos de convivência do município de Belo Horizonte, no ano de 1999, através do *ToBI test*.

No estudo longitudinal o objetivo foi avaliar a taxa de soroconversão à vacina dupla tipo adulto em idosos institucionalizados e de grupos de convivência do município de Belo Horizonte, no período de 1999 a 2001.

## 5.1 Estudo transversal

### Dimensionamento da amostra

O dimensionamento da amostra desta fase foi realizado a partir da expressão indicada para estudos tipo *survey* (LEMESHOW *et al.*, 1990; SIQUEIRA *et al.*, 2001):

$$n = \frac{z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)N}{d^2(N-1) + z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}$$

onde  $P$  representa a proporção de indivíduos com títulos protetores contra o tétano;  $N$  é o total de elementos da população;  $d$  é o erro esperado na estimação e  $z$  é o número percentil de onde  $1 - \alpha/2$  da distribuição normal padrão e  $\alpha$  é o nível de significância fixado.

Fixando-se a confiança em 95% ( $\alpha = 0,05$ ;  $z = 1,96$ ), os valores para diferentes  $P$  e  $d$  nos dois grupos encontram-se na TAB. 2, abaixo.

TABELA 2  
Tamanho das amostras para vários valores de  $P$  e  $d$  para entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, 1999.

P	DISTRIBUIÇÃO DOS IDOSOS			
	asilos (N = 1454)		grupos de convivência (N = 6810)	
	d= 0,03	d= 0,05	d= 0,03	d= 0,05
0,05	174	69	197	72
0,06	202	81	233	86
0,07	227	93	267	99
0,08	251	104	300	11
0,09	273	114	333	124
0,10	294	126	364	136

No Brasil, não existem estudos soroepidemiológicos em idosos. A escolha do valor de P baseou-se na prevalência de proteção sorológica observada em outros países desenvolvidos onde variou de 7,7% a 46%, dependendo do estudo e da população envolvida. No Brasil, como as campanhas de vacinação em massa tornaram-se regulares somente nos últimos trinta anos, diferentemente do observado nos países desenvolvidos, onde ocorrem desde a década de 40, optou-se por uma prevalência de proteção sorológica menor, estimada em 10% e  $d= 0,05$ . Aos valores obtidos acrescentou-se 10% para eventuais perdas (139 e 150 para asilo e centro de convivência respectivamente). Os resultados foram divididos proporcionalmente entre as regionais. A TAB.3, abaixo, apresenta o número de indivíduos selecionados por regional.

TABELA 3  
Número de idosos selecionados por regional da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999, inscritos em entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência.

REGIONAL	DISTRIBUIÇÃO DOS IDOSOS	
	asilos	grupos de convivência
Barreiro.....	15	14
Centro Sul.....	14	17
Leste.....	5	36
Nordeste.....	18	24
Noroeste.....	18	20
Norte.....	22	10
Oeste.....	18	19
Pampulha.....	21	5
Venda Nova.....	12	10
Total.....	143	155

### Definição da amostra (Plano amostral)

Para a definição da amostra, aproveitaram-se a divisão estabelecida do município de Belo Horizonte em nove regionais, conforme mostra a FIG.2, apresentada à pagina 25, e a listagem de entidades credenciadas. A TAB. 4, abaixo, mostra a divisão das instituições e o total de indivíduos (entre parênteses) por regionais.

TABELA 4  
Número de entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência e idosos matriculados, entre parênteses, nas instituições por regional de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Regional	Asilos filantrópicos	Asilos particulares	Asilos (total)	Grupos de convivência
Barreiro	2 (152)	-	2 (152)	12 (597)
Centro-sul	3 (121)	2 (23)	5 (144)	12 (767)
Leste	3 (49)	-	3 (49)	13 (1599)
Nordeste	5 (149)	1 (30)	6 (179)	22 (1066)
Noroeste	7 (185)	-	7 (185)	18 (876)
Norte	5 (227)	-	5 (227)	7 (454)
Oeste	4 (150)	2 (33)	6 (183)	19 (822)
Pampulha	4 (126)	6 (87)	10 (213)	4 (226)
Venda Nova	2 (60)	2 (62)	4 (122)	6 (403)
Total	35 (1219)	13 (235)	48 (1454)	113 (6810)



Figura 2 - Regionais do município de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999

O procedimento adotado para o dimensionamento da amostra foi o mesmo para os dois grupos (asilos e centros de convivência) e procurou-se garantir representatividade das populações, além de facilidades para a execução do trabalho.

Decidiu-se realizar amostragem em dois estágios: primeiro, amostragem estratificada proporcional e no segundo, amostragem aleatória simples. Assim, primeiramente, foram selecionado um asilo e um grupo de convivência por regional. O sorteio foi realizado pelo comando *sample* do *software* estatístico *Minitab for Windows* (versão 11.0). Em cada regional, sorteou-se um número presente no intervalo correspondente à frequência absoluta acumulada. A instituição a que pertencesse o número sorteado foi, então, selecionada. O número de elementos obtidos em cada regional foi determinado de forma proporcional (contribuição da regional ao número total de indivíduos em cada grupo). Todas as entidades foram incluídas nos cálculos do tamanho da amostra e das proporções de cada regional. Para o sorteio, entretanto, por razões de exequibilidade, excluíram-se aquelas que possuíam número de indivíduos inferior ao determinado para a regional a que pertencem. A TAB. 5, a seguir, traz um exemplo para a regional Centro Sul (asilos) dos principais valores envolvidos.

TABELA 5  
Distribuição de idosos por entidades credenciadas como asilos  
na regional Centro Sul de Belo Horizonte, Minas Gerais, em  
1999

Regional	Asilo	Frequência absoluta	
		Simplex	Acumulada
Centro-Sul	1	32	32
	2	45	77
	3	44	121
	4	20	141
	5	3	144

Na regional Centro Sul, o número de idosos a serem estudados era 14 (TAB. 3), pois foi excluído o asilo número cinco por contar com apenas três pessoas. O asilo selecionado seria o três, se o número sorteado fosse 104, já que este valor inclui-se no seu intervalo. Para o número 45, o asilo dois e assim por diante.

Esse processo foi realizado em todas as regionais separadamente para asilos e grupos de convivência. Dessa forma, ao final, foram selecionados nove asilos e nove centros de convivência. O QUADRO 1 mostra as instituições selecionadas, incluindo uma segunda opção. Quase todos os coordenadores dos asilos selecionadas mostraram-se interessados em participar do estudo, permitindo-se, então, a manutenção do planejamento inicial. Só na regional Barreiro, o coordenador da primeira instituição selecionada recusou-se a participar da pesquisa. Foi, então, selecionada a segunda opção. Na regional Oeste, optou-se por incluir ambas as opções.

Inicialmente, houve dificuldade de confirmar a aceitação do Lar Clotilde Martins (primeira opção). O Núcleo Idoso (segunda opção) mostrou-se interessado em participar do estudo e foi logo incluído. Em seguida, foi incluído o Lar Clotilde Martins. Foram, portanto, incluídos dez asilos no estudo. O número de idosos selecionados foi 172, cerca de 20% acima do planejado (pensava-se em 143 indivíduos), conforme dados constantes nas TAB. 6 e 7 a seguir.

Contudo, problemas foram enfrentados com os grupos de convivência. Os idosos matriculados reuniam-se uma ou duas vezes por semana dificultando a seleção amostral. Optou-se, portanto, pela seleção de número maior de idosos, entretanto em grupos de convivência mais ágeis nas decisões, com reuniões mais frequentes e com maior número de idosos para facilitar a realização do estudo. Assim, foi possível selecionar seis grupos de convivência, dentre eles o SESC, que apresentou maior número de idosos selecionados: 227 idosos, cerca de 30% superior ao planejado (pensava-se em 155 indivíduos).

Quanto ao segundo estágio, foi feita amostragem aleatória simples para obtenção do número de elementos determinado nas entidades selecionadas. Foi solicitada à coordenação do asilo e/ou grupo de convivência, a lista dos idosos, por ordem alfabética e numerada. Em seguida, foi feito o sorteio simples. Caso houvesse recusa do paciente ou impedimento para sua inclusão na pesquisa, o sorteio continuava até completar o número de idosos definidos para aquele asilo ou grupo de convivência.

## QUADRO 1

Entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência selecionado (primeira e segunda opção) para participação neste estudo, de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Regionais	Asilos	Grupo de Convivência
<b>Barreiro</b>	1 – Lar Cristo Rei	1 – Grupo Felicidade – CAC Miramar
	2 – Grupo Paulo Penido	2 – Grupo CAC Pq das Águas
<b>Centro Sul</b>	1 – Casa Santa Zita	1 – Grupo Santa Rita de Cassia
	2 – Asilo Afonso Pena	2 – AMA
<b>Leste</b>	1 – Lar Nossa Sra Saúde	1 – Grupo Fonte Viva SESC
	2 – Lar Santa Tereza	2 – Grupo Cantinho Alegre
<b>Nordeste</b>	1 – Cidade Ozanan	1 – Grupo Novo Horizonte AMA
	2 – Asilo Raio de Sol	2 – Mentas Brilhantes AMA
<b>Noroeste</b>	1 – Lar Santa Maria	1 – Grupo Cac Serrano
	2 – Lar Dona Paula	2 – Grupo Razão de Viver
<b>Norte</b>	1 – Recanto Boa Viagem	1 – Grupo Turminha Alegre
	2 – N Ass Caminhos para Jesus	2 – Grupo Turminha Feliz
<b>Oeste</b>	1 – Lar Clotilde Martins	1 – Grupo Fim de Tarde
	2 – Núcleo Idosos	2 – N Idosos Vila São Jorge
<b>Pampulha</b>	1 – Asilo N Sra Piedade	1 – Grupo Reviver
	2 – Asilo Padre Leopoldo	2 – Grupo Feijão Queimado
<b>Venda Nova</b>	1 – AMA Hot Clin Ger	1 – Grupo Estrela da Manhã
	2 – Casa Rep Nosso Espaço	2 – Grupo Traços União CAC

**TABELA 6**  
**Discriminação dos idosos selecionados para este estudo por entidades credenciadas como asilos de Belo Horizonte, Minas Gerais, 1999.**

Regional Asilo selecionado	DISCRIMINAÇÃO DOS IDOSOS				
	Número geral de asilos	Número geral de idosos	Número de idosos residentes	Número de idosos selecionados (Planejamento)	Número de idosos selecionados (Seleção final)
<b>BARREIRO.....</b>	2	152			
Paulo Penido.....			55	15	16
<b>CENTRO SUL.....</b>	5	144			
Casa Santa Zita.....			32	14	25
<b>LESTE.....</b>	3	49			
Lar N. Sra Saúde.....			22	5	7
<b>NORDESTE.....</b>	6	161			
Cidade Ozanan.....			93	18	18
<b>NOROESTE.....</b>	7	185			
Lar Santa Maria.....			27	18	18
<b>NORTE.....</b>	5	227			
Recanto Boa Viagem...			120	22	22
<b>OESTE.....</b>	6	183			
Núcleo Idoso.....			21	18	17
Lar Clotilde Martins....			35		15
<b>PAMPULHA.....</b>	10	213			
N. Sra. Piedade.....			45	21	22
<b>VENDA NOVA.....</b>	4	122			
AMA Hot Clin Ger.....			35	12	12
<b>TOTAL.....</b>	<b>48</b>	<b>1454</b>	<b>485</b>	<b>143</b>	<b>172</b>

**TABELA 7**  
**Discriminação dos idosos selecionados por**  
**entidades credenciadas como grupos de convivência de Belo**  
**Horizonte, Minas Gerais, 1999.**

REGIONAL Grupo de Convivência selecionado	DISCRIMINAÇÃO DOS IDOSOS				
	Número geral de grupo de convivência	Número geral de idosos	Número de idosos matriculados	Número de idosos selecionados (Planejamento)	Número de idosos selecionados (Seleção final)
<b>BARREIRO.....</b>	12	597			
Grupo Felicidade.....			81	14	16
<b>CENTRO SUL.....</b>	12	767		17	
<b>LESTE.....</b>	13	1599			
SESC .....			900	36	120
<b>NORDESTE.....</b>	22	1066			
Grupo Novo Horizonte ..			50	24	12
<b>NOROESTE.....</b>	19	876			
Grupo Razão de Viver ...			168	20	24
<b>NORTE.....</b>	7	454			
Grupo Turminha Alegre			150	10	34
<b>OESTE.....</b>	18	822		19	
<b>PAMPULHA.....</b>	4	226			
Reviver.....			100	05	21
<b>VENDA NOVA.....</b>	6	403		10	
<b>TOTAL</b>	113	6810	1449	155	227

Em conclusão, foram avaliados 399 idosos do município de Belo Horizonte, sendo que 172 residiam em asilos (43%) e 227 pertenciam a grupos de convivência (57%) (TAB. 8).

TABELA 8  
Distribuição dos idosos procedentes de entidades credenciadas como asilos ou grupos de convivência para avaliação da imunidade antitetânica, de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999

Entidades	DISTRIBUIÇÃO DOS IDOSOS		
	Número	%	Total
Asilo Filantrópico	143	36%	172 (43%)
Asilo Particular	29	7%	
Grupo de Convivência	107	27%	227 (57%)
SESC	120	30%	
Total	399	100%	

## **5.2 Estudo longitudinal**

### **Definição da amostra (Plano amostral)**

Para a definição da amostra (plano amostral), foram identificados 285 idosos com títulos de anticorpos antitetânicos considerados não-protetores. Desses, **264 idosos** foram acompanhados durante o período de março de 1999 a março de 2001 (24 meses) para avaliar a resposta sorológica às três doses da vacina dupla tipo adulto. As perdas durante o seguimento foram de 30 idosos (11,36%). Ocorreram por diversas causas como: mudança de cidade, relutância em continuar participando do estudo, fechamento de asilo, migração para outros grupos de convivência e/ou asilos, etc.

### **Aplicação da vacina**

Os idosos selecionados dos asilos e grupos de convivência receberam a vacina dupla tipo adulto, produzida pelo Instituto Butantan. A vacina (0,5 mL) foi administrada no músculo deltóide do membro superior esquerdo.

A vacina dupla (dT) - uso adulto é uma mistura de anatoxina diftérico produto acabado a granel e anatoxina tetânica, produto acabado a granel, foram diluídas em solução fisiológica tamponada pH 6,4 e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio, na concentração de até 1,25 mg  $Al^{3+}$ /dose e contendo, como conservante, o timerosal a 0,01 g%. Cada dose de 0,5 ml induz, no mínimo, a produção de 0,5 UI de antitoxinas diftéricas e 2 UI de antitoxina tetânica em cobaias.

Componentes: anatoxina tetânica produto acabado a granel; anatoxina diftérica produto acabado a granel; gel de hidróxido de alumínio e timerosal.

Concentração utilizada para cada componente:

Anatoxina tetânica: 7,5 a 10 Lf/dose individual humana

Anatoxina diftérica: 2 Lf/dose individual humana

Gel de hidróxido de alumínio - Al(OH)<sub>3</sub>: 0,5 a 0,8 mg Al<sup>3</sup>/mL

Timerosal: 0,01 g%

Solução fisiológica tamponada pH 6,4 (q.s.p.)

A vacina dupla uso adulto (dT) tem apresentação multidose, que corresponde à 10 doses de vacina. Os lotes das vacinas utilizadas foram registrados e armazenados, observando-se a validade delas, conforme especificado no QUADRO 2 a seguir.

#### QUADRO 2

Lotes e validade das vacinas dupla tipo adulto utilizadas nos anos de 1999, 2000 e 2001, nos 264 idosos selecionados para o estudo longitudinal em Belo Horizonte, Minas Gerais

Ano	Lotes	Validade
1999.....	97121936	outubro/1999
2000.....	9911176 / P	outubro/2001
	99081320	junho / 2001
	0010003 / A	outubro/2002
2001.....	9909001 / N	setembro / 2001
	0011185 / O	setembro /2002

O esquema vacinal proposto pela Organização Mundial da Saúde consiste na aplicação de três doses da vacina dupla tipo-adulto, com intervalos de quatro a oito semanas entre a primeira e segunda doses e uma terceira dose após seis a doze meses (esquema básico), naqueles idosos com história vacinal ausente, desconhecida ou antiga (ACIP-OMS, 1985).

Com efeito, o esquema vacinal utilizado neste estudo foi de três doses, com intervalo de 37 a 77 dias entre a primeira e segunda doses e intervalo de seis a 15 meses entre a segunda e terceira doses da vacina dupla tipo adulto, naqueles idosos com história vacinal ausente, desconhecida ou antiga. A TAB. 9 , a seguir, visualiza o esquema adotado. Em um asilo com 17 idosos, o intervalo entre a primeira e segunda doses da dT foi de 12 meses, dada a recusa inicial do seu coordenador em continuar participando do estudo.

TABELA 9

Intervalo de tempo entre as doses da dT utilizado nos idosos de entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

1ª e 2ª doses	2ª e 3ª doses
37 a 77 dias	6 a 15 meses

Nos idosos com história vacinal confirmada com o esquema básico foi aplicado dose de reforço, quando a última dose da vacina tinha sido administrada há mais de dez anos. Nos idosos com história de uma dose da vacina nos últimos dez anos foi completado o esquema básico, com aplicação de mais duas doses da dT. Nos casos de história vacinal completa e recente não foi aplicada nenhuma dose da dT.

Que-se assinalar, também, que todos os casos de reações adversas foram avaliados pelo pesquisador. Em caso de efeitos adversos graves, foi preenchida a FICHA DE INVESTIGAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS, padronizada pelo Ministério da Saúde.

Por fim, resta mencionar que a coleta de sangue para avaliação do nível sérico de anticorpo antitetânico iniciou-se em março de 1999, antes do início da primeira Campanha Nacional de Vacinação dos Idosos (tempo 0). A primeira coleta ocorreu entre uma a três semanas antes da administração da primeira dose da vacina dupla tipo adulto (primeira campanha de vacinação de idosos em 1999). O intervalo de tempo entre a primeira dose da vacina e a segunda coleta de sangue foi de 28 a 58 dias. E o intervalo, entre a segunda dose e a terceira coleta de sangue, foi de seis a 12 meses e entre a terceira dose e a quarta coleta de sangue foi de dois a seis meses. É o que mostra a TABELA 10, a seguir.

TABELA 10

Intervalo de tempo (semanas) entre as doses da dT e a coleta de sangue para análise sorológica utilizada nos idosos de entidades credenciadas como asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Primeira coleta e primeira dT	Primeira dT e segunda coleta	Segunda dT e terceira coleta	Terceira dT e quarta coleta
1 - 3	4 - 8	24 - 48	8-24

### **5.3 Critérios de inclusão:**

Participaram deste estudo pessoas com idade igual ou superior a sessenta anos, residentes em asilos e/ou matriculados em grupos de convivência, no município de Belo Horizonte, dispostos a participar do estudo;

### **5.4 Critérios de exclusão:**

Não puderam participar da pesquisa indivíduos com idade igual ou superior a sessenta anos que:

- eram portadores de doença terminal;
- eram infectados pelo vírus da imunodeficiência humana;
- se recusaram a participar do estudo;
- estavam ausentes no dia estabelecido para a coleta de material;
- faziam uso de drogas imunossupressoras: corticosteróides, anti-neoplásicos, antimetabólicas e alquilantes, imunossupressores (ciclosporina, azatioprina);
- faziam radioterapia.

## **5.5 Considerações éticas**

Este estudo e o termo de consentimento foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), no dia 07/04/1999, parecer n°: ETIC 049/99.

Foi utilizado o termo consentimento assinado pelo paciente ou pelo seu representante legal no caso dos idosos institucionalizados e/ou com síndrome demencial (Anexo 1).

## **5.6 Coleta de dados**

### **a) Exame clínico**

Foi utilizado um protocolo epidemiológico e funcional (Anexo 2), contendo as variáveis a serem associadas com a proteção inicial contra o tétano e com a soroconversão. O questionário foi preenchido pelo pesquisador e um profissional médico, treinado para a obtenção das informações, inclusive dos dados antropométricos. No caso de idosos com declínio cognitivo grave, incapacitados de dar informações fidedignas, os dados foram obtidos do cuidador, familiar ou não, e confirmados pela consulta ao prontuário do paciente e ao coordenador do asilo, no caso de idosos institucionalizados. Nos idosos de grupos de convivência, as informações foram obtidas diretamente do paciente.

### **b) Coleta e conservação do material**

O sangue foi coletado em dias previamente definidos no asilo ou no local de reunião do Grupo de Convivência. A coleta foi feita por técnico qualificado. Foram utilizadas agulhas múltiplas de 25 x 8, sistema vacutainer e o soro foi armazenado em recipiente à temperatura de 8° C e transportado para centrifugação em intervalo máximo de oito a doze horas.

*Técnica de coleta e separação do soro humano:*

Adotou-se, aqui, os seguintes procedimentos:

- a) o sangue coletado foi conservado em tubo de ensaio na posição inclinada e mantido nesta posição em temperatura ambiente por no mínimo 30 minutos;
- b) os tubos foram colocados na temperatura de 4° C a 8° C por no mínimo uma hora;
- c) em seguida, foi retraído o coágulo, separado o soro, que foi centrifugado a 4.000G durante 15 minutos;
- d) o soro foi extraído com pipeta, acondicionado e colocado a – 20° C e mantido nesta temperatura até ser enviado ao Instituto Butantan.

## 5.7 Definição das variáveis

### a) Idade:

Foram selecionados pacientes acima de 60 anos, categorizados em duas faixas de idade (CAMARANO, 2002): idosos e muito idosos.

- Idosos: 60 a 79 anos;
- Idosos muito idosos: 80 anos e mais

A categoria *idosos muito idosos* objetivou caracterizar o grupo de idosos mais fragilizados segundo o critério idade cronológica.

### b) Sexo

Os pacientes foram classificados em masculino e feminino.

### c) Escolaridade

Os pacientes foram distribuídos nas seguintes categorias quanto à escolaridade: analfabetos, ensino fundamental, ensino superior e ignorado.

- *Analfabetos*: pacientes que não sabiam ler ou escrever e/ou só sabiam assinar o nome;
- *Ensino fundamental*: pacientes que cursaram o ensino fundamental completo ou incompleto com um a oito anos de escolaridade;
- *Ensino superior*: pacientes que cursaram o ensino médio ou o ensino superior completo e/ou incompleto;
- *Ignorado*: pacientes sem registros da escolaridade e/ou presença de declínio cognitivo mais grave.

#### d) História vacinal antitetânica

A história vacinal contra o tétano foi avaliada considerando-se as seguintes categorias: recente, história de uma dose nos últimos dez anos e indeterminada.

*Recente:* o paciente recebeu o esquema básico de imunização contra o tétano (três doses) e reforços à cada dez anos. A história foi confirmada por documentação oficial (cartão de vacinação).

*História de uma dose de dT nos últimos 10 anos/Reforço:* o paciente referiu-se a doses de dT nos últimos dez anos ou reforço. Não havia comprovação da administração do esquema básico.

*História vacinal indeterminada:* nesta categoria foram englobados pacientes que desconheciam a história vacinal contra o tétano ou que provavelmente receberam uma dose da vacina antitetânica há mais de dez anos, mas que não apresentavam comprovação oficial. Foram, também, incluídos indivíduos que negaram a administração de qualquer dose da vacina antitetânica.

#### e) Grau de autonomia e independência funcional

O declínio funcional do idoso nas atividades de vida diária (AVD) pode ser reflexo de um conjunto de doenças. A dependência funcional representa significativa evidência indireta de fragilidade, independentemente do diagnóstico (s) de doença (s) de base. A avaliação geriátrica típica inicia-se com a revisão das Atividades Básicas de Vida Diária (AVD básicas), como o autocuidado (banhar-se, vestir-se, uso do banheiro, transferir-se ou deslocar-se, continência urinária e fecal e alimentar-se), conforme proposto por Katz (1963). Essa escala é muito simples e de fácil aplicação. As funções banhar-se, vestir-se e uso do banheiro são identificadas como funções influenciadas pela cultura e aprendizado, portanto, mais complexas. Atividades como transferência, continência e alimentar-se são funções vegetativas simples, portanto, mais difíceis de serem perdidas. Este caráter hierárquico é extremamente útil, ou seja, o declínio funcional inicia-se por tarefas mais complexas como banhar-se e progride hierarquicamente até chegar no nível de dependência completa, quando o paciente necessita de ajuda até para se alimentar. Para melhor entendimento do grau de dependência dessas funções, veja o QUADRO 3 abaixo.

**QUADRO 3**  
**Classificação do grau de dependência nas atividades de vida**  
**diária básicas (auto-cuidado), segundo Katz (1963)**

<b>FUNÇÃO</b>	<b>INDEPENDÊNCIA</b> <i>Faz sozinho, totalmente, habitualmente e corretamente atividade considerada</i>	<b>DEPENDÊNCIA</b> <i>Faz parcialmente ou não corretamente a atividade</i>
<b>BANHAR-SE</b> <i>Usa adequadamente chuveiro, sabão e/ou esponja.</i>	Independente para entrar e sair do banheiro ou necessita de assistência no banho somente para uma parte do corpo (tal como costas e pernas).	Recebe assistência no banho para mais de uma parte do corpo ou não se banha.
<b>VESTIR-SE</b> <i>Apanha a roupa do armário ou gaveta, veste-se e consegue despir-se. Excluem- se calçados.</i>	Independente para pegar a roupa e se vestir, exceto para amarrar os sapatos.	Recebe assistência para pegar as roupas ou vestir-se, ou fica parcialmente ou completamente despido.
<b>USO DO BANHEIRO</b> <i>Locomove-se até o banheiro, despe-se e limpa-se e arruma a roupa.</i>	Independente para ir ao banheiro e se limpar.	Recebe assistência para ir ao banheiro ou limpar-se, ou arrumar a roupa após a eliminação, ou para usar comadre ou urinol à noite ou não vai ao banheiro para o processo de eliminação
<b>TRANSFERIR-SE</b> <i>Locomove-se da cama para a cadeira e vice-versa.</i>	Independente para entrar ou sair do leito, sentar-se e levantar-se da cadeira.	Move-se ou sai da cama ou cadeira com assistência, ou não sai da cama.
<b>CONTINÊNCIA ESFINCTERIANA</b>	Controla a eliminação intestinal e urinária por si mesmo.	Necessita de supervisão para manter o controle urinário e intestinal; cateter é usado ou é incontinente.
<b>ALIMENTAR-SE</b> <i>Consegue apanhar a comida do prato ou equivalente e levar à boca.</i>	Alimenta-se sozinho, mas precisa de assistência para cortar a carne e passar manteiga no pão.	Recebe assistência para alimentar-se, ou é alimentado parcialmente, ou totalmente pelo uso de tubos ou fluidos intravenosos.

Após avaliação das atividades de vida diária, os pacientes foram agrupados segundo as seguintes categorias:

- *Independente*: realiza todas as atividades básicas de vida diária de forma independente;
- *Semidependente*: apresenta comprometimento de uma das funções influenciadas pela cultura e aprendizado (banhar-se e/ou vestir-se e/ou uso do banheiro);
- *Dependente incompleto*: apresenta comprometimento de uma das funções vegetativas simples (transferência e/ou continência), além de ser dependente para banhar-se, vestir-se e usar o banheiro. A presença de incontinência urinária de causa local não foi considerada;
- *Dependente completo*: apresenta comprometimento de todas as AVDs, inclusive alimentar-se. Representa o grau máximo de dependência e/ou fragilidade.

#### f) Grupo

Os idosos pertenciam a um dos seguintes grupos:

- Instituição de Longa Permanência (asilo): idosos residentes em asilos filantrópicos e particulares;
- Grupos de convivência: idosos procedentes de grupos de convivência da periferia e do SESC.

#### G) Estado nutricional

A avaliação nutricional completa foi realizada no final do seguimento, em 133 idosos. As medidas de peso e altura foram utilizadas para calcular o índice de massa corporal do paciente: peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros quadrados).

A definição de subnutrição baseou-se no índice de massa corporal (IMC). Considerou-se um idoso subnutrido quando o IMC estava abaixo de  $22 \text{ kg/m}^2$  (LIPSCHITZ, 1994).

Estes pontos de corte diferem dos recomendados pela OMS em 1995 para o diagnóstico de subnutrição para a população adulta (IMC inferior a  $18,5 \text{ kg/m}^2$ ). Tal mudança no ponto de corte ocorre pelas mudanças na composição corporal com o envelhecimento, aumentando a gordura corporal em 30% (NAJAS, 2002).

A avaliação nutricional baseou-se nos seguintes dados antropométricos:

- **Peso:** o peso foi aferido em balança mecânica marca Filizola, antropométrica, com precisão de 0,1 kg e capacidade de 150 Kg. Ela era calibrada antes de toda pesagem. Nos pacientes acamados, o peso foi estimado conforme orientação de Groot e Van Staveren (ANTONELLI, 1996), através da seguinte fórmula:

$$\text{Homens} = (0,98 \times \text{CP}) + (1,16 \times \text{AJ}) + (1,73 \times \text{CB}) + (0,37 \times \text{PSE}) - 81,69$$

$$\text{Mulheres} = (1,27 \times \text{CP}) + (0,87 \times \text{AJ}) + (0,98 \times \text{CB}) + (0,4 \times \text{PSE}) - 62,23$$

onde CP é a circunferência da panturrilha; AJ é a altura do joelho; CB é a circunferência do braço e PSE é a prega subescapular.

- **Estatura:** foi medida pela mesma balança, com uso do estatiômetro. Foram removidos os sapatos e o paciente mantido na posição ereta com olhar no horizonte, sem inclinar a cabeça. A estatura foi lida no décimo de centímetro mais próximo.
- **Comprimento da perna (altura do joelho):** nos pacientes acamados ou com cifose acentuada, a estatura foi estimada pelo método proposto por Chumlea (1985) e validado por Najas (1997) no Brasil, denominado comprimento da perna ou altura do joelho (AJ). A medida foi feita na perna esquerda, formando com o joelho um ângulo de  $90^\circ$ , e posicionando a base da régua embaixo do calcanhar do pé esquerdo e a haste pressionando a cabeça da fíbula. A leitura da régua foi feita quando ela estava exatamente paralela a toda a extensão da tíbia, e a marcação feita no décimo de centímetro mais próximo. A estatura foi calculada utilizando-se as seguintes equações:

a) para homens:

$$\text{Estatura} = 46,93 + (2,24 \times \text{AJ}) + (0,14 \times \text{pardo}) + (4,44 \times \text{escolaridade});$$

b) para mulheres:

$$\text{Estatura} = 37,08 + (2,35 \times \text{AJ}) + (1,61 \times \text{branco}) + (3,75 \times \text{escolaridade});$$

A classificação da cor do paciente foi feita pelo próprio entrevistador, no momento da coleta dados. Os critérios utilizados foi o qual utilizou a cor da pele. Para os homens usou-se como código o número um (1), caso fossem pardos, e 0 (zero) caso fossem brancos. O código para identificar a cor das mulheres foi também o número um (1), caso fossem brancas, e zero caso fossem pardas e demais. Nenhum paciente foi considerado de cor amarela (origem oriental). Não foi feita a separação entre pretos e pardos pela dificuldade de classificação em nosso meio, devido à grande miscigenação ocorrida na população brasileira. Também para identificar a escolaridade, usou-se o número um (1) para os idosos com oito anos ou mais de escolaridade e zero para os demais.

- **Circunferências do braço esquerdo e da panturrilha:** a circunferência do braço foi medida com uma fita métrica, em centímetros, não-elástica, posicionada na metade da distância entre o processo acromial da escápula e a extremidade do cotovelo (olécrano), lida na dezena mais próxima de um centímetro. Já a circunferência da panturrilha foi medida com o paciente em posição supina e o joelho dobrado, formando um ângulo de 90°, utilizando-se uma fita métrica não-elástica, no ponto mais volumoso.

- **Prega cutânea subescapular:** esta medida foi feita utilizando-se um calibrador milimétrico de pregas cutâneas (paquímetro), posicionado-o na parte ínfero-medial da região escapular, com o braço fletido posteriormente formando ângulo de  $90^\circ$ , cerca de 1 cm abaixo do ângulo inferior da escápula (FRISANCHO, 1984).

## 5.8 Avaliação sorológica da imunidade antitetânica

Anticorpos antitetânicos são tradicionalmente determinados pelos métodos de neutralização de toxina *in vivo*. A dificuldade técnica aliada ao alto custo impede que sejam utilizados em estudos soro-epidemiológicos. A hemaglutinação passiva e ELISA são técnicas mais simples e mais utilizadas. Elas, entretanto, detectam anticorpos não-neutralizantes, podendo superestimar níveis séricos muito baixos de antitoxinas circulantes. Títulos acima de 0,15 UI/mL, pelo método ELISA tradicional, apresentam boa correlação com os títulos encontrados pela técnica de anticorpos neutralizantes, e são fidedignos para predizer imunidade antitetânica. Níveis séricos de antitoxinas inferiores a 0,15 UI/mL não são fidedignos e, portanto, são considerados títulos não protetores. Os títulos de antitoxina circulantes entre 0,01 e 0,15 UI/mL, conseqüentemente, serão incorretamente classificados como não-ímmunes, subestimando a prevalência de imunidade antitetânica (SIMONSEN, 1986).

O *Toxin Binding Inhibition test (ToBI test)* é um teste sorológico *in vitro* mais recente (HENDRIKSEN, 1988), que avalia a inativação imunológica da toxina tetânica pela antitoxina contida no soro em teste, presente na placa 1 (ver técnica do teste, p.51). Dessa maneira ocorre inibição da ligação da toxina tetânica à anti-toxina marcada, presente na placa 2 (ver técnica do teste, p.51), pelos anticorpos contidos no soro teste, após o período de incubação.

Supõe-se que os anticorpos inibitórios da ligação detectados pelo método sejam equivalentes aos anticorpos neutralizantes detectados pelo teste *in vivo*, considerado padrão ouro. A correlação entre avaliações dos níveis de antitoxina em soros, feitas através da técnica de *ToBI test* e através de ensaios *in vivo* é de 0,94% (TREZENA, 2001). Trata-se, portanto, de um teste semifuncional e apresenta boa correlação com o teste *in vivo*, mesmo em títulos inferiores a 0,15 UI/mL. É um teste simples e barato, daí sua maior utilização em estudos epidemiológicos. No Instituto Butantan, os títulos de anticorpos detectados pelo método são classificados conforme o QUADRO 4 (p.51)

Por outro lado, existe a possibilidade de subestimação da prevalência de imunidade contra o tétano (AGGERBECK, 1998). A maioria dos testes *in vitro* utilizados atualmente apresentam este problema (DIETZ, 1997). Assim, com a utilização do *ToBI test*, foi possível reduzir o ponto de corte a níveis séricos inferiores a 0,10 UI, garantindo-se maior fidedignidade dos resultados.

Acerca desses testes, deve-se assinalar, ainda, que todos os grandes estudos epidemiológicos ou populacionais os utilizam. Além do *ToBI test*, outras técnicas de determinação dos níveis de anticorpos antitetânicos são empregadas, como a *double-antigen ELISA* (KRISTIANSEN, 1997), que apresenta boa correlação com baixos níveis séricos de anticorpos. Todavia, optou-se pelo *ToBI test* por ser amplamente utilizado já há longo tempo pelos técnicos da Divisão de Tétano do Instituto Butantan, o que lhe confere fidedignidade e, portanto, confiabilidade. Posto isso, os títulos de anticorpos iguais ou inferiores a 0,01 UI e entre 0,01 e iguais ou inferiores a 0,1 UI foram considerados não-protetores para garantir maior certeza quanto à proteção completa e de longo prazo contra o tétano ( MARK, 1999).

A dosagem dos níveis séricos de anticorpos antitetânicos foi feita através da técnica de *toxin binding inhibition test (ToBI test)* (HENDRIKSEN *et al.*, 1988), modificado e realizado na seção de Vacinas Anaeróbicas do Instituto Butantan (TREZENA *et al.*, 2001). Os exames foram feitos conforme a seguinte metodologia:

#### ***ToBI test:***

##### **PLACA 1**

Bloquear todos os poços com 300 µl de solução PBS pH 7,2 0,05% T80 e 0,5% BSA (Soro Albumina Bovina) e incubar a 90 min. 37°C. Lavar com PBS 0,05% Tween 80. Adicionar 100µL (ou 0,1 mL ) de PBS (fileiras 1 e 2 da placa de Elisa) de soro padrão nas diluições de 0,04 a 2,5 UI/mL (fileira 3) de anti-toxinas contida no soro a ser testado, em diferentes diluições (demais fileiras). A seguir adicionar anatoxina 0,1 Lf/ml (diluída em PBS 1 % peptona proteose) nas fileiras 2 a 12, homogeneizar e incubar 60 min. 37°C seguida de incubação a 4 °C durante uma noite.

Obs: A fileira 1 contém apenas PBS pois é o branco da reação.

##### **PLACA 2**

Sensibilizar com antitoxina tetânica 12µg/mL em tampão carbonato/bicarbonato 0,05M pH 9,6 e incubar durante uma noite a 4°C. Lavar com PBS 0,05% Tween 80. Bloquear a placa com 300µl / poço de PBS pH 7,2 0,05% Tween 80 e 0,5% BSA e incubar durante 90 min. a 37 °C. Transferir o conteúdo da PLACA I para os poços correspondentes da PLACA 2 e incubar durante 90 min a 37°C. Adicionar 100µL de antitoxina marcada (2,0 mg/ml em PBS) e incubar durante 90 min. a 37 °C. Lavar com PBS 0,05% Tween 80; Colocar 100µL/poço de substrato (OPD 10 mg em 25 mL de tampão citrato/ fosfato 0,15M pH 5. 0 e 5 µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%) e incubar durante 15 minutos. Após o término da incubação, interromper a reação com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4N 50µl /poço. Ler em leitor de ELISA em comprimento de onda de 492 nm.

Os níveis séricos de anticorpos antitetânicos dosados no soro dos idosos foram categorizados como indicativos de susceptibilidade ou proteção, conforme a seguinte definição (QUADRO 4):

QUADRO 4  
Níveis séricos de anticorpos utilizados para categorização do grau de proteção contra o tétano.

SUSCEPTIBILIDADE		PROTEÇÃO
$\leq 0,01$ UI/mL	$> 0,01$ a $\leq 0,1$ UI/mL	$> 0,1$ UI/mL
Ausência completa de proteção contra o tétano	Proteção duvidosa ou intermediária	Proteção completa e de longo prazo

## 5.9 Análise estatística

A análise estatística baseou-se no modelo de regressão logística (HOSMER, 2000) e no método de tabela de vida (HOSMER e LEMESHOW 1999; COLLET, 1994). Consideraram-se como significantes, os resultados com valor-p  $\leq 0,05$ . Esse modelo de regressão logística foi ajustado pelo programa *MINITAB for Windows (versão 13.0)* e aplicado para avaliar a associação entre a presença de soroconversão (proteção anticórpica) e as variáveis idade, sexo, escolaridade, grau de autonomia/independência funcional, grupo, história vacinal e presença de subnutrição, nas fases transversal e longitudinal deste estudo. A presença ou não de soroconversão (proteção) baseou-se na categorização mostrada no QUADRO 4.

A estimativa dos percentuais de soroconversão para cada dose e a definição do número de doses foram possíveis mediante a aplicação do método de tabela de vida. Na nomenclatura desse método, falha significa a ocorrência do evento de interesse. A partir do método, pode-se estimar a taxa de não ocorrência da falha,  $\hat{S}(t)$ , em um determinado intervalo de tempo. Esse método especialmente apropriado para tratar dados com presença de censura (observação parcial da resposta). A principal diferença entre esse método e o método de Kaplan-Meier, mais popular na literatura médica, é o número de intervalos utilizados. O método de Kaplan-Meier estima  $S(t)$  para todos os tempos de falhas distintos, enquanto que na tabela de vida, os tempos de falha são agrupados em intervalos predefinidos.

Neste estudo, a *falha* refere-se à soroconversão (títulos de anticorpos antitetânicos protetores). A *censura* é a perda de acompanhamento ou não soroconversão até a última dose. O *tempo* está referenciado ao número de doses necessárias para atingir a soroconversão. Como a duração do estudo foi

longa (24 meses), alguns pacientes foram “perdidos” numa determinada fase e recuperados posteriormente, o que é permitido nesse método.

Resumindo:

*Falha = soroconversão*

*Tempo de falha = número de doses da dT para a soroconversão*

*Censura = perda ou não soroconversão até a última dose*

*Sobrevivência = não soroconversão*

Neste método, para obtermos a estimativa da função de não soroconversão, primeiro dividimos o período de observação em uma série de intervalos (número de doses). Utilizamos a seguinte notação, conforme descrita na TAB. 11, abaixo.

TABELA 11

Notação utilizada na construção da tabela de vida

Intervalo de tempo (nº de doses)	Nº de idosos susceptíveis no início do intervalo	Nº de falhas (idosos protegidos)	Nº de censuras
$I_1 = (t_0 - t_1)$	$n_1$	$d_1$	$c_1$
$I_2 = (t_1 - t_2)$	$n_2$	$d_2$	$c_2$
$I_3 = (t_2 - t_3)$	$n_3$	$d_3$	$c_3$
$I_k = (t_{k-1} - t_k)$	$n_k$	$d_k$	$c_k$

$I_1$  corresponde ao intervalo entre o tempo inicial até a primeira dose e  $k$  é o número de intervalos, no caso 3.

Esse modelo pressupõe que o processo de censuras é tal que os tempos de censuras ocorrem uniformemente no intervalo de tal forma que o número médio de indivíduos que estão sob risco ou susceptíveis durante o  $i$ -ésimo intervalo é:

$$n_i^* = n_i - c_i/2, \quad i = 1, \dots, k$$

No  $i$ -ésimo intervalo, a probabilidade de soroconversão (*falha*) pode ser estimada por  $q_i = d_i/n_i^*$ , tal que a probabilidade de não soroconversão no intervalo é  $(n_i^* - d_i)/n_i^*$ . A probabilidade de não soroconversão além do tempo  $t'_k$  é obtida pelo produto das probabilidades dos intervalos anteriores (probabilidade condicional) e então é estimativa da função de não soroconversão é dada por:

$$\hat{S} = \prod_{i=1}^k (n_i^* - d_i / n_i^*) = \prod_{i=1}^k (1 - d_i / n_i^*) = \prod_{i=1}^k (1 - q_i), \quad t \in I_i, i=1, \dots, k$$

A estimativa dos percentuais de soroconversão para cada dose e a escolha do número de doses necessárias para obtenção de níveis séricos protetores de anticorpos antitetânicos específica para os 264 idosos foi feita aplicando-se o método de tabela de vida. Uma estimativa gráfica para a função de sobrevivência é uma função escada, com valor constante em cada intervalo de tempo.

O intervalo de  $(1 - \alpha)$  % confiança para  $\hat{S}(t)$  é dado por:

$$\hat{S}(t) \pm z_{\alpha/2} DP(\hat{S}(t)),$$

onde  $z_{\alpha/2}$  é o percentil de ordem  $(1-\alpha)$  da distribuição normal padrão (por exemplo 1,96 para 95% de confiança).  $\hat{S}(t)$  e  $DP(\hat{S}(t))$  são obtidos em programas de computador, no caso foi utilizado o SPSS, versão 8.0.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Estudo transversal

A idade dos pacientes que compunham a amostra de 399 idosos desta fase do trabalho variou de 60 a 108 anos (média: 73 anos; mediana: 71 anos). Havia 99 idosos muito idosos (> 80 anos). Houve predomínio do sexo feminino - 80,5% dos casos (321). A renda média mensal deles era de 2,65 salários mínimos (mediana: um salário mínimo/mês). Quanto ao dado escolaridade, o analfabetismo foi de 21,3% dos idosos enquanto que a porcentagem relativa à conclusão do ensino médio/superior foi de 14,3% dos casos. Cerca de 60,9% dos idosos cursaram, total ou parcialmente, o ensino fundamental. E o dado referente a esse grau de ensino foi ignorado em 4% dos casos.

Com relação à história de vacinação contra o tétano foi indeterminada em 379 idosos (95%). A história vacinal recente foi relatada por 13 idosos (3,3%) e a administração de uma dose de vacina antitetânica nos últimos dez anos em sete idosos (1,7%). Assim, mais de 95% dos idosos apresentavam história vacinal inadequada contra o tétano.

Quanto ao grau de autonomia/independência, 305 idosos (76,4%) eram independentes nas atividades de vida diária básicas; 29 eram semi-dependentes (7,3%); 41 eram dependentes incompletos (10,3%) e 24 eram dependentes completos (6%) (TAB. 12).

TABELA 12

Descrição segundo idade, renda, sexo, escolaridade, história vacinal, grau de autonomia dos 399 idosos selecionados para a avaliação da imunidade antitetânica, pertencentes a entidades credenciadas como asilos ou grupos de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Variáveis/categorias	Idosos (n / %)
<b>Idade</b>	
Média.....	73,0
Mediana.....	71,0
<b>Renda</b>	
Média.....	2,65
Mediana.....	1,0
<b>Sexo</b>	
Masculino.....	78 (19,5%)
Feminino.....	321 (80,5%)
<b>Escolaridade</b>	
Analfabeto .....	85 (21,3%)
Ensino fundamental completo e/ou incompleto.....	243 (60,9%)
Ensino médio/superior completo e/ou incompleto.....	57 (14,3%)
Ignorado.....	14 (3,5%)
<b>História vacinal</b>	
Recente.....	13 (3,3%)
Indeterminada.....	379 (95,0%)
Uma dose nos últimos 10 anos.....	7 (1,8%)
<b>Grau de autonomia/independência</b>	
Independência.....	305 (76,4%)
Semidependência.....	29 (7,3%)
Dependência incompleta.....	41 (10,3%)
Dependência completa.....	24 (6,0%)
<b>Grupo</b>	
Asilo.....	172 (43,1%)
Grupo de Convivência.....	227 (56,9%)
<b>Prevalência de proteção sorológica contra o tétano.....</b>	<b>114 (28,6%)</b>

Dos idosos residentes em asilos, 143 (36%) residiam em instituições filantrópicas e 29 (7%) em instituições particulares. A maioria dos idosos pertencentes a grupos de convivência freqüentava o SESC (119) e 108 freqüentavam grupos de convivência periféricos (TAB. 8), à página 38.

Os idosos pertencentes a grupos de convivência/SESC eram todos independentes nas atividades de vida diária básicas (AVD básicas), representando 57% da amostragem.

O sexo masculino predominou entre os idosos de asilos e eram, em média, dez anos mais velhos que os idosos pertencentes aos grupos de convivência (TAB.13). Os asilos possuíam maior número de idosos analfabetos e nenhum deles tinha história de vacinação antitetânica recente. A subnutrição foi observada em 23,8% dos idosos de asilo e em 6,2% dos idosos pertencentes a grupos de convivência. Dentre os idosos de asilos (43% da amostragem), 52,9% eram dependentes em pelo menos uma AVD básica: a dependência para banhar-se/vestir-se/uso do banheiro ( semidependência) foi observada em 29 idosos (16,9%); a dependência na transferência/continência em 41 idosos (23,8%); a dependência completa em 21 idosos (14%).

TABELA 13

Descrição segundo a idade, renda, sexo, escolaridade, história vacinal, grau de autonomia, dos 399 idosos por grupo credenciado como asilo ou grupo de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999, para avaliação da imunidade antitetânica.

Variáveis	Asilo (n / %)	Grupo de convivência (n / %)
<b>Idade</b>		
Média .....	78,6	68,7
Mediana.....	79,0	68,0
<b>Renda</b>		
Média.....	1,29	3,48
Mediana.....	1,00	2,00
<b>Sexo</b>		
Masculino.....	57 (33,1%)	21 (9,3%)
Feminino.....	115 (66,9%)	206 (90,7%)
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto .....	57 (33,1%)	28 (12,3%)
Ensino fundamental completo e/ou incompleto.....	81 (47,1%)	162 (71,4%)
Ensino médio/superior completo e/ou incompleto.....	21 (12,2%)	36 (15,9%)
Ignorado.....	13 (7,6%)	1 (0,4%)
<b>História vacinal</b>		
Recente.....	-	13 (5,7%)
Indeterminada.....	169 (98,3%)	210 (92,5%)
Uma dose nos últimos 10 anos.....	3 (1,7%)	4 (1,8%)
<b>Grau de autonomia</b>		
Independente.....	78 (45,3%)	227 (100%)
Semidependente.....	29 (16,9%)	-
Dependente incompleta.....	41 (23,8%)	-
Dependência completa.....	21 (14%)	-
Prevalência de proteção antitetânica.....	32 (18,6%)	82 (36,1%)

Dos 399 idosos, 114 (28,6%) apresentavam títulos de anticorpos protetores contra o tétano superiores a 0,1 UI/mL, considerados protegidos. A maioria dos idosos ou 71,4% apresentava títulos considerados não-protetores (285 idosos).

A análise de regressão logística para determinar as principais variáveis associadas à presença de títulos de anticorpos protetores contra o tétano pré-vacinais mostrou associação quase que exclusivamente com o grupo a que

pertencia o paciente. Na análise univariada (TAB.14), a ausência de proteção contra o tétano foi significativamente ( $p=0,001$ ) mais freqüente no grupo de idosos institucionalizados (81,4%) quando comparado com o grupo de idosos pertencentes a grupos de convivência (63,9%). Os muito idosos (maiores de 80 anos) apresentavam chance maior de ausência de proteção, apesar da significância estatística limítrofe ( $p=0,063$ )(TAB.16). Entretanto, através da análise multivariada (TAB.17), a faixa de idade deixou de ser significativa ( $p = 0,98$ ). Provavelmente essa variável está incluída na variável grupo. De fato, a idade média dos idosos institucionalizados foi cerca de dez anos maior que a observada nos idosos de grupos de convivência (78,6 anos e 68,7 respectivamente). Esses dados podem ser vistos nas TAB. 13 e 15.

A história vacinal recente correlacionou-se significativamente com a presença de títulos de anticorpos protetores ( $p=0,0440$ ). Todos os indivíduos com história vacinal recente apresentavam títulos de anticorpos protetores. Não foi observada associação estatisticamente significativa com sexo ( $p=0,936$ ) escolaridade ( $p=0,196$ ) e grau de autonomia/independência ( $p=0,1512$ ), conforme pode ser vista na TAB.14.

TABELA 14

Valor-p da regressão logística univariada para o estudo da associação entre a soroconversão e faixa etária, sexo, escolaridade, grupo (asilos e grupos de convivência), história vacinal, grau de autonomia para avaliação da imunidade antitetânica dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Variáveis	Tempo inicial
Faixa de idade.....	0,063
Sexo.....	0,936
Escolaridade.....	0,196
Grupo.....	0,0002
História vacinal.....	0,0440
Grau de autonomia.....	0,1512

TABELA 15  
Distribuição da proteção antitetânica por grupo (asilo e grupo de convivência) dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Títulos de anticorpos anti-tétano	Grupo		Total
	Grupos de convivência	Asilos	
Protetores.....	82	32	114
	36,1%	18,6%	28,6%
Não-protetores.....	145	140	285
	63,9%	81,4%	71,4%
Total.....	227	172	399
	100%	100%	100%

TABELA 16  
Distribuição da proteção antitetânica por faixa de idade dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Títulos de anticorpos antitetânicos	Faixa de idade		Total
	< 80 anos	≥ 80 anos	
Protetores.....	93	21	114
	31%	21,2%	28,6%
Não-protetores.....	207	78	285
	69%	78,8%	71,4%
Total.....	300	99	399
	100%	100%	100%

TABELA 17

Resultado da análise multivariada para o estudo da associação entre a soroconversão e as variáveis faixa de idade e grupo para avaliação da imunidade antitetânica dos 399 idosos de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999.

Variáveis	Razão de Chances		Valor-p
	Estimativa	I.C. (95%)	
Faixa de idade	1,0048	(0,5361;1,8830)	0,9881
Grupo	0,4050	(0,2362;0,6946)	0,0010

## 6.2 Estudo longitudinal

A idade dos 264 idosos, participante, deste estudo longitudinal, variou de 60 a 108 anos com média de 78,59 anos para os idosos residentes em asilos e 68,96 anos para os pertencentes a grupos de convivência ( $p < 0,05$ ). Quanto à renda mensal, foi maior nos idosos pertencentes a grupos de convivência (3,55 salários/mês).

Com relação ao sexo, havia 8,3% de idosos do sexo masculino nos grupos de convivência e 28,8% no grupo dos idosos institucionalizados ( $p < 0,05$ ). O analfabetismo foi mais prevalente nos idosos institucionalizados (34,8%). Não houve diferenças significativas quanto à história vacinal. Cerca de 55,3% dos idosos institucionalizados eram dependentes em pelo menos uma atividade de vida diária. Nesses idosos, observou-se dependência completa em 17 pessoas (12,9%), enquanto que a situação de semidependência e dependência incompleta foi observada em 18,2% e 24,2% dos idosos, respectivamente. Todos os pertencentes a grupos de convivência eram independentes para as AVD básicas. A subnutrição foi mais prevalente nos idosos de asilo. Foi observada em 21,2% desses idosos.

Evolução para o óbito ocorreu em Quanto à frequência de óbitos, foram observados ocorreu em 31 idosos (11,7%): 28 residentes em asilos (21,2%) e 3 pertencentes a grupos de convivência (2,3%). A taxa de letalidade foi cerca de dez vezes maior nos idosos institucionalizados.

Todos os dados acima relatados encontram-se organizados na TAB. 18 a seguir.

**TABELA 18**  
**Descrição segundo a idade, renda, sexo, escolaridade, história vacinal, grau de autonomia, dos 264 idosos por grupo credenciado como asilo ou grupo de convivência de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 1999, para avaliação da imunidade antitetânica.**

Variáveis	DISTRIBUIÇÃO DOS IDOSOS	
	Asilos (n = 132) n / %	Grupos de convivência (n = 132) n / %
<b>Idade</b>		
Média.....	78,59	68,96
Mediana.....	79,0	68,0
<b>Faixa de idade</b>		
≥ 80 anos.....	65	10
< 80 anos.....	67	122
<b>Renda</b>		
Média.....	1,29	3,55
Mediana.....	1,00	2,00
<b>Sexo</b>		
Masculino.....	38 (28,8%)	11 (8,3%)
Feminino.....	94 (71,2%)	134 (91,6%)
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto.....	46 (34,9%)	18 (13,6%)
Ensino fundamental completo e/ou incompleto.....	58 (43,9%)	93 (70,5%)
Ensino médio/superior completo e/ou incompleto...	18 (13,6%)	20 (15,2%)
Ignorado.....	10 (7,6%)	1 (0,8%)
<b>História Vacinal</b>		
Recente.....	-	-
Indeterminada.....	131 (99,2%)	131 (99,2%)
Uma dose nos últimos 10 anos.....	1 (0,8%)	1 (0,8%)
<b>Grau de autonomia</b>		
Independente.....	59 (44,7%)	132 (100%)
Semidependente.....	24 (18,2%)	-
Dependência incompleta.....	32 (24,2%)	-
Dependência completa.....	17 (12,9%)	-
<b>Subnutrição</b>		
Nutrido.....	54 (38,6%)	39 (26,9%)
Subnutrido.....	29 (20,7%)	11 (7,6%)
<b>Letalidade</b>		
Sim.....	28 (21,2%)	3 (2,3%)
Não.....	104 (78,8%)	129 (97,7%)

A estimativa dos percentuais de soroconversão para cada dose e a escolha do número de doses necessárias para obtenção de níveis séricos protetores de anticorpos antitetânicos específica para os 264 idosos foi feita aplicando-se o método de tabela de vida.

A taxa de soroconversão (obtenção de níveis séricos de anticorpos antitetânicos considerados protetores) para idosos de grupo de convivência após a primeira, segunda e terceira doses da dT foi, respectivamente, de 72,22% (IC 64 a 80%), 87,55% (IC 81 a 94%) e 98,38% (IC 96 a 100%). Veja esses dados nas TAB. 19 e 20 a seguir.

TABELA 19

Resultados do método de tabela de vida para estimar a soroconversão dos idosos pertencentes aos grupos de convivência do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1999 a 2001.

Doses	$\hat{q}$ Probabilidade de soroconversão	$\hat{S}(t)$ Probabilidade de não soroconversão	I.C.(95%) para S(t)	Taxa de soroconversão
Primeira dose	0,7222	0,2778	0,199 a 0,356	72,22%
Segunda dose	0,5517	0,1245	0,064 a 0,186	87,55%

Terceira dose	0,8696	0,0162	0,000 a 0,042	98,38%
---------------	--------	--------	---------------	--------

TABELA 20

Taxa da soroconversão dos idosos pertencentes aos grupos de convivência do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, obtida pelo método de tabela de vida, no período de 1999 a 2001.

Doses	Taxa de soroconversão	I.C.(95%)
Primeira dose	72,22%	64 a 80%
Segunda dose	87,55%	81 a 94%
Terceira dose	98,38%	96 a 100%

A taxa de soroconversão (obtenção de níveis séricos de anticorpos antitetânicos considerados protetores) para idosos institucionalizados após a primeira, segunda e terceira doses da dT foi, respectivamente, de 57,85% (IC 49 a 67%), 85,25% (IC 78 a 92%) e 98,23% (IC 95 a 100%). Veja as TAB. 21 e 22 a seguir.

TABELA 21

Resultados do método de tabela de vida para estimar a soroconversão dos idosos de asilos do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1999 a 2001.

Dose	$\hat{q}$ Probabilidade de soroconversão	$\hat{S}(t)$ Probabilidade de não soroconversão	I.C.(95%) para S(t)	Taxa de soroconversão
Primeira dose	0,5785	0,4215	0,333 a 0,509	57,85%
Segunda dose	0,6500	0,1475	0,078 a 0,217	85,25%
Terceira dose	0,8800	0,0177	0,000 a 0,046	98,23%

**TABELA 22**  
Taxa da soroconversão dos idosos pertencentes a asilos do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, obtidos pelo método de tabela de vida, no período de 1999 a 2001.

Dose	Taxa de soroconversão	I.C. (95%)
Primeira dose	57,85%	49 a 67%
Segunda dose	85,25%	78 a 92%
Terceira dose	98,23%	95 a 100%

A análise univariada para determinar as principais variáveis correlacionadas à soroconversão, observou-se associação quase que exclusivamente do grupo ( $p=0,039$ ) (TAB.23) e da faixa de idade ( $p=0,0007$ ) (TAB.25), presente somente na primeira dose da dT. O comportamento da taxa de soroconversão foi diferente nos grupos, após a primeira dose da dT. A taxa de soroconversão nos idosos institucionalizados foi significativamente inferior à observada nos idosos de grupos de convivência ( $p = 0,0039$ ). No modelo multivariado, a variável grupo foi a única que mostrou associação estatisticamente significativa com a taxa de soroconversão, conforme pode ser visto na TAB. 27. Essa diferença entre os grupos não se manteve após a segunda e terceira dose da dT.

**TABELA 23**  
Distribuição entre soroconversão com a primeira dose de dT e grupo, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Títulos de anticorpos anti-tétano	DISTRIBUIÇÃO DOS IDOSOS		Total
	Grupos de convivência	Asilos	
Protetores	93	70	163
	70,5%	53%	61,7%
Não protetores	39	62	101
	29,5%	47%	38,3%

Total	132	132	264
	100%	100%	100%

**TABELA 24**  
Distribuição entre faixa de idade e grupo nos 264 idosos pertencentes a asilos e grupos de convivência do Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1999 a 2001.

Faixa de idade	DISTRIBUIÇÃO DOS IDOSOS		Total
	Grupos de convivência	Asilos	
< 80 anos	122	67	189
	92,4%	50,8%	71,6%
≥ 80 anos	10	65	75
	7,6%	49,2%	28,4%
Total	132	132	264
	100%	100%	100%

**TABELA 25**  
Distribuição entre soroconversão e primeira dose de dT e faixa de idade, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Títulos de anticorpos antitetânicos	Faixa de idade		TOTAL
	< 80 (anos)	≥ 80 (anos)	
Protetores	127	34	161
	68,3%	44%	61%
Não protetores	59	43,6%	103
	31,7%	56,4%	39%
Total	186	78	264
	100%	100%	100%

Não foi observada associação estatisticamente significativa da soroconversão com sexo, escolaridade, desnutrição, história vacinal, grau de autonomia/independência e letalidade ao longo do estudo em todas as fases do estudo, conforme pode ser visto na TAB. 26.

TABELA 26

Valor-p da regressão logística (análise univariada) para o estudo da associação entre a soroconversão e faixa de idade, sexo, escolaridade, grupo, subnutrição, história vacinal, grau de autonomia e letalidade, nos 264 idosos de asilos e grupos de convivência do município de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Variáveis	Primeira dose	Segunda dose	Terceira dose
Faixa de idade	0,0007	0,6942	0,9105
Sexo	0,2209	0,6118	0,8007
Escolaridade	0,8666	0,9964	0,8788
Grupo	0,0039	0,8247	0,7265
Desnutrição	0,9373	0,8053	0,8411
História vacinal	0,7153	-	-
Grau de autonomia	0,4055	0,9978	0,9975
Letalidade	0,7539	0,8744	0,8864

TABELA 27

Resultado do modelo final (escolhido) para o estudo da associação entre a soroconversão e grupo nos 264 idosos de asilos e grupos de convivência, após a primeira dose da dT, no município de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Variáveis	Razão de Chances		Valor-p
	Estimativa	I.C.(95%)	
Grupo	0,4715	0,28 a 0,79	0,0039

## 7. DISCUSSÃO

A maioria dos idosos pertencentes a grupos de convivência e residentes em asilos no município de Belo Horizonte não estavam protegidos contra a infecção pelo bacilo tetânico no ano de 1999, antes do início do programa de vacinação de idosos. A proteção observada foi inferior a 30%, particularmente nos idosos institucionalizados, cujo nível de proteção foi inferior a 20%. Representam importante grupo de risco para o tétano, à medida que o bacilo é ubíquo na natureza e a única forma de proteção efetiva é a presença de títulos protetores de anticorpos antitetânicos, obtidos pela imunização ativa. Dessa forma, observou-se o mesmo comportamento sorológico relatado nos países desenvolvidos onde a população idosa está marginalmente protegida contra o tétano. Assim, 93% dos casos de tétano na França, 61% na Polônia, 67% da Suíça e 58% nos EUA envolvem pacientes com 60 anos de idade ou mais (DIETZ *et al.*, 1997).

Com o programa de vacinação de idosos, iniciado em 1999, coordenado pelo Ministério da Saúde, esta tendência tende a se modificar. A cobertura vacinal nas campanhas nacionais nos anos de 1999, 2000, 2001 e 2002 abrangeu mais de 80% da população idosa. Esses dados referem-se, especialmente, à vacinação anti-influenza, considerada a mais importante. Existem poucos dados referentes à cobertura da vacina dupla tipo adulto. Na divulgação das campanhas, poucas informações estão disponíveis sobre o tétano e, principalmente, sobre o risco do idoso adquiri-lo. Dá-se mais ênfase ao tétano neonatal, reproduzindo a impressão de que tétano é *doença de criança*. É sabido que o tétano neonatal é doença associada à pobreza e representa falência grave do sistema de saúde. No Brasil, segundo a FUNASA, são notificados cerca de 30 casos de tétano neonatal por ano. A

imunização antitetânica no pré-natal, o cuidado da ferida umbilical e a vacinação nos primeiros meses de vida tornaram o tétano neonatal praticamente erradicado nas regiões desenvolvidas. Na região Sudeste do Brasil, por exemplo, são raríssimos os casos de tétano neonatal.

Fenômeno inverso, entretanto, ocorre no tétano acidental, particularmente na população idosa. No Brasil, a sua morbidade se mantém com uma média de 600 casos por ano. A mortalidade situa-se em torno de 1,6 por 100.000 habitantes. A partir do ano 1998, iniciaram-se informações mais precisas sobre a faixa etária dos doentes com tétano acidental. Os casos de tétano acidental em adultos eram agrupados numa única faixa etária ( $\geq 15$  anos), impedindo qualquer análise da sua distribuição demográfica. À propósito, Moraes e Pedroso (2000) demonstraram o declínio do coeficiente de mortalidade por tétano no Brasil em todas as faixas etárias, exceto nos idosos. Na região Sul houve inclusive aumento desse coeficiente, demonstrando o deslocamento do tétano para faixas etárias mais velhas.

No Brasil, os programas de vacinação em massa tiveram início no final da década de 70. Portanto, somente a população com quarenta anos ou menos encontra-se provavelmente imunizada contra o tétano. Nas próximas três ou quatro décadas, provavelmente ainda haverá pessoas que, ao completarem sessenta anos, ainda não receberam o esquema básico de imunização contra essa doença (três doses). Ainda assim, mesmo que tenham sido imunizados corretamente na infância, não se poderá garantir proteção segura, se os reforços não estiverem sendo feitos regularmente a cada dez anos. Nos países desenvolvidos, onde os programas de vacinação foram implantados logo após a Segunda Grande Guerra, os idosos não apresentam proteção sorológica satisfatória, situando-se por volta de 30%, provavelmente pela ausência das

doses reforço da dT. Deve-se ressaltar que a proteção sorológica obtida pela imunização ativa não é permanente, durando, em média, entre 10 a 25 anos, em média. A proteção contra o tétano só é, portanto, segura com o esquema básico de vacinação composto de três doses, na infância, e doses de reforço a cada 10 anos.

Dito isto, a história vacinal indeterminada foi observada em mais de 90% dos pacientes. Esperava-se, então, encontrar uma prevalência maior de idosos susceptíveis. Isso se deu, provavelmente, pelo desconhecimento da história vacinal antitetânica por 36% dos idosos, superestimando o risco de ausência de proteção. Tal desconhecimento foi decorrente de diversas causas. A ausência do cartão de vacinação é uma delas, pois, na maioria das vezes, não é guardado pelos adultos impedindo o controle, a memória, a conscientização do valor da imunização. Aliás, a conscientização da importância do cartão de vacinação deve ser reforçada continuamente e valorizada da mesma forma que na criança. Representa a melhor forma de prevenção da falta ou do excesso de vacinação antitetânica.

Especialmente com relação ao excesso da vacinação, está associado ao maior risco de reações de hipersensibilidade (EDSALL, 1967; STEIGMAN, 1968). Esse risco tende a aumentar com a regularidade das campanhas de vacinação em idosos. Até o fim deste estudo, não se observaram nos participantes da pesquisa nenhuma reação de hipersensibilidade mais grave com a vacina dupla tipo adulto, mesmo em idosos com altos títulos de anticorpos antitetânicos.

Outro fator que talvez tenha comprometido também o resultado é a presença de déficit cognitivo nos idosos institucionalizados e a ausência de

prontuários contendo informações da história vacinal do paciente. Assim, a fidedignidade das informações obtidas diretamente do paciente foi bastante questionável e não havia registros de vacinação antitetânica em todos os prontuários examinados. Além disso, qualquer dado que dependa da memória do paciente é questionável, mesmo na ausência de déficit cognitivo. Outra possibilidade que explicaria a menor prevalência seria a administração da vacina antitetânica sem o conhecimento do paciente, como ocorre comumente em prontos socorros traumatológicos ou após tratamento de úlceras ou feridas em centros de saúde.

Com relação à história vacinal recente, todos os pacientes que a possuíam apresentaram títulos protetores de anticorpos antitetânicos. A presença dela, comprovada por cartões de vacinação e/ou outros registros, representa um dado seguro de proteção sorológica. Mas, neste estudo, o número limitado de pacientes acompanhados nesta situação foi limitado (13 idosos). Só agora, infelizmente, é que os idosos estão sendo orientados a guardar seus cartões da vacinação.

Retomando a análise estatística das variáveis avaliadas, somente a variável grupo mostrou associação estatisticamente significativa com a presença de imunidade contra o tétano. Os idosos institucionalizados apresentaram maior proporção de ausência de proteção contra o tétano, quando comparados com os idosos de grupo de convivência. As principais diferenças entre os dois grupos foram, basicamente, a maior idade média dos idosos institucionalizados (TAB.24, p.68) e a presença de dependência nas atividades de vida diária básicas (índice de fragilidade). Ambas as variáveis não demonstraram associação na análise univariada. A faixa de idade maior de 80 anos mostrou-se associada a maior risco de susceptibilidade ao tétano (p

= 0,063), entretanto, com pouca significância estatística. Essa associação, analisada no modelo multivariado, desapareceu. A única variável significativa segundo o modelo multivariado foi a variável grupo (de pacientes asilados e de grupos de convivência), que confirmou o achado anterior. Isso se deve, provavelmente, à maior fragilidade dessa população, comprometendo, assim, a capacidade do sistema imunológico em manter níveis séricos de anticorpos protetores contra o tétano. A institucionalização é, normalmente, consequência da presença de causas multifatoriais. Dentre elas, a incapacidade física e/ou cognitiva e insuficiência de apoio familiar e/ou social. Todas essas causas agravariam a disfunção do sistema imunológico próprio da imunossenescência.

Quanto à variável grau de fragilidade, os índices utilizados para a medida (independência nas AVD's básicas e idade maior de 80 anos), provavelmente, não foram capazes de detectar a diferença entre os grupos, embora sejam amplamente utilizados em Geriatria e Gerontologia.

Não houve associação entre sexo ( $p=0,936$ ), escolaridade ( $p=0,196$ ), e subnutrição ( $p=0,99$ ).

Recorrendo-se à literatura, McQuillan *et al.*, em 2002, à partir dos dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, observaram grande diferença entre a prevalência de proteção entre homens e mulheres ( $p < 0,001$ ). Aos 70 anos ou mais, 45% dos homens apresentavam títulos protetores contra o tétano, enquanto somente 21% das mulheres estavam protegidas. Diversos fatores poderiam justificar essa diferença entre os sexos. A maior frequência de serviço militar entre os homens parece ser a causa principal. Böttinger *et al.* (1998), por exemplo, observaram que, entre

as mulheres e homens com mais de 60 anos, 30,3% e 50,1%, respectivamente, apresentavam títulos protetores contra o tétano ( $p < 0,001$ ). Melker *et al.* (2000), Stark *et al.* (1999) encontraram resultados similares. Outros autores como Shohat *et al.* (2000) não encontraram associação entre sexo e presença de proteção contra o tétano em idosos institucionalizados. Porém, não foi possível estabelecer essa associação neste estudo. Além da população estudada ser bem menor do que nos trabalhos populacionais, foram incluídos homens e mulheres institucionalizadas, da mesma forma de Shohat *et al.* (2000), dificultando a comparação entre os trabalhos apresentados.

À respeito do nível de escolaridade, McQuillan *et al.*, 2002, observaram que quanto maior o nível educacional, maior a chance de títulos protetores contra o tétano. A variável escolaridade, aqui utilizada, apresenta baixa fidedignidade, particularmente nas instituições de longa permanência onde a escassez de informações sobre o paciente é enorme.

Outro fator que pode alterar a imunidade ao tétano é a nutrição. A manutenção de um aporte nutricional adequado é condição fundamental para o envelhecimento bem sucedido. Dieta, saúde e doença estão intimamente relacionadas (CHANDRA, 1991), independentemente da faixa etária. A extensão e gravidade causada pela desnutrição nos vários sistemas orgânicos depende de vários fatores, incluindo as taxas de proliferação celular, de síntese protéica e o papel específico dos micronutrientes nas reações metabólicas. O sistema imunológico é particularmente vulnerável aos efeitos da subnutrição. E o envelhecimento está associado a disfunção ou *desregulação* progressiva das diversas funções do sistema imunológico, induzidas, basicamente, pela redução da função tímica e pela pressão antigênica inerente ao passar dos anos. Daí, descreve-se um desequilíbrio entre a função monocitária, praticamente inalterada, e a função linfocitária,

que, por sua vez, sofre maior declínio (LESOURD, 1999). Muitas das alterações atribuídas ao envelhecimento (senescência), possivelmente, são secundárias a condições patológicas (senilidade), particularmente à subnutrição (LESOURD, 1995). Com efeito, a desnutrição e o envelhecimento exercem efeitos cumulativos na resposta imune. Diversas células do sistema imunológico dependem de nutrientes que atuam como cofatores críticos. Numerosas enzimas requerem aporte adequado de vitaminas (vitamina E, C, B6) e sais minerais ( zinco, selênio, cobre, ferro) (HIGH, 1999). A subnutrição protéico-calórica é causa de *imunodeficiência* no idoso, afetando a imunidade específica (linfócito T e B), e também a imunidade inespecífica mediada pelo sistema mononuclear-fagocitário (células polimorfonucleares e monócitos). Infecção e desnutrição estão intimamente relacionadas e autoperpetuantes. Dietz *et al.*, em 1997, avaliando os fatores associados à imunogenicidade da vacina antitetânica, entretanto, não observaram associação dela com a subnutrição.

Com efeito, a avaliação nutricional foi realizada no final do período de seguimento dos casos e o número de pacientes examinados (119) correspondeu a 45% da casuística. Isso poderia explicar a ausência de associação entre a taxa de soroconversão e a presença de subnutrição ( $p = 0,99$ ), apesar deste resultado estar de acordo com a literatura.

Contudo, a maior contribuição deste estudo foi a definição do melhor esquema de imunização contra o tétano para idosos independentes e frágeis, utilizando a vacina dupla tipo adulto. A probabilidade estimada de soroconversão para os idosos institucionalizados após a aplicação da primeira, segunda e terceira dose da dT foi, respectivamente, de 57,85%, 85,25% e 98,23%. Para os idosos de grupos de convivência, a probabilidade estimada

de soroconversão das mesmas doses foi, respectivamente, de 72,22%, 87,55% e 98,38%.

Cabe, aqui, um detalhamento a respeito da aplicação da primeira dose da dT. Por conseguinte, após a primeira aplicação foram observadas diferenças entre os grupos. Os idosos institucionalizados ( $p = 0,0039$ ) e com idade igual ou superior a 80 anos ( $p = 0,0007$ ) apresentaram menor resposta à primeira dose da dT. A maioria dos idosos com idade igual ou superior a 80 anos residia, entretanto, em asilos (87%;  $p < 0,0001$ ). As variáveis faixa de idade e grupo eram, portanto, mutuamente influenciadas, conforme pode ser vista na TAB. 24 (p. 68) Optou-se, então, pela escolha da variável grupo por expressar melhor a idade e o perfil global do idoso institucionalizado. Além disso, foi a variável que se mostrou significativa ( $p < 0,001$ ) na avaliação transversal da imunidade antitetânica. A menor taxa de soroconversão observada nos idosos institucionalizados, após a primeira dose de dT, poderia ser atribuída à maior fragilidade desse grupo, representada pela maior idade média e maior frequência de dependência nas atividades de vida diária. O envelhecimento associa-se ao comprometimento da função imunológica, particularmente da imunidade celular (linfócitos T). A imunidade humoral é relativamente preservada no processo de envelhecimento fisiológico. É possível que, ao ocorrer a imunização primária em idade mais jovem, a resposta secundária seja mantida por toda a vida.

A imunização primária feita após os 65 anos, entretanto, promove resposta secundária comprometida, provavelmente pela redução do número de células de memória *virgens*, que ainda não entraram em contato com antígenos, resultando em menor reatividade a novos antígenos (PAGANELLI *et al.*, 1994; MILLER, 1996; LEMAOULT *et al.*, 1997). Portanto, os idosos *muito idosos* e/ou mais frágeis necessitariam de maior estímulo antigênico

para responder adequadamente à dT. Após a segunda e terceira doses da dT, a reatividade imunológica estaria restabelecida e a taxa de soroconversão apresentaria padrão normal para a idade.

Vale lembrar que não houve associação entre a taxa de soroconversão e sexo, escolaridade, desnutrição, grau de autonomia/independência, semelhante ao que foi observado por Alagapan *et al.* (1997), Shohat *et al.* (2000) e Bayas *et al.* (2001).

Concluindo, os resultados obtidos neste trabalho são semelhantes aos do estudo de Bayas *et al.* (2001), discutido anteriormente. Os autores observaram prevalência de proteção contra o tétano em 30,6% dos pacientes mais velhos e, após a primeira, segunda e terceira doses de dT, a proteção sorológica aumentou para 81,7%, 83,9% e 99,02%, respectivamente. Ambos os grupos estudados apresentavam o mesmo nível de proteção após as três doses da dT. A média de idade, entretanto, era menor e não foram incluídos idosos institucionalizados.

Assim sendo, este estudo confirmou a eficácia da vacina dupla tipo adulto produzida pelo Instituto Butantan em idosos independentes e em idosos frágeis (dependentes e/ou com mais de 80 anos) e mostrou que três doses da dT são suficientes para se adquirir proteção sorológica segura contra o tétano, atingindo níveis de proteção superiores a 98%, similar ao que é observado em adultos e crianças.

A imunização primária feita na infância confere níveis seguros de anticorpos protetores por até 10 a 25 anos (SIMONSEN *et al.*, 1986; SCHEIBEL, 1966). Mas a duração da proteção imunológica para o idoso não

está definida. Entretanto, pretende-se reavaliar os níveis séricos de anticorpos dos idosos incluídos neste estudo após dois anos, em 2003, e assim por diante. Com isso, compreender melhor a cinética imunológica desse grupo etário. Afinal, o conhecimento da maior susceptibilidade dos idosos ao tétano e do melhor esquema vacinal é fundamental para eles, além do reconhecimento da efetividade da vacina mesmo para pacientes frágeis que naturalmente são mais susceptíveis a feridas de várias naturezas. Tal conhecimento é fundamental para garantir a continuidade da vacinação contra o tétano no Programa Nacional de Imunização de Idosos no Brasil.

## **8. CONCLUSÕES**

Os idosos de asilos e grupos de convivência de Belo Horizonte representam importante grupo de risco para a infecção pelo bacilo tetânico. Não há indícios de que a proteção contra o tétano e a taxa de soroconversão estejam relacionadas às variáveis consideradas, exceto para os idosos institucionalizados, cujo risco da ausência de proteção foi significativamente maior. O estudo confirmou a eficácia da vacina dupla tipo adulto produzida pelo Instituto Butantan em idosos independentes e em idosos frágeis (dependentes e/ou maiores de 80 anos) e mostrou que três doses da dT são suficientes para se adquirir proteção sorológica segura contra o tétano, atingindo níveis de proteção superiores a 98%, similarmente ao que é observado em adultos e crianças. A definição da maior susceptibilidade dos idosos ao tétano, da sua efetividade em responder à imunização e do melhor esquema vacinal é fundamental para garantir a continuidade da vacinação contra o tétano no Programa Nacional de Imunização de Idosos no Brasil.

## **9. ANEXOS**

### **9.1 Termo de consentimento para participar da pesquisa**

#### **CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DE PESQUISA CLÍNICA**

##### **TÍTULO**

##### **AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE ANTITETÂNICA NO IDOSO: NÍVEL DE PROTEÇÃO ATUAL, ANÁLISE DE SOROCONVERSÃO E PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS DA VACINA DUPLA TIPO ADULTO.**

**REALIZAÇÃO:** Universidade Federal de Minas Gerais / Instituto Butantã – São Paulo / Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte - Coordenação Técnica de Imunização / Diretoria de Apoio e Assistência ao Idoso – Prefeitura de Belo Horizonte / Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais – Coordenadoria de Doenças Controláveis por Imunização.

**PESQUISADORES:** Dr. Edgar Nunes de Moraes – Mestre em Medicina Tropical –  
Doutorando em Medicina.  
Dr. Ênio Roberto Pietra Pedroso – Doutor em Medicina Tropical –  
Orientador da Pesquisa.

**LOCAL DA PESQUISA:** Asilos e Grupos de Convivência do Município de Belo Horizonte.

**LABORATÓRIO:** Instituto Butantan – São Paulo

**INTRODUÇÃO:** Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. A sua participação nesta pesquisa é voluntária e você, ou seu representante legal, tem todo o direito de recusar a participar, sendo que a sua decisão

pessoal será sempre acatada. Não haverá nenhum custo para a realização dos exames sorológicos previstos na pesquisa e nem será pago nenhum valor para seus participantes.

## OBJETIVOS

1. Identificar, através de exames de sangue (sorologia), a presença de anticorpos protetores contra o tétano em idosos de asilo e grupos de convivência de Belo Horizonte;
2. Verificar os fatores responsáveis pela imunidade contra o tétano;
3. Avaliar a resposta vacinal do idoso ao esquema básico de 3 doses da dT.

**PROCEDIMENTOS:** A sua participação neste estudo será apenas no momento da entrevista clínica e das coletas de sangue para os exames sorológicos. O estudo terminará quando todos os pacientes previstos para participar da pesquisa tiverem sido entrevistados e submetidos às coletas de sangue.

**RISCOS:** O único exame previsto nesta pesquisa é o exame de sangue. A coleta de sangue, desde que feita com material exclusivo e descartável, não apresenta risco efetivo.

**DESCONFORTOS:** A retirada de sangue raramente poderá ocasionar algum desconforto, como tontura e inflamação da veia. Pode ocorrer discreta dor, ferimentos ou sangramento no local da punção. Há também uma remota possibilidade de ocorrer infecção.

**BENEFÍCIOS:** O principal benefício da sua participação neste estudo é a contribuição ao conhecimento científico. Os dados apurados ajudarão a conhecer melhor o nível de proteção contra o tétano em idosos e o melhor esquema vacinal para esta população, realçando a necessidade de uma política de vacinação para o idoso. Você poderá se beneficiar pessoalmente caso não apresente imunidade contra o tétano, pois será submetido ao esquema básico de vacinação, como recomendado pela Organização Mundial de Saúde.

**CONFIDENCIALIDADE:** Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei. Os pesquisadores poderão verificar e, ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome, para serem orientados quanto ao esquema básico da vacina. Qualquer publicação dos dados não o identificará.

CONSENTIMENTO: Li ou ouvi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e ter minhas dúvidas esclarecidas. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim ou meu representante legal, indicando o meu consentimento para participar deste estudo. Este termo ficará arquivado e poderá ser consultado em caso de necessidade.

---

Assinatura do Paciente ou Representante Legal

---

Data

---

Assinatura da Testemunha

---

Data

---

Assinatura do Pesquisador

---

Data

## 9.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº: ETIC 049/99

Interessado: Prof. Edgar Nunes de Moraes

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP aprova definitivamente no dia 24.10.2000 o projeto de pesquisa intitulado: *«Avaliação da imunidade anti-tétano no idoso: nível de proteção atual, análise de soro-conversão e principais efeitos colaterais da vacina dupla tipo adulto »* Versão final em outubro.2000 e o Termo de Consentimento, do referido projeto, de interesse do **Prof. Edgar Nunes de Moraes**.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco**  
Presidente do COEP/UFMG

Av. Alfredo Balena, 110-1º andar  
Bairro Santa Efigênia - Cep: 30.130-100 - Belo Horizonte -MG  
Telefone: (031)- 248-9364 FAX: (031) 248 9380

### 9.3 Questionário Epidemiológico e Funcional

**1. Número:**

**2. Entidade:**

**3. Nome:**

**4. Ocupação:**

**5. Sexo:**

**0.** *Masculino*

**1.** *Feminino*

**6. Idade:**

**7. Escolaridade:**

**0.** Analfabeto

**1.** Ensino Fundamental completo ou incompleto;

**2.** Ensino médio/superior completo ou incompleto;

**3.** Ignorado/desconhecido.

**8. História vacinal Antitetânica:**

**0.** *Recente (vacinação antitetânica em dia);*

**1.** *História de uma dose nos últimos 10 anos;*

**3.** *História vacinal indeterminado*

**9. Nível Sócioeconômico (No salário mínimo/mês):**

## 10. Grau de autonomia e independência funcional (Katz, 1963)

<b>FUNÇÃO</b>	<b>INDEPENDÊNCIA</b> <i>Faz sozinho, totalmente, habitualmente e corretamente atividade considerada</i>	<b>DEPENDÊNCIA</b> <i>Faz parcialmente ou não corretamente a atividade</i>
<p><b>BANHAR-SE</b> <i>Usa adequadamente chuveiro, sabão e/ou esponja</i></p>	<p>Independente para entrar e sair do banheiro ou necessita de assistência no banho somente para uma parte do corpo (tal como costas e pernas)</p>	<p>Recebe assistência no banho para mais de uma parte do corpo ou não se banha</p>
<p><b>VESTIR-SE</b> <i>Apanha a roupa do armário ou gaveta, veste-se e consegue despir-se. Exclui-se calçados.</i></p>	<p>Independente para pegar a roupa e se vestir, exceto para amarrar os sapatos</p>	<p>Recebe assistência para pegar as roupas ou vestir-se, ou fica parcialmente ou completamente despido</p>
<p><b>USO DO BANHEIRO</b> <i>Locomove-se até o banheiro, despe-se e limpa-se e arruma a roupa.</i></p>	<p>Independente para ir ao banheiro e se limpar.</p>	<p>Recebe assistência para ir ao banheiro ou limpar-se ou arrumar a roupa após a eliminação ou para usar comadre ou urinol à noite ou não vai ao banheiro para o processo de eliminação</p>
<p><b>TRANSFERIR-SE</b> <i>Locomove-se da cama para a cadeira e vice-versa</i></p>	<p>Independente para entrar ou sair do leito, sentar e levantar da cadeira.</p>	<p>Move-se ou sai da cama ou cadeira com assistência ou não sai da cama</p>
<p><b>CONTINÊNCIA</b></p>	<p>Controla a eliminação intestinal e urinária por si mesmo</p>	<p>Necessita de supervisão para manter o controle urinário e intestinal; cateter é usado ou é incontinente</p>
<p><b>ALIMENTAR-SE</b> <i>Consegue apanhar a comida do prato ou equivalente e levar à boca</i></p>	<p>Alimenta-se sozinho exceto pela assistência para cortar a carne e passar manteiga no pão</p>	<p>Recebe assistência para alimentar-se ou é alimentado parcialmente ou totalmente pelo uso de tubos ou fluidos intravenosos.</p>

## **11.Grupo:**

1. Asilos Filantrópicos
2. Grupo de Convivência da periferia
3. Asilo Particular
4. SESC

## **12. Estado Nutricional**

1. Peso:
2. Estatura:
3. Comprimento da perna (altura do joelho):
4. Circunferência do braço esquerdo:
5. Circunferência da panturrilha:
6. Prega cutânea subescapular:
7. IMC: \_\_\_\_\_

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACIP. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) Diphtheria, Tetanus and Pertussis: Guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. **WWWR**, v.34, p.405-414, 1985;
2. ADAMS, S.L. Tetanus immunization for nursing home residents. **JAMA**, v.256, p.526, 1986;
3. AGGERBECK, H. Vaccination against Diphtheria and Tetanus. Assays, antigens, adjuvants and application. **APMIS**, v.106, p.5-40, 1998;
4. ALAGAPPAN *et al.* Immunologic response to tetanus toxoid in geriatric patients. **Annals of Emergency Medicine**, v.30, p.458-462, 1997;
5. \_\_\_\_\_ . Immunologic response to tetanus toxoid in the elderly: one-year follow-up . **Annals of Emergency Medicine**, v.32, p.155-160, 1998;
6. AMATO NETO, V. *et al.* Um flanco desguarnecido na prevenção imunitária do tétano. **Rev Ass Med Brasil**, v.41(5), p.311-312, 1995;
7. ANTONELLI, R.I. *et al.* Nutricional Assesment: a primary component of multidimensional geriatric assesment in the acute care setting. **JAGS**, v.44, p.166-174, 1996;

8. BALESTRA, D.J.; LITTENBERG, B. Tetanus immunization in adults  
**JAMA**, v.272, p.1900-1901, 1994;
9. BARONE, A. A. *et al.* Tétano: Aspectos epidemiológicos,clínicos e terapêuticos. Análise de 461 casos. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**, São Paulo, v.31, n.3, p.215-225, 1976;
10. BARRAVIERA, B. Estudo clínico do tétano. Revisão. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, v.68, n.3, p145-159, 1994.
11. BAYAS, J.M. *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? **Epidemiol Infect**, v.127, p.451-460, 2001;
12. BJÖRKHOLM, B. *et al.* Booster effect of low doses of tetanus toxoid in elderly vaccines. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.19, p.195-199, 2000;
13. BLECK, T.B. Tetanus: Pathophysiology, management and prophylaxis. **Disease-a-Month**, Chicago, v.37, p.547-603, 1991;
14. \_\_\_\_\_. Clostridium tetani. In: MANDEL, G.L., DOUGLAS, R.G., BENNET J.E. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4ª edição. New York: Churchill Livingstone, 1995, p.2173-2178;
15. BÖTTINGER, M. *et al.* Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Sweden in 1991. **International Journal of Epidemiology**, v.27, p.916-925, 1998;

16. BOVIER, P.A. *et al.* Importance of patient's perceptions and general practitioners recommendations in understanding missed opportunities for immunisations in Swiss adults. **Vaccine**, v.19, p.4760-4767, 2001;
17. BRASIL. Ministério da Saúde. O controle do tétano. **Boletim Nacional de Epidemiologia**, Brasília, n.1, p.1-4, 1988;
18. BRITO, G.S. *et al.* Situação do programa de imunização e do controle de doenças preveníveis por vacinas no Estado de São Paulo e no Brasil. In: **Imunizações - Atualização**, São Paulo: Secretaria do Estado de São Paulo, 1988, v. 1, n.1;
19. CAMARANO, A.A. Envelhecimento da população brasileira: contribuição demográfica. In: Freitas, E.V.; Py L., Neri, A.L.; Cançado, F.A.X.,; Gorzoni, M.L.; Rocha, S.M. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Guanabara Koogan, 2002;
20. CAMERON, A.S. *et al.* Tetanus vaccination demands continued attention in adults. **MJA**, v.164, p.639, 1996;
21. CARSON, P.J. *et al.* Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients. **Arch Intern Med**, v.160, p.2017-2024, 2000;
22. CEDRAZ, L.M.C. Aspectos epidemiológicos do tétano em Salvador, 1985. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Bahia, v.14, n.2/4, p.217-227, 1987;

23. CHANDRA, R.K. 1999 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. **Am J Clin Nutr**, v.53, p.1087-1101, 1991;
24. CHUMLEA, W.C. *et al.* Estimating stature from knee height for persons 60 a 90 years of age. **J. Am. Geriat. Soc.**, v.33, p.116-120, 1985;
25. CILLA, G. *et al.* Inmunidad frente al tétanos en adultos mayores de 9 años **Med Clin(Barc.)**, v.103, p.571-573, 1994;
26. CROSSLEY, K. *et al.* Tetanus and diphtheria immunity in urban Minnesota adults. **JAMA**, v.242, p.2298-2300, 1983;
27. COLLET, D. **Modelling survival data in medical research**. London: Chapman & Hall, 1994;
28. DIETZ, V. *et al.* Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid: implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health problems. **Bulletin of the World Health Organization**, v.75, p.81- 93, 1997;
29. EDMONDSON, R.S.; FLOWERS, M.W. Intensive care in tetanus: management, complications and mortality in 100 cases. **British Medical Journal**, v.26, p.1401-1404, 1979;
30. EDSALL, G *et al.* Excessive use of tetanus toxoid booster. **JAMA**, v.202, p.17-19, 1967;

- 31.FERRATO,L.C.C. *et al.* Determination du niveau d'anticorps antitetaniques en donneurs de sang au moyen du test ELISA-tetanus (São Paulo, SP, Bresil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.32, p.461-166, 1990;
- 32.FINGER, H. *et al.* Tetanus immunity in senium. **Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene**, v.161, p.188-193, 1975;
- 33.FRISANCHO, A.R. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and elderly. **Am J Clin Nutr**, v.40, p.808-819, 1984;
- 34.GERGEN, P.J. *et al.* A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. **The New England Journal of Medicine**, v.332, n.12, p.761-766, 1995;
- 35.HARDING-GOLDSON,H.E.,HANNA,W.J. Tetanus: a recurring intensive care problem. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.98, p.179-184, 1995;
- 36.HENDRIKSEN, C.F.M. *et al.* The toxin binding inhibition test as a reliable in vitro alternative to the toxin neutralization test in mice for the estimation of tetanus antitoxin in human sera. **Journal of Biological Standartization**, v.16, p.287-297, 1988;
- 37.HEATH, T.C. *et al.* Tetanus immunity in an older Australian population. **Medical Journal Australian**, v.164, p.593-596, 1996;

- 38.HIGH, K.P. Micronutrients supplementation and immune function in the elderly. **Clinical Infections Diseases**, v.28, p.712-722, 1999;
- 39.HOSMER, J.R.; LEMESHOW S. **Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data**. New York: John Wiley, 1999;
- 40.\_\_\_\_\_. **Applied logistic regression**. 2ed. New York: John Wiley, 2000;
- 41.IZURIETA, H. *et al* Tetanus surveillance - United States, 1991-1994. **MMWR**, v.46, p.15-25, 1997;
- 42.JOLLIET, P. *et al*. Aggressive intensive care treatment of very elderly patients with tetanus is justified. **CHEST**, v.97, p.702-705, 1990;
- 43.KATZ, S. *et al*. Progress in the development of the index of ADL **Gerontologist**, v.10, p.20-30, 1970;
- 44.KISHIMOTO, S. *et al*. Age-related decline in the in vitro and in vivo syntheses of anti-tetanus toxoid antibody in humans. **The Journal of Immunology**, v.125, p.2347-2352, 1980;
- 45.KNIGHT, A.; RICHARDSON, J.P. Management of tetanus in the elderly. **J. Am. Board Fam. Practice**, v.5, p.43-49, 1992;
- 46.KRISTIENSEN, M. *et al*. Improved ELISA for determination of anti-diphtheria and/or anti-tetanus antitoxin antibodies in sera. **APMIS**, v.105, p.843-853, 1997;

- 47.KURTZHAL, J. *et al.* Immunity to tetanus and diphtheria in rural África.  
**Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.56, p.576-579, 1997;
- 48.LEMESHOW, S. *et al.* **Adequacy of sample size in health studies.**  
Chichester: John Wiley & Sons, 1990;
- 49.LeMAOULT, J. *et al.* Effect of age on humoral immunity, selection of the  
B-cell repertoire and B-cell development. **Immunol Rev**, v.160, p.115-  
119, 1997;
- 50.LESOURD, B. Immune response during disease and recovery in the  
elderly. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.58, p.85-98, 1999;
- 51.\_\_\_\_\_. Protein undernutrition as the major cause of decreased  
immune function in the elderly: clinical and functional implications.  
**Nutrition Reviews**, v.53, p.S86-S94, 1995;
- 52.LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly.  
**Nutrition in old age**. 21(1), 1994;
- 53.LITVOC, J. *et al.* Aspectos epidemiológicos do tétano no Estado de São  
Paulo (BRASIL). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São  
Paulo**, v.33, n.6, p.477-484, 1991;
- 54.MASAR, I. *et al.* Immune response of elderly to booster of tetanus. In:  
Nistico, G *et al.* **Proceedings of the Eighth International Conference on  
Tetanus**, Leningrado, 25-28, 1987. Rome, Pythagora Press, 1989: 251-  
253;

- 55.LÓPEZ, M. *et al.* Tratamiento intensivo del tetanus clinico. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.48, p.138-147, 1975;
- 56.MAPLE, P.A.C. *et al.* Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. **Vaccine**, v.19, p.167-173, 2001;
- 57.MARTINELLI, R. *et al.* Tetanus as a cause of acute renal failure possible role of rhabdomyolysis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.26, p.1-4, 1993;
- 58.MARK, A. *et al.* Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. **Vaccine**, v.17, p.2067-2072, 1999;
- 59.McQUILLAN, G.M. *et al.* Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. **Ann Intern Med**, v.7, p.660-606, 2002;
- 60.MELKER, H.E. *et al.* A population-based study on tetanus antitoxin levels in the Netherlands. **Vaccine**, v.18, p.100-108, 2000;
- 61.MENEGHEL, S.N. Vigilância epidemiológica do tétano no Rio Grande do Sul, Brasil. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.105, n.2, p.139-150, 1988;
- 62.MICHELE, D.J.; SILVA, T.M.A. Cardiovascular findings in a patients with severe tetanus. **Critical Care Medicine**, v.11, p.828-829, 1983;
- 63.MILLER, R.A. The aging immune system: primer and prospectus. **Science**, v.273, p.70-76, 1996;

- 64.MORAES, J.C. O tétano no Estado de São Paulo. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v.101, p.31-33, 1983;
- 65.MORAES, E.N.; PEDROSO E.R.P. Tétano no Brasil: doença do idoso? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.33, p.271-275, 2000;
- 66.\_\_\_\_\_. **Tétano no Brasil e em Minas Gerais: doença do idoso?** Minas Gerais, 1998. 71f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte;
- 67.MOLLARET, M.P. *et al.* Le traitement du tétanus au centre de réanimation de la hôpital Claude-Bernard. **La Presse Medicale**, v.73, n.38, p.2153-2156, 1965;
- 68.MURPHY, S.M. *et al.* Tetanus immunity in elderly people. **Age and Ageing**, v.24, p.99-102, 1995;
- 69.MUSICH, S. *et al.* Self-reported utilization of preventive health services by retired employees age 65 and older. **J Am Geriat Soc**, v.49, p.1665-1672, 2001;
- 70.NAJAS, M.; PEREIRA F.A.I. Nutrição. In: Freitas, E.V.; Py, L.; Neri, A.L.; Cançado, F.A.X.; Gorzoni, M.L.; Rocha, S.M. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002;

- 71.NAJAS, M.S. **Avaliação do estado nutricional de idosos a partir da utilização da medida do comprimento da perna –“knee height”- como método preditor da estatura.** 1995. 79f. Tese (Mestrado). Programa de Pós-Graduação da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo;
- 72.NOLLA-SALAS, M.; GARCÉS-BRUCÉS, J. Severity of tetanus in patients older than 80 years: Comparative study with younger patients. **Clinical Infectious Diseases**, v.16, p.591-592, 1993;
- 73.PAI, S. *et al.* Tetanus immune status of adult patients in an urban family practice. **J. Fam. Pract.** ,v.23, p.582-583, 1986.
- 74.PAGANELLI, T. *et al.* Humoral immunity in aging. **Aging Clin Exp Res**, v.6, p.143-148, 1994;
- 75.PEETERMANS, W.E.; SCHEPENS, D. Tetanus – still a topic of present interest: a report of 27 cases from a Belgian referral hospital. **Journal of Internal Medicine**, v.239, p.249-252, 1996;
- 76.PROSPERO, E.*et al.* Epidemiology of tetanus in the Marches region of Italy, 1992-1995. **Bulletin of the World Health Organization**, v.76, p. 47-54, 1998;
- 77.RICHARDSON, J.P.; KNIGHT, A.L. The prevention of tetanus in the elderly. **Arch Intern Med**, v.151, p.1712-1717, 1991;

78. RUBEN, F.L. *et al.* Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria (TD) immunization. **American Journal of Epidemiology**, v.108, p.145-149, 1978;
79. \_\_\_\_\_ . Follow-up study: protective immunization in the elderly. **AJPH**, v.73, p.1330, 1983;
80. SALOMONOVA, K.; VIZEK, S. Secondary response to boosting by purified aluminum-hydroxide-adsorbed tetanus antitoxin in aging and in aged adults. **Immunobiology**, v.158, p.312-319, 1981;
81. SANFORD, J.P. Tetanus - Forgotten but not gone. **The New England Journal of Medicine**, v.332, p.812-813, 1995;
82. SCHATZ, D. *et al.* Aging and the immune response tetanus toxoid: diminished frequency and level of cellular immune reactivity to antigenic stimulation. **Clinical and Diagnostic Immunology**, v.5, p.894-896, 1998;
83. SCHER, K.S. *et al.* Inadequate tetanus protection among rural elderly, **South Med. J.**, v.78, p.153-156, 1985;[
84. SIQUEIRA, A.L. *et al.* Dimensionamento da amostragem em estudos clínicos e epidemiológicos. In: **32<sup>a</sup> Reunião Regional da Associação Brasileira de Estatística (ABE)**, 2001, Salvador/BA;
85. SIMONSEN, O. *et al.* ELISA for the routine determination of antitoxic immunity to tetanus. **Journal of Biological Standardization**, v.14, p.231-239, 1986;

86. SCHEIBEL, I. *et al.* Duration of immunity to diphtheria and tetanus after active immunization. **Acta Path. et. Microbiol. Scandinav**, v.67, p.380-392, 1966;
87. SHOHAT, T. *et al.* Immunologic response to a single dose of tetanus toxoid in older people. **J Am Geriat Soc**, v.48, p.949-951, 2000;
88. SIMONSEN, O. *et al.* The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. **Acta Path Microbiol. Immunol. Scand.**, v.94, p.77-82, 1986;
89. STARK, K. *et al.* Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. **Vaccine**, v.17, p.844-850, 1999;
90. STEIGMAN, J. Abuse of tetanus toxoid. **J Pediatr**, v.72, p.753-754, 1968;
91. TAVARES, W. *et al.* Contaminação do solo do Estado do Rio de Janeiro pelo *Clostridium tetani*. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.13, p.411-417, 1971;
92. \_\_\_\_\_ . Profilaxia do tétano. Fundamentos e crítica de sua realização. **Rev Ass Med Brasil**, v.28, p.10-14, 1982. Suplemento 1;

93. TREZENA, A.G. *et al.* Correlação entre avaliações dos níveis de antitoxina tetânica em soros por ensaios de “*toxin binding inhibition*” *in vitro* e soroneutralização *in vivo*. In: **Anais da Reunião Científica Anual do Instituto Butantan**, São Paulo, 2001;
94. TRUJILLO *et al.* Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus: analysis of 641 cases. **Chest**, v.92, p.63-65, 1987;
95. \_\_\_\_\_. Tetanus in the adult: intensive care and management experience with 233 cases. **Critical Care Medicine**, v.8, p.419-423, 1980;
96. UDWADIA, F.E. *et al.* Tetanus and its complications: Intensive care and management experience in 150 Indian patients. **Epidem. Inf.**, v.99, p.675-684, 1987;
97. VALENTINO, M.; RAPISARDA, V. Tetanus in a central Italian region: scope for more effective prevention among unvaccinated agricultural workers. **Occup. Med.**, v.51, p.114-117, 2001;
98. VERONESI, R. Controle do tétano no Estado de São Paulo. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v.26, p.223-228, 1971;
99. \_\_\_\_\_. Tétano. In: Veronesi, R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p.448-466;

100. WEISS, B.P.; STRASSBURG, M.A.; FEELEY, J.C. Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in Los Angeles County. **Am. J. Public Health**, v.73, p.802-804, 1983;