

SERVIÇO DE PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS PARA APOIO À TOMADA DE DECISÃO

► SUMÁRIO DE RESUMOS SOBRE FALHA TERAPÊUTICA DA VACINA DE SARAMPO

DATA: 12 de setembro de 2019

AUTORIA: Núcleo de Evidências da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde

► RESUMO EXECUTIVO

Objetivo: Levantamento das evidências existentes acerca da falha terapêutica da vacina contra o sarampo em adultos acima de 20 anos previamente vacinados.

Metodologia: Foi realizada busca nas plataformas Pubmed (via Medline), EMBASE e Biblioteca Cochrane.

Resultados: Após a triagem, 15 estudos foram incluídos. A frequência de imunização entre pessoas vacinadas variou entre 49% a 94%. Da mesma forma, houve diferentes estimativas de falha secundária da vacina em questão. Os genótipos de vírus circulantes mapeados nos estudos foram: A, D4, D6 e D7, a depender do ano do surto e da localização geográfica. Muitos autores reforçaram a necessidade de combinar diferentes testes diagnósticos para confirmar a falha da vacina. Nesse sentido, foi reportado que, apesar de os pacientes apresentarem presença de IgG e de alta avidéz de IgG (força de ligação), a concentração de anticorpos neutralizantes estava reduzida. Fatores de risco reportados para a falha da vacina incluíram a mudança do estabilizador da vacina e a vacinação antes dos 15 meses de idade. Também foi reportado que o sarampo modificado é causado pela falha da vacina. No que se refere às doses sequenciais, é mais relevante aumentar a cobertura da primeira dose da vacina do que da segunda dose. Ainda assim, estudos reportam que doses adicionais podem ser necessárias após os 20 anos de idade. Variantes genéticas também podem ser responsáveis por alterações nos títulos de anticorpos em resposta à vacina. Adicionalmente, foram incluídos estudos relacionados com a falha da vacina MMR, com ocorrência de surto de caxumba.

Conclusão: Levando em consideração que não houve leitura dos textos completos, tampouco avaliação da qualidade dos estudos incluídos, é possível concluir que existem dados na literatura que apontam falha

terapêutica da vacina contra sarampo em adultos. Entretanto, são necessários estudos mais robustos, inclusive com agregação de dados quantitativos para obtenção de medida sumária (meta-análise) a fim de estimar a magnitude da falha, com o objetivo de subsidiar tomadas de decisão em saúde a respeito das recomendações do Ministério da Saúde em relação à imunização contra sarampo.

► CITAÇÃO

Sumário de resumos sobre falha terapêutica da vacina de sarampo. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Brasília, 2019.

► SOBRE O SUMÁRIO DE RESUMOS

Consiste em uma bibliografia de evidências existente sobre um tópico, organizadas de forma que a evidência de maior certeza seja apresentada primeiro. Além de referências, sumariza desfechos e achados que foram detalhados dentro dos resumos. Não é realizada a leitura dos textos completos, tampouco avaliação do grau de certeza da evidência dos estudos incluídos. Esse produto é útil para levantamento de evidências, sem grande detalhamento, como forma de conhecimento do escopo de uma questão.

► SOBRE O NÚCLEO DE EVIDÊNCIAS

Integrante da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/DECIT), o Núcleo de Evidências (NEV) é composto por uma equipe multiprofissional. Sua função primordial é promover o uso de evidências para informar a tomada de decisão em saúde e a formulação de políticas por meio da elaboração de estudos secundários demandados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS) e fomento a pesquisas secundárias.

► MOTIVAÇÃO

Manifestação da Coordenação-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia (CGFPS/Decit), solicitando mapeamento da atual evidência acerca da falha terapêutica da vacina para sarampo fornecida pelo Sistema Único de Saúde (vacina MMR - Measles-Mumps-Rubella), sob demanda da Coordenação do Programa de Imunização da Secretaria de Vigilância em Saúde.

► PERGUNTA DE PESQUISA

Quais evidências existem acerca da falha terapêutica da vacina tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola) em adultos acima de 20 anos, que foram previamente vacinados?

▶ METODOLOGIA

Foi realizada busca na literatura nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE e Biblioteca Cochrane utilizando termos indexados e sinônimos para “Vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola”, “Vacina contra Sarampo”, “Falha de Tratamento” e “falha vacinal”.

Foi conduzido rastreamento de títulos e resumos, com posterior seleção de estudos de acordo com a pergunta de pesquisa por uma revisora. O sumário foi elaborado com base nos resumos dos estudos incluídos por três revisoras. Os resultados foram categorizados conforme tipo de estudo.

▶ ESTRATÉGIA DE BUSCA

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	NÚMERO DE TÍTULOS
PUBMED	((("Measles-Mumps-Rubella Vaccine"[Mesh] OR "Measles Vaccine"[Mesh])) AND ("Treatment Failure"[Mesh] OR "vaccine failure")) NOT "Children" Sort by: Best Match	86
Cochrane Library	"Measles-Mumps-Rubella Vaccine" OR "Measles Vaccine" in Title Abstract Keyword AND "Treatment Failure" OR "vaccine failure" in Title Abstract Keyword	5
EMBASE	(('measles mumps rubella vaccine'/exp OR 'measles vaccine'/exp) AND ('treatment failure'/exp OR 'vaccine failure'/exp)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	41

▶ RESULTADOS

Foram encontrados 132 registros, após triagem e seleção de acordo com a pergunta de pesquisa, 15 resumos foram incluídos neste levantamento:

- 1 meta-análise;
- 13 estudos longitudinais;
- 1 caso-controle.

Meta-análise

- Foi realizada meta-análise para estimar a taxa de falha secundária (sarampo clínico após um soro conversão induzida pela vacina), no entanto, o resumo não deixa claro se é uma revisão sistemática. Foram avaliados 125 estudos, divididos em três grupos: grupo A - vacina atenuada, grupo B e C - vacina viva. Os estudos do grupo B tinham alta taxa de falha e foram difíceis de analisar devido à falta de verificação de vacinação, de imunização antes de 12 meses de idade e do fabricante da vacina. Os estudos no grupo C incluíram indivíduos que eram maiores de 12 meses quando receberam a vacina. A vacina recebida foi a do tipo viva, fabricada nos Estados Unidos, e não se verificou falha nos 2031

indivíduos avaliados. Os autores concluíram que, apesar da existência dos relatos de sarampo devido a falha secundária, a taxa calculada é menor que 0,2% (Anders JF, et al. 1996).

Estudos longitudinais

- Estudo foi conduzido para examinar as possíveis razões para a falha da vacina de sarampo e para caracterizar geneticamente as linhagens do vírus circulante em Novosibirsk, Rússia, entre 2000 e 2005. Vinte e sete pacientes foram internados em um hospital regional. A caracterização genética das linhagens do vírus revelou circulação dos genótipos A, D4 e D6 entre 2000 e 2003; e do genótipo D6 no surto de 2005. Baseado no teste de avididade de IgG, metade dos pacientes demonstraram evidência de falha secundária. Tanto os pacientes com falha primária quanto com falha secundária da vacina neste estudo demonstraram ausência de titulações protetoras de anticorpos neutralizantes contra os vírus circulantes apesar de terem altos níveis de IgG (na maioria dos casos) e alta avididade de IgG (em casos de falha secundária) (Atrasheuskaya AV, et al. 2008).
- Estudo foi conduzido para isolar e sequenciar linhagens de vírus de sarampo a partir dos casos em Minsk, Belarus, além de estimar o papel da falha da vacina nestes casos. Entre 2001 e 2003, 14 pacientes com sarampo foram internados e incluídos no estudo. Dos casos, somente 42,9% cumpriram o critério laboratorial da Organização Mundial da Saúde (OMS) para sarampo, somente 42,9% cumpriram o critério laboratorial da Organização Mundial da Saúde (OMS) para sarampo, e todos foram confirmados pelo teste RT-PCR. A maioria dos casos foi atribuída à falha secundária da vacina. Análise filogenética revelou a presença das linhagens de genótipo A em 2001 e 2002; e a presença dos genótipos D6 e D7 em 2003. Os autores concluíram que, em uma população com muitas pessoas vacinadas, a maioria dos casos representa falha da vacina e além disso a manifestação da doença é modificada pela vacina. A confirmação do diagnóstico clínico de um caso modificado pela vacina requer uma combinação de testes sorológicos e virológicos (Atrasheuskaya AV, et al. 2005).
- Foi realizado estudo longitudinal em casos de sarampo na Espanha de 2003 a 2014. Foram analisados 138 casos, dos quais 90 tiveram confirmação laboratorial em pessoas com duas doses da vacina. A mediana de tempo entre a última dose e o início da exantema mostrou tendência linear (estatisticamente significativa) em paralelo com o número de doses da vacina recebida. Entre casos confirmados, o risco de internação diminuiu de modo inversamente proporcional ao número de doses de vacina administradas (estatisticamente significativo). Dos casos descartados com resultado negativo de IgM, 16,7% correspondiam a amostras colhidas precocemente (primeiras 72h) e, portanto, podiam representar falsos negativos. Os autores concluíram que é importante cumprir as diretrizes de

diagnóstico laboratorial para confirmar ou descartar casos de sarampo. Para evitar a sub-deteção, resultados negativos de amostras iniciais devem ser testados novamente com PCR (Risco-Risco C, et al. 2017).

- Estudo investigou pacientes e contatos expostos a eles durante o surto de sarampo em Nova Iorque, em 2011. Casos foram confirmados pela detecção de IgM e/ou ácido ribonucleico (RNA). O caso índice recebeu duas doses da vacina de sarampo. Dos 88 possíveis casos, 4 haviam tomado duas doses da vacina ou um teste de IgG positivo para sarampo. Todos os pacientes tinham confirmação laboratorial de infecção pelo sarampo, sintomas clínicos consistentes com a doença e avidéz alta de anticorpos IgG, característica típica de resposta imune secundária. A titulação de anticorpos neutralizantes de pacientes secundários alcançou >80 000 mUI/mL, 3 a 4 dias após o início do exantema e a titulação do paciente índice foi <500 mUI/mL 9 dias após o início do exantema. Os autores do estudo concluíram que este foi o primeiro relato de transmissão de sarampo de um indivíduo com duas doses da vacina com falha secundária. A apresentação clínica e dados laboratoriais do caso índice foram típicos de paciente não vacinado (Rosen JB, et al. 2014).
- O estudo avaliou as respostas de anticorpos para sarampo de adolescentes e jovens adultos soronegativos após revacinação. Voluntários saudáveis (n=1650), previamente vacinados, com idade entre 10 e 30 anos, foram vacinados novamente e acompanhados para o desenvolvimento de IgG. Dos 43 casos acompanhados por pelo menos um ano, somente 58% desenvolveram e mantiveram titulações positivas de anticorpos. Os picos de titulações atingidas pelos casos que responderam transitoriamente foram baixos em comparação com aqueles atingidos pelos casos que desenvolveram respostas sustentadas. Os autores concluíram que mesmo com a recomendação atual de duas doses da vacina de sarampo, alguns adolescentes e jovens adultos não apresentam titulações protetoras de anticorpos específicos para sarampo (Cohn ML, et al. 1994).
- Um programa de imunização foi desenvolvido em um hospital para pacientes psiquiátricos. Amostras de soro de 813 funcionários e 868 pacientes foram analisados em um período de seis meses. A taxa de suscetibilidade foi de 16,15% entre os funcionários, e 13,60% entre os pacientes nascidos antes de 1957. A taxa global foi 7,38% entre os funcionários, e 8,53% nos pacientes. Uma taxa de 5% é suficiente para transmissão em instituições. A falha da vacina ocorreu em 8,33% dos vacinados. A taxa de suscetibilidade residual foi de 1,84%. A análise de custo mostrou que rastreamento de todos os indivíduos e imunização de pessoas suscetíveis foi o método mais custo-efetivo para controle de sarampo no contexto institucional (Bui HD, et al. 1993).

- O estudo avaliou as taxas de uma resposta imune secundária e a falha secundária de vacina durante uma epidemia de sarampo. Um total de 10.184 notificações foram avaliadas. Amostras de soro de 898 pacientes foram testadas para os anticorpos contra sarampo utilizando imunoensaio enzimático (ELISA - IgG e IgM) e fixação de complemento. Foi encontrada evidência de resposta imune recente específica para o vírus de sarampo em 55,5% dos casos. A taxa de vacinação foi estimada em 74,6%. O número de casos vacinados foi estimado em 74,6%. A taxa de resposta imune secundária entre os pacientes com uma resposta imune foi de 4,03%. A taxa de falha secundária de vacina entre pacientes vacinados e expostos foi estimada em 4,05%. Os autores concluíram que nenhuma vacinação prévia, nem resposta imune secundária detectável assegura uma imunidade protetora. O vírus do sarampo pode induzir resposta imune secundária em pacientes soropositivos para IgG (Ozanne G & d'Halewyn MA, 1992).
- O estudo avaliou a falha da vacina de sarampo na Hungria. Entre 1988 e 1989, 17.938 casos de sarampo foram relatados. A taxa de ataque foi de 169/100.000 habitantes sendo que a maioria dos casos foi em pessoas vacinadas. As pessoas nascidas entre 1972 e 1973 tinham sido alvos de campanhas de vacinação e com a maior taxa de ataque: 1.332 e 1.632/ 100.000 habitantes, respectivamente. Entre os 754 estudantes de ensino médio, aqueles vacinados durante a campanha (1973), tinham risco maior de ter sarampo em comparação com aqueles vacinados na rotina depois de 1974 (RR = 10,9; medida estatisticamente significativa, com grande variação). Os alunos do ensino fundamental que tinham recebido apenas uma dose da vacina tinham maior risco de ter sarampo em comparação com aqueles que receberam duas doses da vacina (Agócs MM, et al. 1992).
- Coorte retrospectiva avaliou fatores de risco para a falha da vacina de sarampo entre estudantes residentes em dormitórios de uma faculdade utilizando prontuários médicos no Colorado, Estados Unidos. Em geral, 83% dos casos tinham sido vacinados com 12 meses de idade ou mais. Os estudantes residentes nos dormitórios tinham risco maior de infecção pelo sarampo comparado com aqueles que moravam fora da faculdade (RR = 3,0). Os estudantes vacinados entre 12 a 14 meses de idade estavam em risco maior, comparado com aqueles vacinados com 15 meses ou mais (RR = 3,1). O tempo desde a vacinação não foi um fator de risco para a falha da vacina. A efetividade da vacina foi de 94% para aqueles que se vacinaram na idade igual a 15 meses ou mais (Hersh BS, et al. 1991).
- O estudo avaliou o soro de pacientes em uma epidemia de sarampo entre 1980 e 1981 na Hungria. Amostras de soro (n=7.815) foram analisadas para anticorpos de sarampo utilizando a inibição da hemaglutinação, e 5.356 casos foram confirmados. Resposta primária de anticorpos foi de 96,1% entre os indivíduos não vacinados e 77,4% em indivíduos vacinados. A porcentagem de respostas secundárias

de anticorpos aumentou com o tempo desde a vacinação entre os indivíduos que receberam a vacina antes de um ano de idade; enquanto que, a resposta de anticorpos foi independente do tempo desde a vacinação, entre aqueles imunizados com mais de um ano. Os autores concluíram que a falha secundária devido a imunidade baixa é responsável somente por 6,2% dos casos previamente vacinados, enquanto que, em 93,8% dos pacientes, a falha da vacina foi atribuída a imunização mal-sucedida (Nagy G, et al. 1984).

- O estudo avaliou o aumento de casos (mais de 50.000), entre 2005 e 2006 na Ucrânia. A maioria dos casos tinha recebido duas doses da vacina de sarampo e mais de 60% foi entre 15 a 29 anos. O objetivo do estudo foi avaliar a efetividade da vacina. A efetividade de duas doses da vacina foi 93,1% (Velicko I, et al. 2008).
- O estudo avaliou a resposta de linfócito T citotóxico para a vacina de sarampo em amostras de sangue de 13 pacientes em uma fase convalescente aguda apesar da vacinação prévia com vacina viva. O estudo concluiu que mesmo sem evidência da deficiência na geração de imunidade celular na maioria dos pacientes com a falha da vacina, alguns indivíduos podem falhar em desenvolver uma resposta aprimorada das células T após a infecção (Wu VH, et al. 1993).
- Dados mostraram um aumento de casos caxumba após campanhas de imunização no Suriname. Houve também um aumento em uma região geograficamente separada após uma campanha em massa com a mesma vacina. Trezentas e quinze crianças de três escolas que foram alvo da campanha de imunização foram entrevistadas. A taxa de ataque de caxumba naqueles imunizados foi de 15,1%; naqueles não imunizados, a taxa de ataque foi de 4,7%. O surto de caxumba foi causado por uma vacina MMR inadequadamente atenuada. Como esta vacina não havia sido usada nessas populações antes no Suriname, não foi possível determinar se o surto era devido à virulência da caxumba de Leningrado-Zagreb ou devido a problemas de produção com um ou mais lotes específicos da vacina. A vacina foi retirada de uso (Bakker & Mathias, 2001).

Caso-controle

- Foi desenvolvido estudo de caso-controle para avaliar os fatores de risco para falha da vacina e a relação de custo-efetividade de estratégias de revacinação escolares. Os fatores de risco identificados foram vacinação antes da mudança do estabilizador da vacina de sarampo, ocorrida em 1979 (OR = 5,5; medida estatisticamente significativa, com grande variação) e vacinação antes de 15 meses de idade (OR = 13,9; medida estatisticamente significativa, com grande variação) (Mast EE, et al. 1990).

Demais resultados

Os estudos transversais, baseados em simulação, estudos pré-clínicos e revisão narrativa com resultados relevantes para a pergunta de pesquisa foram listados nos apêndices, com suas considerações principais.

▶ CONCLUSÃO

Existem dados na literatura que apontam falha terapêutica da vacina contra sarampo em adultos. Entretanto, são necessários estudos mais robustos, inclusive com agregação de dados quantitativos para obtenção de medida sumária (meta-análise) a fim de estimar a magnitude da falha, com o objetivo de subsidiar tomadas de decisão em saúde a respeito das recomendações do Ministério da Saúde em relação à imunização contra sarampo.

▶ REFERÊNCIAS SUMARIZADAS

Meta-análise

1. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Jan;15(1):62-6. doi: 10.1097/00006454-199601000-00014.

Coortes

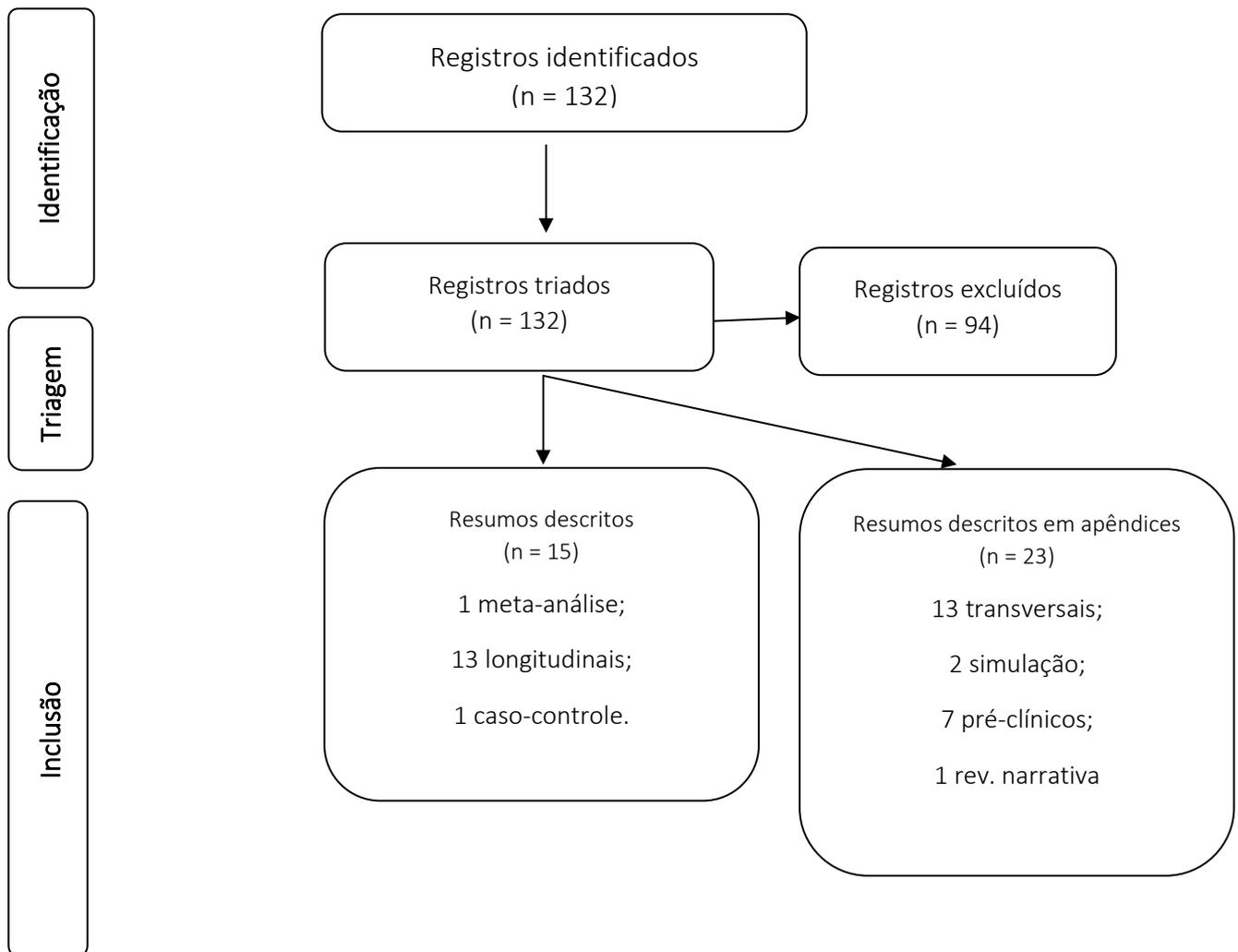
2. Atrasheuskaya AV, Kulak MV, Neverov AA, Rubin S, Ignatyev GM. Measles cases in highly vaccinated population of Novosibirsk, Russia, 2000-2005. *Vaccine*. 2008 Apr 16;26(17):2111-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.02.028.
3. Risco-Risco C, Masa-Calles J, López-Perea N, Echevarría JE, Rodríguez-Caravaca G. Epidemiology of measles in vaccinated people, Spain 2003-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Nov;35(9):569-573. doi: 10.1016/j.eimc.2016.05.001.
4. Rosen JB, Rota JS, Hickman CJ, Sowers SB, Mercader S, Rota PA, Bellini WJ, Huang AJ, Doll MK, Zucker JR, Zimmerman CM. Outbreak of measles among persons with prior evidence of immunity, New York City, 2011. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1205-10. doi: 10.1093/cid/ciu105.
5. Atrasheuskaya AV, Blatun EM, Neverov AA, Kameneva SN, Maksimov NL, Karpov IA, Ignatyev GM. Measles in Minsk, Belarus, 2001-2003: clinical, virological and serological parameters. *J Clin Virol*. 2005 Nov;34(3):179-85. doi: 10.1016/j.jcv.2004.11.024.

6. Cohn ML, Robinson ED, Faerber M, Thomas D, Geyer S, Peters S, Martin M, Martin A, Sobel D, Jones R. Measles vaccine failures: lack of sustained measles-specific immunoglobulin G responses in revaccinated adolescents and young adults. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Jan;13(1):34-8.
7. Bui HD, Dawson AC, Hattis RP, Overby SF. Measles susceptibility and immunization: experiences in a forensic psychiatric hospital. *Am J Infect Control.* 1993 Jun;21(3):127-30.
8. Ozanne G, d'Halewyn MA. Secondary immune response in a vaccinated population during a large measles epidemic. *J Clin Microbiol.* 1992 Jul;30(7):1778-82.
9. Agócs MM, Markowitz LE, Straub I, Dömök I. The 1988-1989 measles epidemic in Hungary: assessment of vaccine failure. *Int J Epidemiol.* 1992 Oct;21(5):1007-13. doi: 10.1093/ije/21.5.1007.
10. Hersh BS, Markowitz LE, Hoffman RE, Hoff DR, Doran MJ, Fleishman JC, Preblud SR, Orenstein WA. A measles outbreak at a college with a prematriculation immunization requirement. *Am J Public Health.* 1991 Mar;81(3):360-4. doi: 10.2105/ajph.81.3.360.
11. Nagy G, Kósa S, Takátsy S, Koller M. The use of IgM tests for analysis of the causes of measles vaccine failures: experience gained in an epidemic in Hungary in 1980 and 1981. *J Med Virol.* 1984;13(1):93-103. doi: 10.1002/jmv.1890130111.
12. Velicko I, Müller LL, Pebody R, Gergonne B, Aidyralieva C, Kostiuchenko N, Spika JS. Nationwide measles epidemic in Ukraine: the effect of low vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2008 Dec 9;26(52):6980-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.012.
13. Wu VH, McFarland H, Mayo K, Hanger L, Griffin DE, Dhib-Jalbut S. Measles virus-specific cellular immunity in patients with vaccine failure. *J Clin Microbiol.* 1993 Jan;31(1):118-22.
14. Bakker W, Mathias R. Mumps caused by an inadequately attenuated measles, mumps and rubella vaccine. *Can J Infect Dis.* 2001 May;12(3):144-8. doi: 10.1155/2001/910649.

Caso-controle

15. Mast EE, Berg JL, Hanrahan LP, Wassell JT, Davis JP. Risk factors for measles in a previously vaccinated population and cost-effectiveness of revaccination strategies. *JAMA.* 1990 Nov 21;264(19):2529-33.

▶ APÊNDICE 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos



➤ APÊNDICE 2 - Glossário

Conceitos-chave
Anticorpo: é uma molécula orgânica (em geral uma glicoproteína), produzida por células do sistema imune, encontrada em fluidos teciduais e no soro, em resposta à entrada de um antígeno. É capaz de se combinar com este, neutralizando-o ou destruindo-o. Também conhecido como imunoglobulina.
Avidez de anticorpos: é a força da ligação dos diversos epítomos (partes da proteína) com os antígenos correspondentes.
Exantema: alteração difusa da coloração cutânea, caracterizada por eritema (vermelhidão), com elevação das camadas mais superficiais da pele (pápulas), vesículas, etc. O exantema ocorre geralmente 14 dias após a exposição ao vírus do sarampo, e o contágio de quatro dias antes a até quatro dias após o aparecimento das lesões cutâneas.
Falha vacinal: existem pessoas nas quais a vacina pode não gerar imunidade efetiva, portanto, se expostas ao agente infeccioso, elas podem adoecer. Ela depende do tipo de vacina utilizada, da idade, da condição de saúde de quem a recebe, entre outros fatores.
IgG: é o principal tipo de imunoglobulina no sangue e nos fluidos extracelulares. A IgG atua na neutralização de toxinas, imobilização de bactérias e ativação do sistema complemento entre outras ações. Os anticorpos específicos da classe IgG podem aparecer na fase aguda da doença e permanecem detectáveis ao longo da vida.
IgM: são os primeiros anticorpos a serem produzidos em uma resposta imune humoral e tendem ter baixa afinidade. Além disso, o IgM pode ativar o sistema complemento de maneira eficaz. O diagnóstico laboratorial de infecção pelo sarampo pode ser realizado pela detecção de anticorpos da classe IgM no sangue na fase aguda da doença, desde os primeiros dias até 4 semanas após o aparecimento do exantema.
RT-PCR: é um exame de biologia molecular para identificar o vírus em qualquer material orgânico.
Soroconversão: aparecimento de anticorpos específicos no soro em resposta à vacinação, indicando mudança de condição do indivíduo, de suscetibilidade para imunidade.
Titulação de anticorpos neutralizantes: o título de anticorpos neutralizantes no soro permite inferir sobre a proteção contra o sarampo.

Fontes:

Dicionário médico.com. Disponível em: <https://www.xn--dicionriomdico-0gb6k.com/>. Acesso em: 04/09/2019.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4. ed. Brasília, 2014.

NOTA TÉCNICA 16/07/2018, da Sociedade Brasileiras de Imunizações. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-tecnica-conjunta-sarampo-sbimsbisbp20180716.pdf>. Acesso em: 04/09/2019.

CAMACHO Luiz Antonio B, Marcos Silva Freire, Anna MY Yamamura, Maria da Luz Leal e George Mann Estudo de soroconversão com formulações da vacina Biken CAM-70 contra sarampo Rev. Saúde Pública, 34 (4): 358- 66, 2000.

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/conceitos-importantes>. Acesso em: 04/09/2019.

SOUZA, VAUF. A avidéz de anticorpos IgG anti-sarampo e sua importância na avaliação sorológica de vacinas. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1996.

Apêndice 3 - Número de publicações



Apêndice 4 – Estudos transversais

Descrição dos resultados principais dos estudos transversais encontrados.

nº	Referência	Resultado principal
1	Komabayashi K, et al. The Largest Measles Outbreak, Including 38 Modified Measles and 22 Typical Measles Cases in Its Elimination Era in Yamagata, Japan, 2017. Jpn J Infect Dis. 2018 Nov 22;71(6):413-418. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.083.	<ul style="list-style-type: none"> O sarampo modificado é geralmente causado por falha da vacina e alguns indivíduos no Japão podem ter imunidade insuficiente para o vírus de sarampo; Doses adicionais da vacina podem ser necessárias na prevenção da importação de sarampo e endemidade entre indivíduos de 20 a 39 anos.
2	McKee A, et al. Correlation between measles vaccine doses: implications for the maintenance of elimination. Epidemiol Infect. 2018 Mar;146(4):468-475. doi: 10.1017/S0950268817003077.	<ul style="list-style-type: none"> Se a segunda dose for administrada apenas a pessoas que receberam a primeira dose, a alta cobertura da segunda dose reduz a taxa de falha primária da vacina, mas não atinge as pessoas que perderam a primeira dose; isso terá, portanto, um efeito relativamente pequeno na imunidade da população; <u>Quando as doses são administradas de forma dependente, assumindo a primeira dose tem alta cobertura vacinal, aumentar a cobertura da primeira dose tem maior impacto na imunidade da população do que o aumentar a cobertura da segunda dose.</u>
3	Orosz L, et al. Epidemiological situation of measles in Romania, Italy, and Hungary: On what threats should we focus nowadays? Acta Microbiol Immunol Hung. 2018 Jun 1;65(2):127-134. doi: 10.1556/030.65.2018.014.	<ul style="list-style-type: none"> Na Romênia, em 2017, 9.670 casos e 35 mortes foram registradas; Na Itália, em 2017, 4.477 casos foram notificados ao sistema de vigilância; <u>A disseminação da doença aumenta a possibilidade de falha secundária da vacina.</u>
4	Hahné SJ, et al. Measles Outbreak Among Previously Immunized Healthcare Workers, the Netherlands, 2014. J Infect Dis. 2016 Dec 15;214(12):1980-1986. doi: 10.1093/infdis/jiw480.	<ul style="list-style-type: none"> Taxas de ataque foram calculadas pelo status de vacinação e pela efetividade estimada da vacina contra o sarampo como 1 - [taxa de ataque dos vacinados / taxa de ataque dos não vacinados]; Entre 106 profissionais da saúde potencialmente expostos, a eficácia estimada de duas doses da vacina contra o sarampo foi de 52% (estatisticamente significativo).
5	Van Binnendijk R., et al. Outbreak of measles B3 virus in a hospital among healthcare workers with prior evidence of immunity, The Hague, 2014; Implications for measles control Journal of Clinical Virology 2015 70 SUPPL. 1 (S42-S43)	<ul style="list-style-type: none"> Foram calculadas as taxas de ataque entre os profissionais potencialmente expostos e a eficácia da vacina como 1- taxa de ataque dos vacinados / taxa de ataque dos não vacinados; <u>A eficácia estimada da vacina em duas doses foi de 49% (não significativo). A eficácia estimada foi baixa, com grandes limites de incerteza</u>

		<p><u>devido ao baixo número de casos;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Neste surto hospitalar de sarampo, seis profissionais de saúde que foram vacinados duas vezes tiveram falha secundária da vacina, mas nenhuma transmissão viral posterior foi observada.
6	<p>Dominguez A., et al. Mumps: A year of enhanced surveillance in Catalonia, Spain Vaccine 2009 27:25-26 (3492-3495)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Com alta cobertura da vacina MMR, a confirmação laboratorial é necessária para controlar a doença e avaliar a falha da vacina.
7	<p>Saffar MJ, et al. Measles seroepidemiology among adolescents and young adults: response to revaccination. East Mediterr Health J. 2006 Sep;12(5):573-81.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Estudo teve como objetivo avaliar a soroprevalência do anticorpo contra o sarampo e a resposta da reimunização ao sarampo em 590 adolescentes e jovens adultos previamente vacinados; <u>A falha primária da vacina foi de 4,7%; a falha secundária da vacina foi de 27,1%. Após revacinação, 87,3% foram soro protegidos.</u>
8	<p>Pannuti CS, et al. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 São Paulo epidemic. Clin Diagn Lab Immunol. 2004 Jan;11(1):119-22. doi: 10.1128/cdli.11.1.119-122.2004.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Entender o papel da falha primária da vacina (falha em soro conversão após a vacinação) e da falha secundária da vacina (menor imunidade após a soro conversão) na epidemia do sarampo; Esse entendimento é importante para a avaliação de programas de controle do sarampo em países em desenvolvimento; Entre os 52 pacientes com vacinação documentada, 48,1% apresentaram resposta imune primária e 51,9% apresentaram resposta imune secundária, constituindo-se falha secundária da vacina; Falha primária da vacina foi observada em 13 dos 13 pacientes vacinados antes de 1 ano de idade e em 43,5 e 12,5%, respectivamente, de pacientes que receberam uma ou duas doses após seus primeiros aniversários; <u>Estes resultados fornecem evidências de que a mensuração da avididade de IgG pode ser usada para distinguir entre falhas primárias e secundárias em pacientes vacinados com sarampo.</u>
9	<p>Condorelli F, et al. Use of a microquantity enzyme immunoassay in a large-scale study of measles, mumps and rubella immunity in Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998 Jan;17(1):49-52.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A soro prevalência de anticorpos para vírus do sarampo, caxumba e rubéola (MMR) foi determinada em 1498 indivíduos na Itália, variando de 1 mês a 25 anos de idade; <u>O imunoensaio enzimático demonstrou ser adequado para rastreamento de imunidade ao MMR em larga escala e com baixo custo;</u> <u>A taxa de falha da vacina foi de 9,5% para o vírus do sarampo, 12,9% para o vírus da caxumba e</u>

		0,0% para o vírus da rubéola.
10	<p>Poland GA, et al. The association between HLA class I alleles and measles vaccine-induced antibody response: evidence of a significant association. Vaccine. 1998 Nov;16(19):1869-71. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00017-6.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Examinou-se a associação entre genes HLA da classe I e níveis de anticorpos induzidos pela vacina contra o sarampo; ● A distribuição alélica dos alelos HLA-B diferiu entre os não respondedores e hiper-respondedores; ● Alguns alelos de classe I foram associados à não resposta (HLA-B13, -B44 e -C5); enquanto outros foram associados com hiper-resposta (HLA-B7 e -B51); ● Os não respondedores eram mais propensos a serem homozigotos para HLA-B do que os normais, e mais propensos a serem homozigotos do que os hiper-respondedores.
11	<p>Brewster D. Surveillance of measles in Scotland 1983-1991; a comparison of statutory notification and laboratory reporting. J Infect. 1993 Sep;27(2):193-201.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● O estudo discute a relevância da vigilância para a necessidade de uma política de imunização em duas etapas contra o sarampo / caxumba / rubéola (MMR); ● É altamente desejável que o diagnóstico clínico em casos de aparente falha da vacina seja confirmado por testes laboratoriais.
12	<p>Fiebelkorn AP. Environmental factors potentially associated with mumps transmission in yeshivas during a mumps outbreak among highly vaccinated students: Brooklyn, New York, 2009-2010. Hum Vaccin Immunother. 2013 Jan;9(1):189-94. doi: 10.4161/hv.22415.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Entre 2009 e 2010, ocorreu um surto de caxumba nos Estados Unidos afetando garotos judeus em escola particular que receberam duas doses de vacina; ● Esse surto foi caracterizado por fatores ambientais exclusivos do ambiente dessas escolas; ● A transmissão da caxumba requer contato próximo e esses fatores ambientais podem sobrecarregar a proteção mediada pela vacina, aumentando a probabilidade de falha da vacina entre os estudantes.
13	<p>Date AA, et al. Long-term persistence of mumps antibody after receipt of 2 measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations and antibody response after a third MMR vaccination among a university population. J Infect Dis. 2008 Jun 15;197(12):1662-8. doi: 10.1086/588197.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Níveis mais baixos de anticorpo neutralizante observados entre as pessoas que receberam duas doses da vacina MMR há 15 anos ou mais demonstram decaimento de anticorpos ao longo do tempo. A terceira dose da vacina MMR da maioria das pessoas soronegativas marcaram a capacidade de montar uma resposta anamnésica.

Apêndice 5 – Estudos de simulação

Descrição dos resultados principais do **estudo de simulação** encontrado.

nº	Referência	Resultado principal
1	<p>Abrams S., et al. A simple method to quantify outbreak risk in highly vaccinated populations with application to Belgian serology on mumps and measles European Journal of Epidemiology 2015 30:8 (814-)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Foi desenvolvido um método para identificar regiões com alto potencial de surto com base em dados de status sorológico belga e informações disponíveis sobre a cobertura vacinal; Usando dados de pesquisa sorológica espacial, dados de cobertura de vacinação MMR e dados sobre contatos sociais, encontrou-se números efetivos de reprodução significativamente maiores que 1, tanto para caxumba quanto para sarampo na Bélgica. Isso indica que, após reintroduções, é provável que ocorram surtos; <u>A incidência relativa esperada é maior em crianças menores de um ano de idade, em adolescentes e adultos jovens;</u> <u>O aumento gradual da susceptibilidade para adolescentes e jovens adultos, juntamente com a sua vida social ativa, fornecem meios para a ressurgência de caxumba e sarampo em grandes surtos após a reintrodução na Bélgica.</u>
2	<p>Abrams S., et al. Assessing mumps outbreak risk in highly vaccinated populations using spatial seroprevalence data. Am J Epidemiol. 2014 Apr 15;179(8):1006-17. doi: 10.1093/aje/kwu014. Epub 2014.Feb 25.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A incidência de caxumba tem diminuído em países de alta renda desde a introdução das vacinas contendo antígeno; Grandes surtos de caxumba em populações vacinadas sugerem diminuição da imunidade induzida pela vacina e falha da vacina.

Apêndice 6 – Estudos pré-clínicos

Descrição dos resultados principais dos **estudos pré-clínicos** encontrados.

nº	Referência	Resultado principal
1	Haralambieva IH, et al. Genome-wide associations of CD46 and IFI44L genetic variants with neutralizing antibody response to measles vaccine. Hum Genet. 2017 Apr;136(4):421-435. doi: 10.1007/s00439-017-1768-9.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipótese de que fatores genéticos do hospedeiro provavelmente estejam envolvidos na falha de vacina contra o sarampo; • Foram identificadas duas regiões distintas do cromossomo 1 (previamente associadas a convulsões febris relacionadas ao MMR), associados a títulos de anticorpos neutralizantes contra o sarampo induzidos pela vacina; • O estudo revela componentes associados à imunidade humoral específica ao sarampo, e destaca a importância de um possível mecanismo que explica a variação interindividual de resposta após a vacina viva contra o sarampo.
2	Schaid DJ, et al. Heritability of vaccine-induced measles neutralizing antibody titers. Vaccine. 2017 Mar 7;35(10):1390-1394. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.078.	<ul style="list-style-type: none"> • O estudo usou um painel de polimorfismos de nucleotídeos únicos para estimar a herdabilidade da resposta de anticorpos à vacina contra o sarampo; • O estudo sugere que existem muitas variantes genéticas raras ou muitas variantes genéticas comuns de pequenos tamanhos de efeito que contribuem para variações dos títulos de anticorpos em resposta à vacina contra o sarampo.
3	Hickman CJ, et al. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. J Infect Dis. 2011 Jul;204 Suppl 1:S549-58. doi: 10.1093/infdis/jir106.	<ul style="list-style-type: none"> • À medida que a eliminação global avança, métodos adicionais para confirmar casos modificados de sarampo podem ser necessários para entender se os casos de falha vacinal secundária contribuem para a transmissão contínua do vírus do sarampo; • <u>Casos de falha vacinal secundária foram caracterizados pelos parâmetros sorológicos dos anticorpos de alta avidéz e níveis altos de anticorpo neutralizante;</u> • Esses parâmetros podem ser biomarcadores úteis para a classificação de casos de falha vacinal secundária que anteriormente poderiam não ser confirmados usando técnicas rotineiras de diagnóstico laboratorial.
4	Schlehuber LD, et al. Towards ambient temperature-stable vaccines: the identification of thermally stabilizing liquid formulations for measles virus using an innovative high-throughput infectivity assay.	<ul style="list-style-type: none"> • O estudo descreve um sistema que incorpora triagem de estabilidade termal na formulação usando o vírus termolábil do sarampo como protótipo; • A abordagem mostrou-se transferível para um segundo vírus não relacionado e, portanto,

	Vaccine. 2011 Jul 12;29(31):5031-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.079.	<u>oferece uma proposta de otimização da formulação para produtos de vacinas virais atenuadas vivas.</u>
5	Trier H & Rønne T. Duration of immunity and occurrence of secondary vaccine failure following vaccination against measles, mumps and rubella Ugeskr Laeger. 1992 Jul 13;154(29):2008-13.	<ul style="list-style-type: none"> ● Investigações sorológicas realizadas com períodos de acompanhamento até 16 anos após a vacinação contra sarampo, 21 anos após a vacinação para rubéola e 12 anos após a vacinação para caxumba revelam que a perda de anticorpos ocorre com o decorrer do tempo, mas que o significado clínico disso é limitado; ● No caso do sarampo, a imunidade pode ser considerada como um contínuo que protege o indivíduo de vários graus de doença clínica.
6	Hayney MS, et al. Polymorphisms of the TAP2 gene may influence antibody response to live measles vaccine virus. Vaccine. 1997 Jan;15(1):3-6. doi: 10.1016/s0264-410x(96)00133-8.	<ul style="list-style-type: none"> ● A hipótese do estudo é que polimorfismos do transportador associado ao gene de processamento de antígeno (TAP) podem influenciar o processamento de antígenos da vacina de sarampo; ● O estudo relata uma associação entre genótipo TAP2 e a resposta dos anticorpos contra a vacina do sarampo, o que pode explicar um dos mecanismos responsáveis pela falha da vacina.
7	Jeevan, M. Characterisation of mumps virus genotype C among patients with mumps in India. Indian J Med Microbiol. 2013 Jul-Sep;31(3):290-2. doi: 10.4103/0255-0857.115644.	<ul style="list-style-type: none"> ● A cepa da caxumba circulante era o genótipo C, que é diferente da cepa vacinal do genótipo N (L-Zagreb); ● O relatório na Índia sugere que o genótipo C é responsável pelas infecções de caxumbas, dessa forma o estudo sugere que a atual vacina MMR deve ser renovada e otimizada para sua eficácia para prevenir futuras epidemias de caxumba.

Apêndice 7 – Revisão narrativa

Descrição dos resultados principais do **estudo de simulação** encontrado.

nº	Referência	Resultado principal
1	Barskey, AE. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. Vaccine. 2009 Oct 19;27(44):6186-95. doi:10.1016/j.vaccine.2009.06.109.	<ul style="list-style-type: none">• A epidemia de caxumba em 2006 nos Estados Unidos foi caracterizada por altas taxas de falha de duas doses entre adultos vacinados na infância;• Dados sugerem que prevenir futuras epidemias de caxumbas dependerão de medidas inovadoras para detectar e eliminar os riscos suscetíveis em populações altamente vacinadas.