

Condições para a Eliminação do Sarampo, Parotidite e Rubéola com Duas Doses de Vacina

GOMES M. C. ⁽¹⁾, DOMINGOS T. ⁽²⁾, PAULO A. C. ⁽¹⁾

Resumo

A maioria dos países da União Europeia introduziu a 2.^a dose da vacina anti-sarampo-parotidite-rubéola (VASPR) com o objectivo de eliminação destas infecções na próxima década. Apresentam-se os resultados dum modelo matemático com o qual se estudaram as condições para eliminação com as duas doses da VASPR, nomeadamente, quais as proporções de indivíduos a imunizar na 1.^a e 2.^a dose, e qual a idade em que deve ser ministrada a 2.^a dose, para se conseguir eliminação. O modelo mostra que uma elevada (>90%) percentagem de imunização na 1.^a dose continua a ser crucial para a eliminação. Se esta percentagem baixar para níveis moderados (50-80%) a percentagem de indivíduos a imunizar na 2.^a dose será tão elevada que está provavelmente fora do alcance do PNV nacional. Uma elevada percentagem na 1.^a dose, porém, possibilita a eliminação mesmo com percentagens moderadas na 2.^a dose. Se a percentagem na 1.^a dose fôr elevada, a idade exacta em que a 2.^a dose é dada (dentro do intervalo 3-13 anos usado nos países da UE) é praticamente irrelevante. Recomenda-se que seja escolhida segundo critérios logísticos relativos ao objectivo de conseguir coberturas vacinais moderadas a elevadas.

Palavras-Chave: Sarampo, parotidite, rubéola, eliminação de doenças transmissíveis.

Summary

Requirements for Elimination of Mumps and Rubella with Two Doses

Most countries in the European Union have introduced the 2nd dose of the Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccine with the goal of eliminating these diseases in the next decade. A

mathematical model was used to examine the requirements for elimination under two doses of the MMR vaccine, namely, what proportions of the population are to be immunised at each dose and what is the best age to vaccinate in the 2nd dose if elimination is the goal. Our results show that a high immunisation coverage (>90%) in the 1st dose is still crucial for elimination. If coverage in the 1st dose is reduced to moderate levels (50-80%) the percent coverage for elimination in the 2nd dose is probably too high to be achieved. With high levels of immunisation coverage in the 1st dose, however, a moderate coverage in the 2nd dose might be enough for disease elimination. With a high coverage in the 1st dose, the precise age of vaccination in the 2nd dose is relatively unimportant if within the 3-13 years old range currently in practice in the EU. It is thus recommended that it is chosen based on logistic considerations on how best to achieve high percentage coverages in the 2nd dose.

Key-Words: Measles, mumps, rubella, eradication of infectious diseases.

1. Introdução

A maior parte dos países da União Europeia introduziu neste final de século a segunda inoculação da VASPR (vacina anti-sarampo, parotidite e rubéola) ⁽¹⁻³⁾. Portugal, por exemplo, fê-lo em 1990, com a recomendação de que a segunda dose fosse ministrada aos 11-13 anos de idade ⁽⁴⁾. A introdução da segunda dose da VASPR segue-se ao reconhecimento de que a eliminação de doenças infantis transmissíveis, com uma única dose de vacina, só é possível com percentagens de cobertura vacinal muito elevadas (>95%) e na ausência de falências vacinais secundárias significativas. Esta previsão, oriunda de modelos matemáticos ^(5, 6), tem sido confirmada pela persistência destas doenças entre nós, nalguns casos com surtos epidémicos recorrentes, não obstante as elevadas taxas de cobertura vacinal habitualmente reclamadas para Portugal ^(7, 8).

Alguns autores têm sugerido que a introdução da segunda dose da VASPR permitirá a eliminação do sarampo, parotidite e rubéola ainda na primeira década do

Correspondência: M. C. Gomes

⁽¹⁾ Faculdade de Ciências de Lisboa
DBV, Bloco C2, Piso 4 – Campo Grande – 1700 Lisboa, Portugal
Tel.: 3511-7573141 (ext. 1558) – Fax: 3511-7500048
e-mail: mcg@cc.fc.ul.pt

⁽²⁾ Grupo de Dinâmica Não Linear
Dep. Engenharia Mecânica, Sec. Termodinâmica Aplicada
Instituto Superior Técnico
Av. Rovisco Pais, 1 – 1049-001 Lisboa, Portugal

Aceite para publicação em 02/03/99.

Entregue para publicação em 26/01/99.

século XXI ⁽¹⁻²⁾. Porém, tanto quanto é do nosso conhecimento, não existia até recentemente uma investigação rigorosa das taxas de cobertura vacinal que, com duas doses, conduzem à eliminação destas doenças. O assunto não é trivial, pois não basta a introdução de uma segunda dose para garantir automaticamente a eliminação. De facto, é previsível que a cobertura vacinal de crianças ainda susceptíveis à infecção, na idade correspondente à segunda dose, seja baixa ou moderada. Estas crianças não compareceram à primeira dose da vacina, tendo menor probabilidade de comparecer à segunda dose do que as que compareceram à primeira. Poderão o sarampo, a parotidite e a rubéola ser eliminadas com taxas de imunização moderadas na segunda dose?

Uma outra questão, relevante para a eliminação destas doenças, é a idade em que devem ser ministradas as doses da vacina. Na maioria dos países industrializados a primeira dose da VASPR é dada entre os 12 e os 15 meses de idade. A discussão em torno da idade mais adequada para a primeira dose tem-se centrado em torno da probabilidade de que os recém-vacinados venham a desenvolver e manter defesas imunitárias activas contra as infecções ^(5, 9, 10). A idade de tomada da segunda dose da VASPR, porém, aparenta reunir um consenso muito inferior. Na União Europeia, por exemplo, a segunda dose da VASPR é dada em idades que variam entre os 3 e os 13 anos de idade ⁽³⁾ e, nos Estados Unidos, a Academia Americana de Pediatria em 1989 recomendou que a segunda dose da VASPR fosse dada aos 11-12 anos mas, recentemente, reviu esta recomendação para 4 a 6 anos de idade ⁽¹¹⁾.

Neste artigo apresentamos uma investigação das duas questões levantadas: qual a combinação de taxas de cobertura vacinal, na primeira e segunda dose, capazes de conduzir à eliminação do sarampo, parotidite e rubéola em Portugal, e ainda, qual a influência da idade em que é dada a segunda dose da VASPR para efeitos de eliminação daquelas infecções.

2. Métodos

2.1. O modelo compartimental

O modelo utilizado considera a população dividida em cinco compartimentos ou categorias. Numa população onde o sarampo, a parotidite e a rubéola (SPR) são endémicos, a esmagadora maioria dos recém-nascidos goza de imunidade passiva herdada da mãe. Estes recém-nascidos constituem a nossa primeira categoria populacional, os *Protegidos* maternos. Passado o período de protecção, tornam-se susceptíveis à infecção e assim permanecem até contactarem com a mesma. No seu con-

junto, estes indivíduos constituem a categoria dos *Susceptíveis*. Eventualmente, um indivíduo susceptível contacta com a doença. Durante algum tempo (alguns dias, no caso SPR) o indivíduo fica infectado mas não é infeccioso, isto é, não é ainda capaz de transmitir a infecção a outros indivíduos. Diz-se então que está no estado latente e, no seu conjunto, estes indivíduos formam a categoria dos *Latentes*. A partir do momento em que um indivíduo se torna capaz de transmitir a doença, passou a fazer parte de outra categoria populacional, a categoria dos *Infecciosos*, na qual permanece enquanto tiver capacidade de transmissão. Finalmente, o indivíduo infectado recupera da doença, tornando-se em geral imune à mesma para o resto da vida. Encontra-se então removido do processo de transmissão e passa a integrar a categoria dos *Removidos*.

Protegidos, susceptíveis, latentes, infecciosos e removidos são, assim, os compartimentos em que toda a população foi dividida e entre os quais os indivíduos fluem (Figura 1). Os valores médios das taxas de passagem entre compartimentos são conhecidos para a maioria das doenças infantis e dependem das características da interacção entre o hospedeiro e o agente etiológico da infecção. A imunização por vacinação tem o efeito de transportar indivíduos directamente da categoria dos susceptíveis para a dos removidos (Figura 1). Se se tiver em atenção que, dentro de cada categoria, os indivíduos estão subdivididos em idades, pode-se conceber a deslocação de indivíduos dos susceptíveis para os removidos nas idades em que são ministradas as doses da vacina.

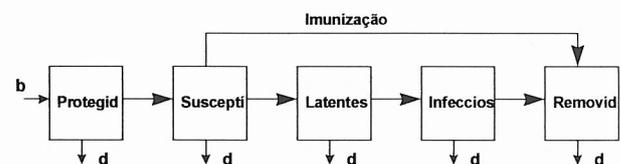


FIG. 1 – Modelo compartimental do sarampo, parotidite e rubéola, numa grande população, em que os indivíduos são classificados como protegidos maternos, susceptíveis, latentes, infecciosos e removidos ou imunes. As setas indicam o sentido do fluxo de indivíduos entre compartimentos; b = natalidade, d = mortalidade natural.

Esta conceptualização da população é comum em epidemiologia teórica ⁽⁵⁾ e é equacionável e resolúvel em termos matemáticos, sob o pressuposto de que os indivíduos de todas as categorias estão homoganeamente misturados no espaço. Existem certas doenças para as quais

este pressuposto de mistura homogénea é claramente abusivo. É o caso de doenças fortemente associadas a grupos de risco ou de doenças transmitidas sexualmente. Porém, no caso de doenças transmitidas por partículas que se propagam no ar, o pressuposto é adequado como primeira aproximação à realidade, pois as conclusões a que ele conduz têm dado boas provas na interpretação de dados epidemiológicos reais em grandes populações ⁽⁵⁾.

2.2. Matematização do modelo

Numa grande população, em que nascimentos, mortos e transferência de indivíduos entre as categorias da Figura 1 ocorrem permanentemente, a variação do número de indivíduos dentro de qualquer categoria pode ser matematicamente representada por uma equação diferencial em que intervêm todos os fluxos de entrada e saída na categoria (mortalidade, fluxos de e para as categorias contíguas, vacinação). Um modelo com cinco categorias, é representado por um sistema com cinco equações. As soluções deste sistema, uma vez determinadas, são equações que permitem calcular o número de indivíduos em cada idade, dentro de cada categoria, quando o sistema está em equilíbrio. Este conceito matemático de equilíbrio é uma metáfora, para representar o facto de que a doença é endémica desde há muitos anos e, com maiores ou menores oscilações, apresenta uma prevalência média que caracteriza o seu endemismo. A introdução da vacinação em massa vem perturbar este equilíbrio. Uma das tarefas do modelador matemático consiste, precisamente, em prever qual é o novo equilíbrio para que o sistema tende após a implementação continuada da vacinação. Nesse novo equilíbrio, o número de indivíduos latentes e infecciosos irá depender da proporção de indivíduos que é vacinada todos os anos. Previsivelmente, latentes e infecciosos irão diminuir, mas não é garantido que sejam eliminados.

Suponha-se que o programa de vacinação consiste em dar n doses, nas idades X_1, X_2, \dots, X_n e sejam q_1, q_2, \dots, q_n a proporção de indivíduos susceptíveis que são efectivamente imunizados em cada uma das idades de vacinação. O estudo do modelo matemático correspondente à Figura 1 permite também clarificar quais são as proporções q_1, q_2, \dots, q_n necessárias para conseguir eliminar a infecção. No caso particular em que são dadas apenas $n=2$ doses de vacina, a equação [A2] do Apêndice indica quais os valores de q_1 e q_2 que levam à eliminação. Suponha-se, por exemplo, que a primeira dose da VASPR imuniza em média uma proporção q_1 dos indivíduos. A equação [A2] permite então calcular a proporção que tem de ser imunizada na segunda dose, q_2 , para se conseguir eliminar a infecção. Como seria de

esperar, o valor de q_2 que leva à eliminação, depende não só de q_1 , mas também das idades em que as doses são dadas (X_1 e X_2) (Cf. [A2]).

2.3. Parâmetros usados nos cálculos

O valor de q_2 crítico para eliminação da infecção, depende do programa de vacinação implementado ($X_1, X_2; q_1$), do tempo de exposição à infecção, expresso pela longevidade da população (L), subtraída da duração do período de protecção maternal (M) e, finalmente, de A , a idade média em que a infecção era contraída pela primeira vez antes da implementação da vacinação (equação [A2]). O valor de L foi fixado em 75 anos de idade ⁽¹²⁾ e o valor de M em 6 meses de idade ^(9, 13-15). O valor de A é mais influente nos resultados e tem em si implícitas características de transmissibilidade da infecção. Se a taxa de transmissão for muito elevada, a probabilidade de um susceptível ser infectado ao fim de poucos anos é elevada e, portanto, A deve ser baixo. O contrário acontece se a transmissibilidade da infecção for baixa. O valor real de A pode ser obtido a partir de sondagens de seroprevalência ou de notificações da infecção por idade, antes da implementação da vacinação.

Em 1987 iniciou-se em Portugal a vacinação anti-parotidite em larga escala, bem como os registos de casos de parotidite por idade ^(8, 16). Nos anos 1987-90, os mais próximos do período pré-vacinal, a maior incidência de parotidite registava-se no grupo etário dos 5-9 anos, seguido dos grupos 1-4 e 10-14 anos de idade. A média geométrica das idades de infecção, coloca o valor de A entre 9 e 11 anos de idade, consistente com o inquérito serológico nacional ⁽¹⁷⁾ levado a cabo em 1979. No entanto, parecem altos quando comparados com alguns países europeus. Na Holanda, o pico de infecções ocorre nos 4-6 anos ⁽¹⁸⁾ e no Reino Unido a idade média de infecção em 1988 era de 6-7 anos ⁽¹⁵⁾. Neste estudo adoptou-se o valor de $A=8$ anos para a parotidite, o que implica uma menor transmissibilidade que o sarampo e a rubéola.

As notificações de casos de sarampo por idade em Portugal iniciaram-se em 1987, não sendo representativas do período pré-vacinal, uma vez que a vacinação em massa foi iniciada em 1973-74. No inquérito serológico ⁽¹⁷⁾ de 1979, metade das crianças nos grupos de 0-4 e 5-9 anos eram já seropositivas para o sarampo, muitas por acção da vacinação. Extensa informação sobre a epidemiologia do sarampo em outros países ^(5, 9, 13, 14), sugere um valor médio de $A=6$ anos de idade para os países industrializados, o qual será adoptado aqui.

No que respeita à rubéola, a vacinação em larga escala iniciou-se em 1987. No inquérito serológico nacional ⁽¹⁹⁾ de 1979, as percentagens de indivíduos que já

haviam contactado com a infecção nos grupos etários de 0-4, 5-9 e 10-19 anos de idade eram, respectivamente, 29%, 56% e 82%. Nos países industrializados, a idade média de infecção pelo vírus da rubéola na época pré-vacinação, estimada a partir de dados serológicos, variou entre 6 e 10 anos de idade ⁽¹³⁾. Neste estudo, pressupôs-se uma transmissibilidade para a rubéola intermédia entre o sarampo e a parotidite, adoptando-se $A=7$ anos de idade.

3. Resultados

As proporções de imunizados com a VASPR na primeira e segunda dose, respectivamente q_1 e q_2 , capazes de eliminar o sarampo, a parotidite e a rubéola, foram calculadas a partir da equação [A2]. A idade em que a primeira dose é dada foi fixada em 15 meses, tal como é recomendado no PNV português. Para a segunda dose, simularam-se três idades: 3, 6 e 11 anos de idade. Os 11 anos eram a idade recomendada no PNV desde 1990 e os 6 anos são a idade recomendada no PNV que se prevê venha a entrar em vigor em 2000 ⁽²⁰⁾.

A figura 2 apresenta gráficos que ilustram todas as combinações possíveis de pares (q_1 , q_2) capazes de eliminar as infecções SPR. O ponto onde as curvas intersectam o eixo das abcissas, indica a proporção mínima de indivíduos que teria de ser imunizada todos os anos para conseguir eliminar as infecções, caso fosse dada só uma dose de vacina aos 15 meses de idade. Esses valores de

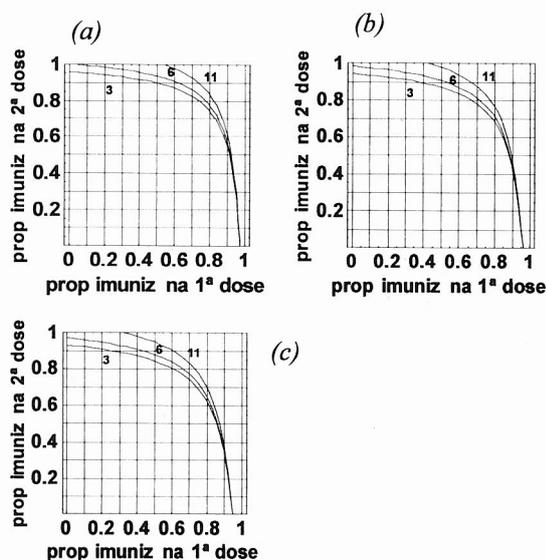


FIG. 2 – Dependência da proporção de imunização na segunda dose da VASPR (q_2 em ordenadas), relativamente à proporção na primeira dose (q_1 em abcissas), para conseguir eliminar a infecção com as duas doses. As linhas correspondem a três idades diferentes de administração da segunda dose: 3, 6 e 11 anos de idade. A idade da primeira dose foi fixada em 15 meses de idade. (a) Sarampo, (b) Rubéola, (c) Parotidite.

q_1 estão entre 0.95 e 0.97 (Figura 2) o que corresponde a coberturas vacinais que rondam os 100% (admitindo eficácias vacinais superiores a 95%). À medida que a proporção imunizada na segunda dose aumenta, de 0 para 1, a proporção mínima a imunizar na primeira dose diminui de forma não-linear. Inicialmente pouco se altera mas, a partir de níveis moderados de imunização na segunda dose (> 0.4 a 0.6), o valor de q_1 mínimo para eliminação diminui mais rapidamente.

4. Conclusões

As principais conclusões a tirar derivam directamente da Figura 2, têm carácter qualitativo e são válidas para todas as infecções SPR. A primeira conclusão é que, para conseguir a eliminação destas infecções, é crucial a manutenção de uma elevada percentagem de cobertura vacinal na primeira dose da VASPR, mesmo em presença da segunda dose da vacina. Se, por exemplo, a proporção de imunizados na primeira dose fosse inferior a 80-85%, a eliminação só seria possível se fossem imunizados mais de 60-70% dos indivíduos ainda susceptíveis na idade da segunda dose (Figura 2). Estes valores para a segunda dose são provavelmente difíceis de atingir, atendendo à dificuldade de alcançar os indivíduos que escaparam à primeira dose.

Uma elevada ($> 90-95%$) cobertura vacinal na primeira dose, por outro lado, possibilita a eliminação das infecções SPR com níveis de imunização moderados ou mesmo baixos ($< 40%$) na segunda dose. A manutenção de uma forte cobertura vacinal aos 15 meses de idade, abre portanto perspectivas de eliminação da infecção com a segunda dose, não obstante as potenciais dificuldades em conseguir altas percentagens de imunização nesta última.

Outra conclusão diz directamente respeito à idade em que deve ser dada a segunda dose. A idade exacta da segunda dose só aparenta ser relevante se as percentagens de cobertura na primeira dose forem moderadas ou baixas. Se a percentagem de cobertura vacinal na primeira dose for elevada ($> 90-95%$), a idade da segunda dose pouco influencia a probabilidade de eliminação da infecção. As curvas que representam combinações de valores (q_1 , q_2) capazes de eliminação, são indistinguíveis para valores muito altos de q_1 (Figura 2). A decisão acerca da idade a recomendar para a segunda dose deve, portanto, ter em atenção considerações logísticas, relativas a custos ou à facilidade de alcançar os candidatos à vacina. Em Portugal, o modelo indica que o abaixamento da idade da segunda dose da VASPR de 11-13 anos para 6 anos não será determinante, só por si, para eliminar as infecções SPR. Este abaixamento, contudo, pode contribuir

para conseguir trazer mais crianças aos postos de vacinação, eventualmente conduzindo a níveis moderados de imunização na segunda dose. Esse facto, em combinação com as elevadas taxas de cobertura vacinal da VASPR aos 15 meses de idade em Portugal, abriria perspectivas muito optimistas para o objectivo de eliminação das infecções SPR na próxima década.

Apêndice

Um modelo compartimental numa grande população estacionária, como o da Figura 1, pode ser representado matematicamente por um sistema de equações diferenciais ordinárias lineares. Nas soluções deste sistema, está presente a taxa de transferência de indivíduos do compartimento dos susceptíveis para o dos latentes. Esta taxa, dependente da probabilidade de um susceptível ser infectado numa unidade de tempo, é conhecida em epidemiologia por «força de infecção», simbolicamente λ . O valor real de λ , pode ser estimado a partir de inquéritos serológicos ou de notificações obrigatórias das doenças ⁽¹⁶⁾. Quando se pretende simular cenários hipotéticos de vacinação, λ é calculado iterativamente a partir de uma equação onde o cenário que se pretende simular ($X_1, X_2, \dots; q_1, q_2, \dots$) é tido em consideração. Demonstra-se ⁽²¹⁾ que a fórmula iterativa para λ é:

$$\lambda = \frac{L - M}{(A - M)(\lambda - d)L} W \quad [A1]$$

sendo L a longevidade da população, A a idade em que a infecção era, em média, apanhada antes de haver vacinação e M a duração média do período de protecção maternal. No caso particular em que são administradas duas doses de vacina, o valor de W é dado por,

$$W = \lambda - d + d e^{-\lambda x_1} - \lambda e^{-dL} + d \left(e^{-\lambda x_2} - e^{-\lambda x_1} \right) \left(1 - q_1 + e^{\lambda x_1 - d x_1} q_1 \right) + d \left(e^{-\lambda L} - e^{-\lambda x_2} \right) \left[\left(1 - q_1 \right) \left(1 - q_2 \right) + e^{\lambda x_1 - d x_1} q_1 \left(1 - q_2 \right) + e^{\lambda x_2 - d x_2} q_2 \right]$$

sendo d a taxa de perda da protecção dos anticorpos maternos ($d=1/M$). Quando a infecção é eliminada, a força de infecção torna-se nula ($\lambda=0$). A equação [A1] permite investigar qual é o cenário de vacinação que satisfaz a condições $\lambda=0$. As combinações de valores de q_1 e q_2 que conduzem à eliminação da infecção, podem ser obtidas determinando o limite de [A1] quando $\lambda \rightarrow 0$ e explicitando o resultado para q_2 :

$$q_2 = \frac{L \left(1 - q_1 - \frac{A - 1/d}{L - 1/d} \right) - 1/d + q_1 \left[x_1 - (x_1 - L) e^{-d x_1} \right]}{(L - x_2) (1 - q_1 + q_1 e^{-d x_1} - e^{-d x_2})} \quad [A2]$$

A equação [A2] permite determinar a proporção de indivíduos, ainda susceptíveis na idade X_2 , que têm de ser imunizados pela segunda dose da vacina, a fim de se conseguir a eliminação da infecção. Esse valor de q_2 capaz de eliminação depende da proporção já imunizada na primeira dose (q_1), das idades de vacinação (X_1, X_2), do tempo durante o qual um indivíduo está disponível para contrair a infecção, expresso por $(L-1/d)$ e, finalmente, da idade média de infecção antes da implementação da vacina, A.

Agradecimentos

O trabalho de A. C. Paulo tem sido apoiado financeiramente pelo Subprograma Ciência e Tecnologia do 2.º Quadro Comunitário de Apoio.

Bibliografia

1. Gay N, Miller N, Hesketh L, Morgan-Capner P, Ramsay M, Cohen B, Brown D. Mumps surveillance in England and Wales supports introduction of two dose vaccination schedule. *Comm Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: R21-5.
2. Levy-Bruhl D, Maccario J, Richardson S, Guerin G. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge de la second vaccination. Rougeole-Oreillons-Rubéole. *Note de la Direction Générale de la Santé* 1997; BEH 29/1997.
3. Helwig H, Mertsola J, Harvey D, Nicolopoulos D, Schaack J-C, Sedlack W. Childhood immunisation in the European Union. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 676-80.
4. Ministério da Saúde. Normas de vacinação do Programa Nacional de Vacinação. Circular Normativa 10/DTP de 4.09.90, DGCS, Lisboa 1990.
5. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
6. Gomes MC, Paulo AC. Porque razão é tão difícil erradicar doenças infecciosas? *Rev Port Doen Infec* 1997; 20: 212-19.
7. Lima G. O sarampo que ainda temos. *Saúde em Números* 1996; 11: 9-14.
8. Dias JA, Cordeiro M, Afzal MA, Freitas MG, Morgado MR, Nunes JL, Nunes LM, Lima MG, Avilez F. Parotidite epidémica em Portugal. *Saúde em Números* 1996; 11: 17-20.
9. Preblud SR, Katz MD. Measles Vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA., Eds. *Vaccines*. London: WB Saunders, 1988.
10. Gonçalves AG. *Passive Immunity Against Measles*. PhD Thesis, Univ of London, UK, 1996.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Age for routine administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 1998; 101: 129-33.
12. INE. Estimativas de População Residente. Série Estimativas Provisórias 1996; 21: Lisboa: INE.

13. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg Camb* 1983; 90: 259-325.
14. McLean AR, Anderson RM. Measles in developing countries. Part I. Epidemiological parameters and patterns. *Epidem Infect* 1988; 100: 111-33.
15. Anderson RM, Crombie JA, Grenfell BT. The epidemiology of mumps in the UK: A preliminary study of virus transmission, herd immunity and the potential impact of immunization. *Epidem Infect* 1987; 99: 65-84.
16. DGS. Doenças de Declaração Obrigatória, 1990-1994. DGS, Lisboa, 1996.
17. Figueiredo MVT, Carneiro MC. Estudo da prevalência de anticorpos contra os vírus parainfluenza tipos 1, 2 e 3, parotidite epidémica, respiratório sincicial, adenovírus e sarampo. p. 95-104 in: Inquérito Serológico Nacional, Portugal Continental 1979/80. *Arq Inst Nac Saúde* 1983; Vol. VIII.
18. Wagenvoort JHT, Harmsen M, Boutahar-Trouw BJK, Kraaijeveld CA, Winkler KC. Epidemiology of mumps in the Netherlands. *J Hyg* 1980; 85: 313-26.
19. Ayres L. Pesquisa de anticorpos anti vírus da rubéola. p. 85-93 in: Inquérito serológico Nacional, Portugal Continental 1979/80. *Arq Inst Nac Saúde* 1983; Vol. VIII.
20. Comissão Técnica de Vacinação. *Programa Nacional de Vacinação*. Relatório preliminar. Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde, Lisboa, 1998.
21. Paulo AC, Domingos T, Gomes MC. Vaccination against child diseases with multiple doses of vaccine: a general analytical solution for linear compartment models. *IMA Jour. Mathematics Applied in Medicine and Biology* (in press).