

ANNA CARLA PINTO CASTIÑEIRAS

**Soroprevalência de anticorpos para sarampo em adultos
previamente vacinados com duas doses da vacina tríplice viral**

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Marli Christovam Sartori

SÃO PAULO

2023

ANNA CARLA PINTO CASTIÑEIRAS

**Soroprevalência de anticorpos para sarampo em adultos
previamente vacinados com duas doses da vacina tríplice viral**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Marli Christovam Sartori

SÃO PAULO

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Castiñeiras, Anna Carla Pinto

Soroprevalência de anticorpos para sarampo em adultos previamente vacinados com duas doses da vacina triplíce viral / Anna Carla Pinto Castiñeiras. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Ana Marli Christovam Sartori.

Descritores: 1.Sarampo 2.Estudos soroepidemiológicos 3.Anticorpos 4.Imunoglobulina G 5.Vacinação 6.Vacina contra sarampo-caxumba-rubéola 7.Pessoal de saúde

USP/FM/DBD-155/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Castiñeiras ACP. Soroprevalência de anticorpos para sarampo em adultos previamente vacinados com duas doses da vacina tríplice viral [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Presidente, Prof^a. Ana Marli Christovam Sartori

Instituição Faculdade de Medicina – USP

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Eugênio e Marta
Por todo amor, oportunidades e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Às pessoas, que na condição de voluntárias, fizeram parte desta história.

A todos, que na medida de suas habilidades individuais e disponibilidades, contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste trabalho, meu reconhecimento e gratidão. Contudo, faz-se justo o destaque:

À minha orientadora Prof^ª Dr^ª Ana Marli Sartori, pelo exemplo de dedicação e competência profissional, por acreditar em mim desde o início e me estimular em cada etapa da Especialização ao Mestrado.

À Prof^ª Dr^ª Marta Heloísa Lopes, professora brilhante e dedicada, que com toda gentileza abriu as portas do CRIE HC-FMUSP para minha formação.

À toda equipe multiprofissional da CRIE, pelo comprometimento com a assistência de nossos pacientes e ajuda na inclusão de participantes na pesquisa. Agradeço especialmente as enfermeiras Camila Picone, Michele e Marivalda, e aos auxiliares-administrativos Renata, Bruno e Simone. Aos médicos Amanda Lara, Karina Miyagi, Karim Ibrahim e Camila Martini, por todos os ensinamentos durante meu período de especialização no CRIE. Um agradecimento especial a Amanda Sales, minha colega de especialização que se tornou uma amiga tão querida.

À Prof^ª Dr^ª Marta Heloísa e Constância, representando a equipe do LIM-48 que tanto me auxiliaram com os métodos laboratoriais da pesquisa e resultados. Às secretarias da Pós-Graduação de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Luiza e Karoline, que prontamente responderam minhas infinitas dúvidas ao decorrer desses anos.

Ao meu time estatístico Prof. Átila Rossi, Prof Rafael Galiez e Gabriel Fontes, que foram essenciais para trazer a significância matemática ao que se discute neste trabalho.

Aos meus professores queridos da UFRJ, cujos laços foram (re)estabelecidos durante uma pandemia, Terezinha Marta Castiñeiras, Orlando Ferreira, Debora Faffe, Rafael Galliez, Bianca Ortiz e Simone Nouer, por todo estímulo durante as etapas finais desse projeto. O convívio diário com cada um de vocês é inspirador!

Aos membros titulares e suplentes da banca de qualificação Dr^ª Helena Sato, Prof^ª Dr^ª Marta Heloísa, Prof Orlando Ferreira, Prof^ª Denise Vigo e Dr^ª Luciana Costa, por toda contribuição e sugestões durante o Exame de Qualificação desse trabalho.

Ao Instituto de Infectologia Emilio Ribas e todos seus profissionais e pacientes, onde mergulhei no mundo da infectologia e fiz além de grandes colegas de profissão, melhores amigos. Um agradecimento especial a Camila, Najara, Amanda, Jacqueline e Lucas, cuja companhia (mesmo que virtual) foi essencial em todos os momentos.

Aos meus amigos queridos do NEEDIER/UFRJ, que trazem além de muito conhecimento, risadas e momentos incríveis. Um agradecimento especial ao Guilherme Lira e Victor Akira, pela relação de parceria científica e de amizade que estabelecemos ao longo desses anos

À minha equipe da CCIH do HUCFF/ UFRJ, que tanto me ensinaram nesses primeiros anos como infectologista. É uma oportunidade única estar ao lado de vocês todos os dias.

Às minhas queridas amigas Isabela e Débora, que compartilharam comigo tantas dúvidas, buscas no google e pausas necessárias para nossos cafés. O incentivo (e principalmente a amizade) de vocês foi fundamental.

Às minhas amigas/primas e irmãs por escolha, Laísa, Laura e Alícia, por todo companheirismo, amor e paciência com minhas ausências.

À minha família querida, que sempre esteve ao meu lado, enviando carinho e torcendo pelo meu sucesso.

Aos meus “filhos/irmãos” caninos Iron, *in memorian*, e Blue, por toda companhia e amor incontestável.

À minha doce vovó Maria, *in memorian*, que de alguma forma, nunca deixou de estar comigo.

Aos meus amados pai Eugenio Carlos e irmãos Carlos Guilherme e Maria Luísa, minha fonte de amor inesgotável e que me estimulam diariamente a ser sempre melhor. Um reconhecimento especial para minha irmã, a corretora oficial de referências desse trabalho.

Por fim, agradeço infinitamente a minha amada mãe, minha grande professora da vida e que me guia diariamente no fantástico mundo da Infectologia. Essa conquista é nossa!

“O esforço para compreender é a primeira e única base da virtude”

*Spinoza, circa
1663.*

RESUMO

Castiñeiras ACP. Soroprevalência de anticorpos para sarampo em adultos previamente vacinados com duas doses da vacina tríplice viral [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: O sarampo é uma doença infecciosa altamente transmissível que se configura como um problema global de saúde pública. Em 2016, o Brasil recebeu o Certificado de Eliminação de Sarampo pela Organização Panamericana de Saúde, porém a reemergência da doença em 2018 reforça a importância de altas coberturas com a vacina tríplice viral (SCR). Durante surto no Estado de São Paulo em 2019, foram registrados diversos casos da doença em indivíduos adequadamente vacinados de acordo calendário de imunização vigente. **OBJETIVO:** Avaliar a soroprevalência de anticorpos IgG para sarampo em adultos saudáveis previamente vacinados. **MÉTODOS:** Estudo transversal realizado de 8 de agosto a 19 de dezembro de 2019, com inclusão de adultos que buscaram atendimento no CRIE HC FMUSP (São Paulo, Brasil) e apresentavam registro de, ao menos, duas doses de vacina tríplice viral. Foram excluídos aqueles com condições clínicas que poderiam isoladamente alterar a resposta imune à vacinação. Para a dosagem de anticorpos IgG para sarampo foram utilizados os testes de ELISA (*Euroimmun*®) e quimioluminescência (*LIASON*®). Os desfechos avaliados foram a taxa (%) de soroprevalência e os títulos de anticorpos. Foram analisadas as associações da soroprevalência e dos títulos de anticorpos com variáveis de interesse (idade, sexo, profissão, relato de sarampo prévio, número de doses de vacina contendo sarampo, intervalo entre doses de tríplice viral e tempo transcorrido após a última dose de tríplice viral). **RESULTADOS:** Foram avaliados 162 participantes saudáveis, predominantemente jovens (mediana de 30 anos), mulheres (69,8%) e profissionais de saúde (61,7%), com mediana de 13,2 anos entre as doses de tríplice viral e 10,4 anos após a última dose da vacina. A soroprevalência detectada foi de 32,7% no ELISA e 75,3% na CLIA, com forte correlação positiva entre os métodos sorológicos ($\tau=0,73$). Na análise bivariada, a soroprevalência e os títulos de anticorpos foram associados com a idade, relato de infecção prévia por sarampo e tempo decorrido após a última dose de SCR. Na análise múltipla, a idade e o tempo

após a última dose foram independentemente associados à soropositividade, apresentando associação positiva e negativa, respectivamente. CONCLUSÕES: A soroprevalência de anticorpos IgG para sarampo em uma população considerada adequadamente imunizada foi baixa. A soropositividade foi maior em indivíduos de mais idade e com menor tempo transcorrido da última dose de SCR.

Palavras-chave: Sarampo; Estudos soroepidemiológicos; Anticorpos; Imunoglobulina G; Vacinação; Vacina contra sarampo-caxumba-rubéola; Pessoal de saúde.

ABSTRACT

Castiñeiras, ACP. Seroprevalence of measles antibodies in previously vaccinated adults with two doses of the Measles-Mumps-Rubella vaccine [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

INTRODUCTION: Measles is a highly transmissible infectious disease that poses a significant global health problem. In 2016, the Pan American Health Organization declared the Americas free of measles. However, the reemergence of cases since 2018 reinforces the relevance of high coverage with the Measles-Mumps-Rubella vaccine (MMR). In 2019, during a measles outbreak in São Paulo State, several cases of the disease were reported in individuals who had been adequately vaccinated according to the current immunization schedule. **OBJECTIVE:** This study aimed to assess the seroprevalence of IgG antibodies to measles in previously vaccinated healthy adults. **METHODS:** A cross-sectional study was conducted at CRIE HC FMUSP (São Paulo, Brazil) from August 08 to December 19, 2019, and included healthy adults with, at least, two MMR vaccine doses recorded. Individuals with clinical conditions that could alter the immune response to vaccination were excluded. ELISA (*Euroimmun*®) and chemiluminescence (*LIASON*®) tests were used to measure measles IgG antibodies, determining associations between seroprevalence and antibody titers with variables of interest (age, sex, profession, previous measles report, number of measles-containing vaccine doses, interval between MMR doses, and time elapsed since the last MMR dose). **RESULTS:** 162 healthy participants were evaluated, predominantly young (median age 30 years), women (69.8%), and health professionals (61.7%), with a median of 13.2 years between the MMR doses and 10.4 years after the last vaccine dose. The detected seroprevalence was 32.7% by ELISA and 75.3% by CLIA, with a strong positive correlation between the serological methods. In the bivariate analyses, age, history of previous measles infection, and time since the last dose of SCR were associated with measles seroprevalence and IgG titers. In the multiple analyses, age and time after the last dose were independently associated with seropositivity, with positive and negative association, respectively. **CONCLUSIONS:** The measles IgG antibodies

seroprevalence determined in an adequately immunized population was low. Seropositivity was higher in older individuals and those with shortest time since the last MMR dose.

Keywords: Measles; Seroepidemiologic studies; Antibodies; Immunoglobulin G Vaccination; Measles-mumps-rubella vaccine; Health personnel.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do vírus do sarampo

Figura 2 – Série temporal da cobertura vacinal (D1) e casos de sarampo. Brasil, 2000-2021

Figura 3 – Soroprevalência (%) de anticorpos IgG para sarampo determinados por ELISA e quimioluminescência, em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Figura 4 – Distribuição dos títulos de IgG para sarampo determinados por ELISA e quimioluminescência em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Figura 5 – Correlação entre títulos de IgG para sarampo obtidos pelos métodos de Elisa e quimioluminescência em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Figura 6 – Correlação entre taxa de soroprevalência de sarampo pelo método de ELISA e variáveis idade e tempo transcorrido após a última dose de tríplice viral em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Figura 7 – Aplicação do método de Random Forest para avaliação do impacto de variáveis de interesse na taxa de soroprevalência de anticorpos IgG para sarampo (ELISA) em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Vacinas com componente sarampo licenciadas e em uso atual

Quadro 2 - Histórico de campanhas de vacinação de sarampo e rubéola realizadas no Brasil, 1995-2022

Quadro 3 – Recomendação de vacina tríplice viral (SCR) – PNI/ MS, Brasil

Quadro 4 – Estratégias de vacinação para sarampo no Brasil – PNI/ MS, Brasil

Quadro 5 – Distribuição de casos confirmados, óbitos e Unidades Federativas (UF) de maior prevalência de sarampo. Brasil, 2018 a 2022

Quadro 6 – Interpretação dos resultados de títulos de anticorpos IgG para sarampo por ELISA (*Euroimmun*®)

Quadro 7 – Interpretação dos resultados de títulos de anticorpos IgG para sarampo por quimioluminescência (*LIASON*®)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos 162 participantes com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Tabela 2 – Taxas de soroprevalência e títulos de anticorpos IgG para sarampo determinados pelos métodos de Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e a quimioluminescência (CLIA) em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Tabela 3 – Comparação entre distribuição de soroprevalência para sarampo obtidos pelo ELISA e pela quimioluminescência (CLIA) em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Tabela 4 – Análise bivariada da associação entre as taxas de soroprevalência e variáveis de interesse: idade, sexo, profissão, relato de sarampo prévio, número de doses de vacina contendo componente sarampo, intervalo entre as doses de tríplice viral e tempo após a última dose de tríplice viral em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Tabela 5 – Correlação das taxas de soroprevalência para sarampo pelo método de ELISA e variáveis de interesse em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019*

Tabela 6 – Análise bivariada da associação entre títulos de anticorpos IgG para sarampo (ELISA) e variáveis de interesse: idade, sexo, profissão, relato de sarampo prévio, número de doses de vacina contendo sarampo, intervalo entre as doses de tríplice viral e tempo após a última dose de tríplice viral em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Tabela 7 – Correlação entre títulos de anticorpos IgG para sarampo (ELISA) e variáveis de interesse em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C – Antes de Cristo

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CDC – Center for Disease Control and Prevention

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CLIA – Exame de quimioluminescência (do inglês, *Clinical Laboratory Improvement Amendments*)

CRIE – Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais

d.C – Depois de Cristo

DM – Diabetes mellitus

D0 – Dose zero de vacina tríplice viral

D1 – 1ª dose de vacina tríplice viral

D2 – 2ª dose de vacina tríplice viral

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

EUA – Estados Unidos da América

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IgM – Imunoglobulina M

IgG – Imunoglobulina G

IIQ – Intervalo interquartil

MMR – Vacina de sarampo, caxumba e rubéola (do inglês, *Measles, mumps and rubella*)

MS – Ministério da Saúde do Brasil

M&R – Iniciativa contra o Sarampo e a Rubéola (do inglês, *M&R Initiative*)

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PNI – Programa Nacional de Imunizações

PRNT – Teste de neutralização por redução de placa (do inglês, *Plaque Reduction Neutralization Test*)

PROAP - Programa de Apoio à Pós-Graduação

RNA – Ácido Ribonucleico (do inglês, *ribonucleic acid*)

R0 – número básico de reprodução

RT-PCR – Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (do inglês, *Reverse transcription polymerase chain reaction*)

SCR – Vacina de sarampo, caxumba e rubéola

SCR+V – Vacina de sarampo, caxumba, rubéola e varicela

SLAM – Molécula de ativação sinalizadora de linfócitos (do inglês, *signaling lymphocytic activation molecule*)

SR – Vacina de sarampo e rubéola

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TV – Vacina tríplice viral

UA/l – Unidades arbitrárias de ligação/mililitro

UD – Unidades de antígeno

UF – Unidade Federativa

UI – Unidade internacional

UI/l – Unidade internacional por litro

UNICEF – Fundo das Nações Unidas para a Infância (do inglês, *United Nations International Children's Emergency Fund*)

USP – Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE QUADROS.....	12
LISTA DE TABELAS.....	13
LISTA DE ABREVIATURAS.....	15
SUMÁRIO.....	17
1. INTRODUÇÃO.....	19
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	22
2.2 ETIOLOGIA.....	23
2.3 TRANSMISSÃO.....	25
2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	26
2.5 CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DO DIAGNÓSTICO.....	28
2.6 IMUNOPREVENÇÃO DO SARAMPO.....	29
2.6.1 Vacina: Da descoberta à atualidade.....	29
2.6.2 Vacina Tríplice Viral.....	31
2.6.3 Resposta imune à vacina.....	32
2.6.4 Avaliação laboratorial da resposta imune à vacina e correlatos de proteção.....	33
2.7 VACINAÇÃO DE SARAMPO NO BRASIL.....	34
2.8 REFLEXOS DA PANDEMIA DE COVID-19.....	40
3. JUSTIFICATIVA.....	42
4. OBJETIVOS.....	43
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	43

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	43
5. MÉTODOS	44
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	44
5.2 LOCAL DO ESTUDO.....	44
5.3 PARTICIPANTES	44
5.3.1 Recrutamento	44
5.3.2 Critérios de Inclusão	45
5.3.3 Critérios de Exclusão	45
5.4 PROCEDIMENTOS	46
5.5 TAMANHO AMOSTRAL	46
5.6 MÉTODOS LABORATORIAIS.....	47
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	50
5.9 APOIO FINANCEIRO	51
6. RESULTADOS.....	52
6.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	52
6.2 RESULTADOS DESCRITIVOS DOS TESTES SOROLÓGICOS	54
6.3 ANÁLISE DE SOROPREVALÊNCIA.....	57
6.4 ANÁLISE DE TÍTULOS DE IGG PARA SARAMPO (ELISA)	61
7. DISCUSSÃO	64
8. CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
ANEXO A.....	90
ANEXO B.....	92

1. INTRODUÇÃO

O sarampo é uma doença de alta transmissibilidade, endêmica em diversos países e responsável por milhares de casos mundialmente, principalmente em crianças com menos de cinco anos. Pode levar a complicações graves como diarreia intensa, otite, pneumonia, encefalite e até óbito (MOSS, 2017).

O desenvolvimento de uma vacina altamente eficaz modificou completamente o trágico cenário associado ao sarampo, doença que até o início da década de 1960 era responsável por mais de dois milhões de óbitos em crianças a cada ano no mundo (OMS, 2019). O licenciamento a partir de 1963, seguido pela utilização em massa das vacinas desenvolvidas, promoveu uma redução marcante de óbitos pelo sarampo e uma queda progressiva, porém não homogênea, de registro de casos da doença em diferentes regiões do globo (DE QUADROS *et al.*, 1998; OPAS, 2016).

Em 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimava 535.000 óbitos por sarampo a cada ano, correspondendo a 5% de todos os óbitos em menores de cinco anos, a maioria em países em desenvolvimento. No ano seguinte foi criada a Iniciativa contra o Sarampo e a Rubéola (*M&R Initiative*), uma parceria global liderada pela Cruz Vermelha Americana, Fundação das Nações Unidas, Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e OMS com o objetivo de garantir que nenhuma criança morra por sarampo ou nasça com Síndrome de Rubéola Congênita, bem como auxiliar os países a planejar, financiar e medir os esforços necessários para eliminar essas doenças (M&RI, [s.d.]).

Em 2010, a Assembleia Mundial da Saúde estabeleceu uma série de metas para promover a eliminação do sarampo até 2015. O esforço para ampliar a vacinação resultou no controle da doença na região das Américas e a eliminação do sarampo no continente americano foi declarada, pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em 2016 (BRASIL, 2016; OPAS, [s.d.]). Em contrapartida, nos continentes africano, asiático e europeu o vírus persistia em circulação, seja pela fragilidade de políticas de saúde em países subdesenvolvidos ou baixa adesão à vacinação baseadas em movimentos anti-vacinas e convicções filosóficas (CDC, 2011; FIEBELKORN *et al.*, 2017; SALMON *et al.*, 1999). Como consequência, no final de

2017, o sarampo ainda respondia por mais de 140.000 óbitos de crianças anualmente e representava ameaça constante de reintrodução em áreas onde a transmissão autóctone foi interrompida, porém com cobertura vacinal inadequada (LEMOS *et al.*, 2017; SATO, 2018; OMS, 2019).

No Brasil, antes da introdução da vacinação na rotina, as epidemias de sarampo ocorriam a cada 2 ou 4 anos nos grandes aglomerados urbanos. Em 1968, a doença tornou-se de notificação compulsória (BRASIL, 2013; DOMINGUES *et al.*, 1997a). Com a implementação do Plano Nacional de Eliminação do Sarampo em 1992, ocorreu uma importante redução do número de casos no país. Entretanto, em 1997, mais de 50 mil casos foram registrados no país, a maioria nos Estados de São Paulo e do Rio de Janeiro. Desde então, a intensificação das ações de controle, incluindo introdução da segunda dose da vacina tríplice viral no segundo ano de vida, expansão da população alvo (incluindo adultos), com campanhas de seguimento e vacinações de bloqueio, reduzindo expressivamente o número de suscetíveis a doença, ocasionou redução substancial do número de casos (DOMINGUES *et al.*, 1997b).

Em 2001, a transmissão autóctone do sarampo no país foi interrompida. Nos anos que se seguiram, apenas casos esparsos ou pequenos surtos relacionados a viajantes que adquiriram a infecção no exterior foram documentados (PREVOTS *et al.*, 2003). No início de 2013, um novo surto ocorreu no estado de Pernambuco (PE), seguido de disseminação para o Ceará (CE), com identificação genômica da mesma variante (D8), que circulava na Europa no período (LEITE; BARRETO; SOUSA, 2015). Em PE, o surto foi controlado em 2014, porém no CE, a transmissão foi mantida por mais de um ano, sendo finalmente controlado em meados de 2015 (BRASIL, 2015).

Em 2016 e 2017, o Brasil não registrou nenhum caso de sarampo. Contudo, desde 2016, o Programa Nacional de Imunização vem registrando uma queda nas coberturas vacinais em todo o país, aumentando a susceptibilidade populacional ao sarampo (BRASIL, 2019a).

Em julho de 2017, no contexto de uma grave crise política e econômica, que conduziu a desestruturação do sistema de saúde e queda de coberturas vacinais, novos casos autóctones de sarampo foram identificados na Venezuela. Em 2018, áreas de fronteira no estado de Roraima e, posteriormente, Amazonas também foram acometidas. Nesta onda epidêmica, foi identificado o genótipo D8, o mesmo

circulante no país vizinho. A maioria dos casos se concentrou na Região Norte, embora outros estados do país também tenham registrado casos (PACHECO *et al.*, 2020). Foram registrados na ocasião 9.325 casos e 12 óbitos. Como resposta, foi realizada uma campanha nacional de seguimento para sarampo e poliomielite no mês de agosto de 2018 (SÃO PAULO, 2018).

No início de 2019, após completar um ano de transmissão sustentada do sarampo, o Brasil perdeu a certificação de eliminação da doença (MS, 2022). Em abril deste mesmo ano, como consequência da importação de casos de Israel e Noruega, uma nova onda epidêmica de sarampo se propagou pelo Brasil, a partir do Estado de São Paulo, que foi o mais comprometido, particularmente na região metropolitana da capital, com 17.976 casos confirmados em todo Estado, o que representou 86% dos 20.901 casos nacionais (BRASIL, 2020a; SINANNET, 2021). Em número absoluto, os menores de um ano foram os mais acometidos, respondendo por 18,2% dos casos e 1/3 das hospitalizações. A faixa etária de 15-29 anos foi responsável por 43,1% de todos os casos (BRASIL, 2020a). Dentre esses casos, destaca-se a ocorrência em indivíduos com registro de vacinação, fato já documentado previamente em diversos estudos (CHERRY; ZAHN, 2018; HAHNÉ *et al.*, 2016; HUBICHE *et al.*, 2019; LÓPEZ-PEREA *et al.*, 2021; MAKARENKO *et al.*, 2022; PLOTKIN, 2019; RISCO-RISCO *et al.*, 2017).

Em julho de 2019, a Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo lançou uma campanha de intensificação da imunização de rotina para o sarampo. Além da vacinação de acordo com a faixa etária, a campanha incluiu completar o esquema de duas doses para todos os profissionais de saúde, independentemente da idade (SÃO PAULO, 2019). Nesse cenário, enquanto a procura por unidades de vacinação aumentava e registravam-se casos, em geral leves, em indivíduos adequadamente vacinados conforme as recomendações vigentes, foi proposto um estudo de soroprevalência de sarampo na população que apresentava imunização prévia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Os primeiros relatos de sarampo são atribuídos ao médico persa Abū Bakr Muhammad Zakariyyā Rāzī, que no século IX dC publicou o título “*On Smallpox and Measles*” (“*al-Judari wa al-Hasbah*”, em Árabe). Ainda sem entender que se tratava de um agente infeccioso, a publicação descrevia e diferenciava pela primeira vez as doenças causadas pelos vírus da varicela e do sarampo (RĀZĪ, 1848).

Em 1676, o médico inglês Thomas Sydenham publicou o livro *Observationes medicae circa morborum acutorum historiam et curationem* (Observações médicas da história e cura de doenças agudas) no qual é descrito em detalhes o quadro clínico da doença. Sydenham acreditava que a doença era infecciosa, entretanto a comprovação só ocorreu anos depois pelo médico escocês Francis Home que utilizando sangue de doentes, foi capaz de promover a infecção em indivíduos saudáveis (ELIDIO *et al.*, 2019).

A investigação de epidemia de sarampo nas Ilhas Faroé em 1846, realizada por Peter Panum, colaborou para o avanço no conhecimento da doença. O médico dinamarquês confirmou a característica infecciosa da doença, estabeleceu o período entre exposição e início do exantema, identificou a maior mortalidade em extremos etários, além de reconhecer a indução de uma proteção longa após infecção (STREBEL *et al.*, 2018). Em 1916, os pesquisadores franceses Charles Nicolle e Ernest Conseil demonstraram que pacientes com sarampo apresentavam anticorpos no sangue e esse soro poderia ser utilizado para proteção contra a doença (M&RI, [s.d.]).

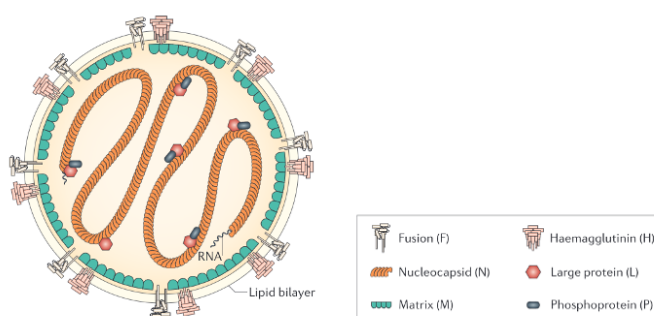
O primeiro isolamento do vírus do sarampo só ocorreu em 1954, pelo americano Thomas Peebles, membro do laboratório de John Enders. Durante um surto em uma escola privada de Boston, Peebles coletou amostras de alunos doentes para análise e foi capaz de isolar o vírus no soro do adolescente David Edmonston, cuja cepa obtida seria a precursora de vacinas utilizadas até os dias atuais (STREBEL *et al.*, 2018).

2.2 ETIOLOGIA

O vírus do sarampo é um vírus de RNA não segmentado e de polaridade negativa, membro protótipo do gênero *Morbillivirus*, da subfamília *Paramyxovirinae* e família *Paramyxoviridae* (LAKSONO *et al.*, 2016; MOSS, 2017). Admite-se que seja um parente próximo do vírus Rinderpest, causador da peste bovina, doença que foi declarada erradicada pela OMS em 2011 (NJEUMI *et al.*, 2012). É capaz de infectar células de primatas, porém tem no homem seu hospedeiro natural (GERSHON, 2015; KEMPE; FULGINITI, 1965).

É um vírus pleomórfico de tamanho variável, composto por um envelope lipídico que envolve uma estrutura de nucleocapsídeo de RNA e proteínas (BELLINI; ROTA; ROTA, 1994). Seu genoma contém cerca de 16.000 nucleotídeos que codificam oito proteínas: dois fatores de replicação, a polimerase (L) e fosfoproteína (P), quatro proteínas estruturais, a nucleoproteína (N), proteína da matriz (M), hemaglutinina (H) e proteína de fusão (F) e duas proteínas não estruturais (C e V) de função não estabelecida (Figura 1).

Figura 1 – Estrutura do vírus do sarampo



Fonte: Adaptado de Moss e Griffin, 2006

Pequenas variações genéticas e antigênicas, especialmente na proteína H permitiram demonstrar a presença de 24 linhagens distintas de vírus selvagem (MOSS, 2017; ROTA *et al.*, 2016; STREBEL *et al.*, 2018). Desde 2018, é

documentada a circulação de quatro dessas (B3, C2, D4 e D8), com predomínio de B3 e D8 (CDC, 2022; OPAS, 2020).

O RNA viral pode ser detectado em diversos materiais clínicos, como swab de naso e orofaringe, sangue, urina, saliva, líquido e tecidos, em até 14 dias após o aparecimento das lesões cutâneas características da doença (CDC, 2020; JIN; VYSE; BROWN, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2003). Além de método diagnóstico, a aplicação de técnicas moleculares de genotipagem apresenta um papel importante na vigilância, permitindo a investigação epidemiológica de procedência viral, confirmação de vínculo entre casos suspeitos de mesma origem e também a diferenciação entre vírus selvagem e vacinal em situações de falha da vacinação de bloqueio (CDC, 2022; JIN; VYSE; BROWN, 2002; MULDER; TRUONG; MULLER, 2001; ROTA *et al.*, 2004, 2011; XAVIER *et al.*, 2019).

A hemaglutinina (H) é fundamental para o processo infeccioso. É capaz de se ligar a receptores celulares, possibilitando a invasão de determinadas células e tecidos e de interagir com o receptor CD150+ (ou SLAM, do inglês, *Signalling Lymphocyte Activation Molecule*), que está presente em células T e B e células dendríticas (TATSUO *et al.*, 2000). Essa proteína também interage com a nectina-4, conhecida como *Poliovirus receptor-related protein 4*, presente na membrana basal das células epiteliais (MÜHLEBACH *et al.*, 2012). Adicionalmente, a hemaglutinina (H) presente em grande quantidade no invólucro viral promove uma robusta resposta imune, levando a produção de anticorpos neutralizantes e proteção duradoura após o contato com o vírus selvagem (MOSS; GRIFFIN, 2012).

O processo infeccioso se inicia com a invasão viral de células dendríticas, linfócitos e macrófagos (células CD150+) do epitélio mucociliar do trato respiratório e dos alvéolos. Em seguida, as células infectadas migram para o tecido linfóide local e linfonodos, locais onde ocorrem a transmissão célula-a-célula das partículas virais e uma intensa replicação viral. Na etapa subsequente, células linfóides e mielóides infectadas, são disseminadas por via hematogênica para outros tecidos como timo, baço, linfonodos, fígado, pele, conjuntiva, intestino, bexiga e pulmão, justificando a característica multissistêmica da doença (LAKSONO *et al.*, 2016).

Após 10 a 14 dias do início da infecção, lesões exantemáticas se manifestam, marcando o aparecimento da resposta imune adaptativa específica e o início do

processo de *clearance* viral por células T CD8+, (RABAAN *et al.*, 2022). A observação de que indivíduos com agamaglobulinemia recuperam-se da doença, enquanto aqueles com deficiência em células T evoluem com quadros graves e óbito, reforça a importância da resposta celular para o controle da doença (RABAAN *et al.*, 2022).

O material genético viral ainda poderá ser detectado em materiais clínicos e tecidos por semanas a meses. A persistência do vírus contribui para explicar as complicações relacionadas à imunossupressão desencadeada pelo vírus do sarampo (MINA, 2017; MINA *et al.*, 2015), aumentando a susceptibilidade a outras infecções, e o desenvolvimento de proteção duradoura relacionada à doença (GRIFFIN, 2018; GRIFFIN *et al.*, 2012; OMS, 2020).

2.3 TRANSMISSÃO

O vírus do sarampo é altamente contagioso. A exposição pode levar à infecção de 90% dos indivíduos suscetíveis, determinando um número básico de reprodução (R_0) de 12-18 (ANDERSON; MAY, 1982). Esse elevado potencial de transmissão, implica em um desafio para bloquear a circulação viral, impondo que uma parcela quase total da população (>95%) esteja imunizada para efetivamente prevenir ou conter surtos (DURRHEIM; CROWCROFT; STREBEL, 2014; GUERRA *et al.*, 2017).

A transmissão ocorre por contato direto com gotículas de secreção respiratória de infectados e por via inalatória de vírus em dispersão por aerossol. O vírus é capaz de permanecer viável por 2 horas no ambiente, após o indivíduo infectado deixar o local (CDC, 2020).

O período de incubação é de 6 a 21 dias, com mediana de 10 dias até o início do quadro febril e de 14 dias até o aparecimento do exantema. A excreção viral tem início cinco dias antes do surgimento das lesões cutâneas e se estende até quatro dias após, marcando o período de contagiosidade da doença (MOSS; GRIFFIN, 2012). Destaca-se que o período de maior transmissibilidade coincide com a fase prodrômica da doença, na qual há maior frequência e intensidade de sintomas respiratórios de tosse, coriza e espirros.

A doença apresenta perfil sazonal em áreas temperadas, com maior incidência ao final do inverno e início da primavera. Entretanto, em regiões tropicais, os casos são documentados ao longo de todo o ano (YANG *et al.*, 2014).

2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Após o período de incubação, tem início o estágio prodrômico que se manifesta com prostração, febre, anorexia, sintomas respiratórios, como tosse e coriza, e conjuntivite com lacrimejamento, que caracteriza a “*fácies sarampenta*”. Ao final dessa fase, antecedendo o exantema, há aparecimento de um enantema, o Sinal de Koplik, patognomônico da doença, que consiste em máculas azul-esbranquiçadas com halo eritematoso na mucosa jugal (PORTER; GOLDFARB, 2019).

Em torno do 4º dia de sintomas, surge exantema morbiliforme, inicialmente em face e área posterior das orelhas, e subsequente progressão craniocaudal, envolvendo membros, inclusive palmas e plantas. As lesões eritematosas, de aspecto maculopapular, podem tornar-se confluentes principalmente em face e pescoço. Com a melhora do quadro, as áreas acometidas frequentemente apresentam descamação (MOSS; GRIFFIN, 2012). Os sintomas duram de 7 a 10 dias, desde seu início, sendo a tosse usualmente a última manifestação a desaparecer (GASTANADUY *et al.*, 2020).

Aproximadamente 40% dos casos de sarampo relatados apresentam uma ou mais complicações. Essas são mais frequentes em crianças com menos de cinco anos e indivíduos imunossuprimidos, todavia também podem acometer pacientes previamente hígidos (MOSS; GRIFFIN, 2012). As complicações mais frequentes relacionam-se com o acometimento de superfícies mucosas, principalmente do trato respiratório (pneumonia, otite média, laringotraqueobronquite), mas também do trato gastrointestinal (diarreia e desidratação). A pneumonia é a principal causa de óbito relacionada a sarampo (PORTER; GOLDFARB, 2019). Pode ser tanto de etiologia viral, como devido a superinfecção bacteriana, mais frequentemente causada por

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* encapsulado e *Staphylococcus aureus* (STREBEL *et al.*, 2018).

Em 0,1% dos casos, ocorre evolução para encefalite aguda. As manifestações neurológicas surgem por volta de 6 dias após o início do exantema. O diagnóstico poderá ser confirmado através da análise do líquido e envio de material para diagnóstico molecular. A condição pode resultar em sequelas permanentes em 25% dos acometidos e em óbitos em aproximadamente 15% (FISHER; DEFRES; SOLOMON, 2015).

Em indivíduos parcialmente imunizados, a doença pode apresentar-se de forma modificada com sintomas mais leves e menor duração e provavelmente com menor impacto na cadeia de transmissão (SCHENK *et al.*, 2021). Em contrapartida, os imunossuprimidos poderão cursar com casos mais graves e ocasionalmente com ausência de exantema, dificultando o reconhecimento do quadro (PORTER; GOLDFARB, 2019). Pessoas com comprometimento da resposta imune celular podem evoluir com pneumonia de células gigantes ou encefalite com corpúsculos de inclusão (GRIFFIN *et al.*, 2012).

A Panencefalite Esclerosante Subaguda (SSPE) é uma complicação rara (1 a cada 10.000/100.000) que acomete em geral crianças que tiveram a doença antes de dois anos de idade (MOSS; GRIFFIN, 2012). Trata-se de uma doença neurológica crônica, degenerativa e fatal que leva em torno de sete anos para se manifestar e é causada pela persistência de um vírus mutante no Sistema Nervoso Central, a despeito de resposta imune robusta do hospedeiro (GERSHON, 2015).

A internação hospitalar precoce está indicada para as pessoas acometidas com maior potencial de complicação do sarampo: crianças menores de seis meses, gestantes, desnutridos graves e indivíduos com imunossupressão. Opta-se por hospitalização também daqueles com sinais de gravidade ou seguintes condições clínicas: desidratação, vômitos persistentes, incapacidade de ingerir líquidos e alimentos, desconforto respiratório, estridor, pneumonia, convulsões, déficit motor ou alteração sensorial (CHOVATIYAI; SILVERBERG, 2020).

Não há tratamento antiviral específico para o sarampo, sendo preconizadas medidas de suporte como hidratação, antitérmico, antiemético, nutrição adequada e vigilância de complicações. A vitamina A (retinol) demonstrou efeito protetor em

crianças, reduzindo mortalidade e morbidade por complicações da doença (OMS, 2019).

2.5 CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico molecular, realizado através de detecção de RNA viral por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), pode ser realizado em diferentes materiais clínicos como swab nasal e orofaríngeo, sangue, urina, saliva, líquido e tecidos (JIN; VYSE; BROWN, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2003). O RNA do sarampo pode ser detectado até 14 dias após o aparecimento do exantema, porém a positividade é mais elevada quando as amostras são coletadas tão logo há suspeita do quadro, com até três dias da presença das manifestações cutâneas (CDC, 2020).

A aplicação de técnicas moleculares torna possível a diferenciação entre vírus selvagem e vacinal em situações de falha de vacinação de bloqueio. Adicionalmente, a genotipagem de cepas apresenta um papel importante na vigilância da doença. Ela permite investigações epidemiológicas de procedência viral e confirmação de vínculo entre casos suspeitos de mesma origem (JIN; VYSE; BROWN, 2002; XAVIER *et al.*, 2019).

Diversos métodos permitem a testagem sorológica para a determinação de anticorpos IgM e IgG: teste de inibição de hemaglutinina, radioimunoensaio, neutralização em placas, microneutralização e ensaios imunoenzimáticos e quimioluminescência (ROTA *et al.*, 2016). Dentre eles, o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) é o mais comumente empregado tanto na prática clínica, quanto para estudos científicos.

Define-se infecção aguda quando a pesquisa de IgM é positiva, ou na ausência de vacinação, quando ocorre soroconversão ou aumento de títulos de IgG em amostras pareadas. Na infecção natural, a detecção de IgM geralmente é possível logo após o surgimento do exantema, até em média 4 semanas, enquanto anticorpos IgG podem aparecer na fase aguda inicial e persistir por anos após

infecção (BRASIL, 2019b). A utilização de testes de avidéz de IgG pode ser útil para investigação de casos em indivíduos previamente vacinados (OMS, 2020).

2.6 IMUNOPREVENÇÃO DO SARAMPO

A imunidade contra sarampo pode ser desencadeada de forma ativa ou passiva. A imunidade ativa, é desencadeada pelo contato com o vírus selvagem após a infecção, ou induzida através da vacinação. A proteção passiva é adquirida de forma fisiológica pela passagem de anticorpos maternos para o bebê. Poderá ainda ser conferida através de administração de imunoglobulina em indivíduos com risco aumentado de contrair a doença e que adicionalmente apresentem contraindicação ao uso de vacina atenuada ou que tenham perdido a janela adequada para a vacinação de bloqueio (72 horas após contato) (JANEWAY, 1945; STREBEL *et al.*, 2018). Os anticorpos transferidos de forma passiva apresentam duração limitada, em geral não mais de nove meses para os anticorpos maternos (MOSS; GRIFFIN, 2012), e de três a quatro semanas para as imunoglobulinas administradas (STREBEL *et al.*, 2018).

2.6.1 Vacina: Da descoberta à atualidade

A cepa denominada Edmonston-B foi utilizada para a concepção de inúmeras vacinas de sarampo, sendo a primeira produzida pelo grupo de Enders em 1963. Inicialmente, para minimizar os eventos adversos associados a vacina, recomendava-se o uso concomitante de gamaglobulina (GASTANADUY *et al.*, 2020).

Ainda em 1963, uma vacina de vírus mortos foi licenciada. Contudo, essa vacina de natureza inativada foi retirada do mercado cerca de quatro anos após introdução, devido a detecção de casos de sarampo atípico, uma forma da doença mais grave e prolongada que ocorria após contato dos vacinados com o vírus selvagem (GERSHON, 2015; STREBEL *et al.*, 2018).

Em 1968, Maurice Hilleman, através de atenuações sucessivas da cepa de Enders, desenvolveu uma nova cepa (Edmonston-Enders, previamente conhecida como cepa Moraten). A cepa Edmonston-Enders é utilizada até hoje para a fabricação de vacinas (TULCHINSKY, 2018). Em 1971, a vacina combinada de sarampo, caxumba e rubéola foi licenciada nos EUA, capaz de induzir altos títulos de anticorpos com imunidade superior a 95% para os três vírus (BRUNELL *et al.*, 1983; SCHWARZ *et al.*, 1975).

Quadro 1 – Vacinas com componente sarampo licenciadas e em uso atual

Cepa da Vacina	Fabricantes
AIK-C	Kitasato Pharmaceutical Industry (Japão)
AIK-HDC	The Razi State Serum Institute (Irã)
CAM-70	Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (Japão) BioFarma (Indonésia)
Chang-47	Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. (China) Changchun Qijian Biological Products (China)
Edmonston-Enders	Merck United States
Edmonston-Zagreb	Serum Institute of India (Índia) Institute of Immunology (Croácia)
Leningrad-16	Moscow Plant of Biological Preparations Leningrad-16 (Rússia)
Schwarz	SanofiPasteur (França) GlaxoSmithKline (Bélgica) Government Pharmaceutical Organization (Tailândia) BioManguinhos (Brasil)
Schwarz F88	Takeda Pharmaceutical Company (Japão)
Shanghai-191	Beijing Tiantan Institute of Biological Products (China) Lanzhou Institute of Biological Products (China) Shanghai Institute of Biological Products (China) Wuhan Institute of Biological Products (China)

Desde então, diversas vacinas atenuadas foram desenvolvidas mundialmente e ainda permanecem em uso (Quadro 1). Com pequenas diferenças inferiores a 0,6% relacionadas a passagens em diferentes culturas celulares, estão disponíveis vacinas de sarampo de linhagem Edmonston, Edmonston-Enders, AIK-C, Schwarz e Zagreb. Provenientes de diferentes isolados virais, também são comercializadas vacinas de linhagens CAM-70, Chang-47, Leningrad-4 e Shangai-191 (STREBEL *et al.*, 2018). O estudo molecular das cepas vacinais determinou que todas foram derivadas do genótipo A, não mais circulante (ROTA *et al.*, 2016)

2.6.2 Vacina Tríplice Viral

A vacina tríplice viral é uma preparação liofilizada de vírus vivos atenuados de sarampo, caxumba e rubéola que são majoritariamente cultivados em fibroblastos de embrião de galinha. Apresenta em sua composição substâncias estabilizadoras como sorbitol, sacarose, gelatina hidrolisada e pode conter traços de neomicina, de proteína animal ou de albumina humana (WECKX; CARVALHO, 1999). A vacina permanece estável entre -20°C a -70°C, podendo ser armazenada entre 2°C a 8°C antes de sua reconstituição. Uma vez reconstituída, deverá ser descartada após oito horas (STREBEL *et al.*, 2018). A dose é de 0,5 mL administrada por via subcutânea ou intramuscular (GASTANADUY *et al.*, 2020).

A vacina é contraindicada para gestantes, imunossuprimidos e pessoas que apresentam histórico de anafilaxia a dose prévia ou a componentes da vacina. Aqueles que receberam imunoglobulina deverão postergar a vacinação por pelo menos três meses, uma vez que a resposta à vacina antes desse período é incerta (BRASIL, 2019c; GASTANADUY *et al.*, 2020).

Trata-se de uma vacina segura, imunogênica e bem tolerada quando aplicada sozinha ou em combinação com outros imunizantes. Os eventos adversos mais frequentemente relatados são leves e incluem reação local, febre, tontura, irritabilidade e perda de apetite. Em menos de 7% dos vacinados, poderá ser detectado um exantema discreto e febre caracterizando o quadro de sarampo vacinal (NYAKU *et al.*, 2021).

2.6.3 Resposta imune à vacina

A resposta imune promovida pela replicação do vírus vacinal é similar a induzida pelo vírus selvagem (PEDERSEN *et al.*, 1986; STREBEL *et al.*, 2018), com estímulo da imunidade humoral (KRUGMAN *et al.*, 1927), celular (GALLAGHER, 1981) e produção de interferon (NAKAYAMA *et al.*, 1988). Após a vacinação, é possível detectar a presença de anticorpos IgM por 2 a 6 meses, enquanto IgG persiste por tempo prolongado. Ao longo dos anos, esses anticorpos apresentam queda podendo tornar-se indetectáveis (FRIEDRICH *et al.*, 2021; SCHENK *et al.*, 2021). Esse declínio de anticorpos não representa necessariamente vulnerabilidade ao desenvolvimento de doença após exposição ao vírus, porém em baixos títulos, poderão tornar o indivíduo suscetível, reforçando a necessidade de vigilância em momentos de circulação viral (LEBARON *et al.*, 2009; STREBEL *et al.*, 2018).

A eficácia de uma dose da vacina em maiores de 12 meses é de aproximadamente 95% (UZICANIN; ZIMMERMAN, 2011). Após a 2ª dose, estima-se que 98% dos indivíduos apresentariam soroconversão (PILLSBURY; QUINN, 2015). A ocorrência de surtos de sarampo em locais com alta cobertura vacinal, afeta predominantemente grupos de indivíduos suscetíveis, como coortes de adultos que não se infectaram e não foram adequadamente vacinados na infância, bebês ainda não vacinados, crianças cujos pais recusam vacinação ou aqueles com falha vacinal primária (SCHENK *et al.*, 2021).

A falha vacinal primária ocorre por inadequação de resposta inicial a vacina, com comprometimento da qualidade dos anticorpos gerados e da capacidade de neutralização e avidéz (DE MATTOS BARROS PETRAGLIA *et al.*, 2020). Após o contato com o vírus, esses indivíduos desenvolverão uma resposta imune primária, apresentando anticorpos IgM e baixa avidéz de IgG (OMS, 2020). Importante salientar que a instabilidade da rede de frio, ao repercutir negativamente na qualidade da vacina, poderá influenciar a resposta vacinal.

Usualmente, a resposta imune duradoura após estímulo vacinal é influenciada pela indução de memória celular e persistência de anticorpos. A falha vacinal secundária é determinada pela perda progressiva da imunidade ao longo dos anos após a vacinação (SCHENK *et al.*, 2021), marcadamente mais pronunciada em

situação de não reexposição ao vírus selvagem (MARKOWITZ *et al.*, 1990). Adicionalmente, especula-se que a suscetibilidade à doença possa estar relacionada à diferença entre os genótipos circulantes e o vacinal (PLOTKIN, 2019).

A falha secundária foi documentada em casos de sarampo que ocorreram em indivíduos com comprovação prévia de imunidade (DE SERRES *et al.*, 2012; HIROSE *et al.*, 1997; IWAMOTO *et al.*, 2021; MATHIAS *et al.*, 1989; PAUNIO *et al.*, 2000; REYES *et al.*, 1987). Esse tipo de falha pode ser evidenciado laboratorialmente no início do quadro viral pela detecção de IgG de alta avidéz e altas concentrações de anticorpos neutralizantes na ausência de anticorpos IgM. Em geral, os casos que ocorrem em contexto de falha secundária são mais brandos, porém potencialmente transmissíveis (CHERRY; ZAHN, 2018; GIBNEY *et al.*, 2020; MARIN *et al.*, 2006; MARKOWITZ *et al.*, 1990).

Conforme a doença vem sendo controlada mundialmente e a imunidade coletiva vem dependendo progressivamente apenas da vacinação, surge o temor do aparecimento de mutações que tornariam o vírus capaz de escapar da resposta imune desencadeada pela vacina. Entretanto, até o presente momento, não foram verificadas nenhuma cepa resistente a anticorpos neutralizantes induzidos pela cepa vacinal (PACENTI *et al.*, 2019).

2.6.4 Avaliação laboratorial da resposta imune à vacina e correlatos de proteção

A resposta imune humoral desencadeada pela vacinação pode ser documentada por diversos testes sorológicos. O teste de neutralização por redução de placas (PRNT) para detecção de IgG apresenta alta sensibilidade e especificidade e é considerado o imunoensaio padrão-ouro. Contudo, a técnica é trabalhosa e demorada (pode levar até sete dias) e dificilmente padronizada entre laboratórios clínicos tendo seu uso restrito aos laboratórios de pesquisa (COHEN *et al.*, 2006; COHEN; DOBLAS; ANDREWS, 2008). Através desse método, os anticorpos neutralizantes são aferidos quantitativa e funcionalmente, representando o mais próximo de um correlato de proteção para sarampo (ALBRECHT; HERRMANN; BURNS, 1981; CHEN *et al.*, 1990; COHEN *et al.*, 2006).

Desde 1990, considera-se títulos de neutralização >120 mUI/mL como protetores para a doença (HARALAMBIEVA *et al.*, 2011; PLOTKIN, 2010). Esse valor é originário de um estudo americano (CHEN *et al.*, 1990) que analisou um pequeno grupo de amostras obtidas de um banco de sangue semanas antes de um surto ocorrido na cidade de Boston. Além da limitação referente ao tamanho amostral, é necessário destacar que o estudo foi realizado em uma época na qual o sarampo ainda era endêmico nos Estados Unidos, o que pode limitar sua reprodutibilidade no cenário atual (BOLOTIN *et al.*, 2020). O valor de título de 120 mUI/mL foi posteriormente calibrado com o 3º Soro de Referência Internacional da OMS (DORIGO-ZETSMA *et al.*, 2015).

Na prática, a avaliação de proteção desencadeada pela vacina é estimada principalmente com o uso de técnicas de imunoensaio, sendo as mais frequentes o ELISA e a CLIA (DE MELKER *et al.*, 2001; DE ORY *et al.*, 2015; DOORNEKAMP *et al.*, 2021; DORIGO-ZETSMA *et al.*, 2015; ESTOFOLETE *et al.*, 2020; HAN *et al.*, 2021; HOLKA; PAWLAK; CIEPIELA, 2019; ROTA *et al.*, 2008; THARMAPHORNPILAS *et al.*, 2009). Entretanto, os métodos disponíveis não apresentam a mesma acurácia, o que, aliado a falta de padronização dos pontos de corte, frequentemente determinam resultados discordantes, implicando em grande desafio de interpretação e comparação de resultados (BOLOTIN *et al.*, 2020; DIMECH; MULDER, 2016a, 2016b; KRUPKA *et al.*, 2022; STREBEL *et al.*, 2018; OMS, 2007).

2.7 VACINAÇÃO DE SARAMPO NO BRASIL

No Brasil, a vacina de sarampo monovalente foi introduzida no final da década de 1960, através de importação por governos estaduais, não constituindo uma ação continuada. A partir da criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 1973, a vacina foi definitivamente incorporada no calendário de imunização de rotina do primeiro ano de vida, em todo território nacional (TEMPORÃO, 2003).

Em 1976, a vacina de sarampo passou a ser recomendada a partir dos sete meses de idade, ocasião em que a cobertura nacional já alcançava 50% para menores de um ano de idade. No ano seguinte, a Portaria Ministerial nº 452/1977 definiu as

vacinas de sarampo, a tuberculose, a poliomielite, a difteria, o tétano e a coqueluche como vacinas obrigatórias para os menores de um ano (DOMINGUES *et al.*, 2020). Desde 1979, o estado de São Paulo determinou o uso de uma 2ª dose de sarampo monovalente aos 15 meses (SÃO PAULO, [s.d.]).

Em 1982, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) liberou o primeiro lote de vacina produzida em território nacional, a partir de importação de concentrado viral. No ano seguinte, o esquema de vacinação contra o sarampo passou para os nove meses de idade (BRASIL, 2013).

O ano de 1992 marcou o lançamento do Plano Nacional de Controle e Eliminação do Sarampo, com a implementação da vigilância epidemiológica da doença e a segunda dose da vacina de sarampo, em todo o país. Nesse mesmo ano, foi realizada uma campanha nacional de vacinação contra o sarampo, que vacinou 48 milhões de crianças de 9 meses a 14 anos, com cobertura de aproximadamente 96% da população alvo. O impacto da campanha foi observado no decréscimo substancial de casos registrados, de 45.778 em 1990, para 3.234 em 1992 (BRASIL, 2003).

Em paralelo, o Estado de São Paulo introduziu, com recursos próprios, a vacina tríplice viral (SCR), substituindo a segunda dose de sarampo monovalente aos 15 meses (BRASIL, 2013; SATO; ARANDA, 2013; PIMENTEL, 2014). Nos anos seguintes, pequenos surtos isolados ocorreram no país, sendo mais de 50% dos casos em maiores de 15 anos (BRASIL, 2013).

A partir de 1995, além da vacinação de rotina, foram instituídas campanhas nacionais de seguimento contra sarampo (Quadro 2). A meta em cada campanha é atingir cobertura superior a 95% e o público-alvo é definido considerando o contexto epidemiológico da doença por ocasião da campanha (BRASIL, 2022a). O sucesso dessas estratégias de imunização conduziu à redução progressiva de casos autóctones de sarampo nos anos seguintes, até aparente interrupção da transmissão no país em 2000, com último caso registrado no Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2010).

Quadro 2 - Histórico de campanhas de vacinação de sarampo e rubéola realizadas no Brasil, 1995-2022

TIPO DE CAMPANHA	ANO	VACINA UTILIZADA	POPULAÇÃO ALVO	DOSES APLICADAS (milhões)	META (milhões)	COBERTURA ALCANÇADA (%)
1a Campanha de Seguimento	1995	Sarampo monovalente	1 a 3 anos	8,1	10,5	76,9
2a Campanha de Seguimento	1997	Sarampo monovalente	1 a 11 anos em MG, BA, CE, PI, RJ, RS, SC. PE e DF não realizaram. Nas demais UFs, foram vacinadas as crianças de 6 meses a 4 anos.	7,2	7,5	95,8
3a Campanha de Seguimento	2000	Sarampo monovalente	1 a 11 anos em MA, PB, RN e SE. CE e PI não realizaram.	16,4	16	102,37
		SR	Nas demais UFs, crianças de 1 a 4 anos			
Vacinação de Mulheres em Idade Fértil	2001-2002	SR	12 a 39 anos nos estados: AP, TO, PA, MT, MS, RS, SC, PI, BA, CE e RR.	11,2	11,7	95,4
			12 a 49 anos nas demais UFs	13,5	14	95,7
4a Campanha de Seguimento	2004	SCR	1 a 4 anos	13	14	93,2
Campanha de Vacinação para Eliminação da Rubéola	2008	SR e SCR	20 a 39 anos em todas as UFs. 12 a 19 anos nos estados: MA, MG, MT, RJ e RN	67,9	70,2	96,7
5a Campanha de Seguimento	2011	SCR	1 a 6 anos	16,8	17	98,4
6a Campanha de Seguimento	2014	SCR	1 a 4 anos	9,8	10,9	89,3
7a Campanha de Seguimento (Campanha Nacional de Vacinação contra o Sarampo)	2018	SCR	1 a 4 anos	10,9	11,2	97,89
8a Campanha de Seguimento*	2022	SCR	1 a 4 anos	6,1	12,9	47,39

Fonte: Adaptado de Plano de ação para interrupção da circulação do vírus do sarampo. Ministério da Saúde, 2022.

A vacina SCR foi inicialmente instituída no estado de São Paulo (1992) e progressivamente incorporada, pelos demais estados, no calendário básico infantil. Em 2003, a vacina SCR substituiu definitivamente a vacina monovalente de sarampo. Inicialmente, o esquema vacinal consistia na aplicação de duas doses, com administração da primeira aos 12 meses e da segunda entre 4 a 6 anos (BRASIL, 2015). Desde 2014, foi recomendada a substituição da segunda dose de SCR pela vacina tetraviral (SCRV), combinação de imunizantes para sarampo, caxumba, rubéola e varicela, administrada aos 15 meses (PIMENTEL, 2014; STEVANIM, 2019).

Uma dose extra (Dose 0) de vacina tríplice viral é recomendada para crianças de 6 a 11 meses de idade sempre que identificada situação epidemiológica de risco para sarampo. Essa dose não deve ser contabilizada no esquema vacinal da criança, prosseguindo a vacinação aos 12 e 15 meses, conforme orientado pelo Calendário Nacional de Vacinação (BRASIL, 2020b, 2022b).

O calendário de vacinação do adulto (Quadro 3) foi definido em 2004, com a recomendação da vacina dupla (SR) ou tríplice viral (SCR) para mulheres até 49 anos e homens até 39 anos, ampliada progressivamente até a recomendação atual de duas doses até 29 anos e uma dose até 59 anos (BRASIL; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2015).

Os profissionais de saúde representam um grupo de risco mais elevado tanto para infecção quanto para transmissão da doença para suscetíveis. Dessa forma, estipula-se que deverão receber duas doses da vacina tríplice viral, independente de idade e relato de doença prévia (BRASIL, 2022b; STREBEL *et al.*, 2018).

Com a vacinação de crianças bem solidificada, a cobertura vacinal foi progressivamente ampliada para coortes etárias sucessivas, impactando diretamente na queda da circulação do vírus do sarampo. Modelos matemáticos estimam que cobertura vacinal homogênea de 95% é capaz de interromper a cadeia de transmissão e permite a eliminação da doença (DE SERRES; GAY; FARRINGTON, 2000; DURRHEIM; CROWCROFT; STREBEL, 2014; STREBEL *et al.*, 2018).

Quadro 3 – Recomendação de vacina tríplice viral (SCR) – PNI/ MS, Brasil

Faixa etária	Vacina
6 – 12 meses	D0 - SCR ^{ab}
12 meses	D1 – SCR ^a
15 meses	D2 – SCR ^{ac} ou SCR ^a + V ^d
1-29 anos	2 doses de SCR ^a
30-59 anos	1 dose de SCR ^a
Profissional de saúde	2 doses de SCR ^a

^a SCR: Tríplice viral; ^b Recomendação para estados que mantêm a transmissão de sarampo.

^c SCR^v: Tetra viral; ^d V: Varicela. Quando aplicada SCR aos 15 meses, deve ser administrada vacina de varicela concomitante.

Fonte: Programa Nacional de Imunizações, MS 2020.

Na prática, observa-se que a soma de coortes de suscetíveis ao longo dos anos permite que o vírus volte a circular e favorece a ocorrência de surtos. Por esse motivo, deverão ser desencadeadas campanhas de seguimento sempre que o número de não vacinados na população atingir um patamar crítico (STREBEL *et al.*, 2018). Além da vacinação de rotina determinada pelo PNI, as estratégias de vacinação do país incluem a realização de ações de intervenção e monitoramento do sarampo (Quadro 4).

Quadro 4 – Estratégias de vacinação para sarampo no Brasil – PNI/ MS, Brasil

AÇÃO	DESCRIÇÃO DA ESTRATÉGIA	PÚBLICO-ALVO
Vacinação de rotina	Indicações do Calendário Nacional de Vacinação	<i>12 m – 59 anos</i> 12 m – 29 anos: 2 doses 30 – 59 anos: 1 dose. Trabalhadores da saúde: 2 doses independente da idade
Intensificação vacinal	Busca ativa de não vacinados. Realizada diante de casos confirmados de sarampo no território	<i>12 m – 59 anos</i> 12 m – 29 anos: 2 doses 30 – 59 anos: 1 dose
Vacinação em situação de emergência da doença (surto)	Vacinação seletiva e oportuna, para interrupção da transmissão do vírus do sarampo, redução de internações e óbitos.	<i>A partir de 6 m</i> * Dose zero - 6 a 11m: quando circulação ativa e elevada incidência em crianças < de 1 ano
Bloqueio vacinal	Vacinação seletiva de contatos de caso suspeito ou confirmado. Realizado até 72 horas após a identificação do caso.	<i>A partir de 6m</i> Exceto gestantes e pessoas com sinais e sintomas da doença Condições especiais avaliadas nos CRIE
Varredura (operação limpeza)	Busca ativa, casa a casa, de pessoas não vacinadas ou com esquema incompleto. Realizada após falha de outras estratégias em interromper a circulação.	De acordo com a situação epidemiológica, esquema de acordo com o Calendário Nacional de Vacinação.
Campanhas de vacinação	Campanha de vacinação de um grande contingente de pessoas, de forma seletiva ou indiscriminada, em curto período.	De acordo com a situação epidemiológica.
Campanhas de seguimento	Ação, a cada 4 anos, para resgatar e vacinar crianças <5 anos, não vacinadas ou com esquema incompleto. Devido à formação de coorte de aproximadamente 10% de crianças suscetíveis, considerando a meta de cobertura vacinal de 95% e a efetividade de 95% da vacina.	<i><5 anos</i> Não vacinados ou com esquema incompleto.
Campanhas de multivacinação	Oportunidades para aumento das coberturas vacinais.	De 12 meses a 14 anos que não foram capturados em outras campanhas
Monitoramento Rápido de Cobertura/ Vacinação (MRC/MRV)	Ação para vacinar as pessoas não vacinadas e coletar informações sobre os motivos da não vacinação, para planejamento de ações de melhoria do acesso e captação do público-alvo da vacinação.	Variável

Fonte: Adaptado de Plano de ação para interrupção da circulação do vírus do sarampo. BRASIL, Ministério da Saúde, 2022.

2.8 REFLEXOS DA PANDEMIA DE COVID-19

Decretada no início de 2020, a pandemia de COVID-19 repercutiu diretamente na queda global de casos de sarampo (NICOLAY *et al.*, 2020; ULLRICH *et al.*, 2021), o que também foi verificado no Brasil (Quadro 5) (BRASIL, 2022c). As medidas de distanciamento social instituídas para mitigar a transmissão de SARS CoV-2, impactaram no declínio da circulação de diversos vírus respiratórios. Ademais, com a necessidade urgente de reestruturação de serviços de saúde para o combate do novo vírus, a prevenção, vigilância e diagnóstico do sarampo foram prejudicados (FACCHIN *et al.*, 2023; KADAMBARI *et al.*, 2022).

Quadro 5 – Distribuição de casos confirmados, óbitos e Unidades Federativas (UF) de maior prevalência de sarampo. Brasil, 2018 a 2022

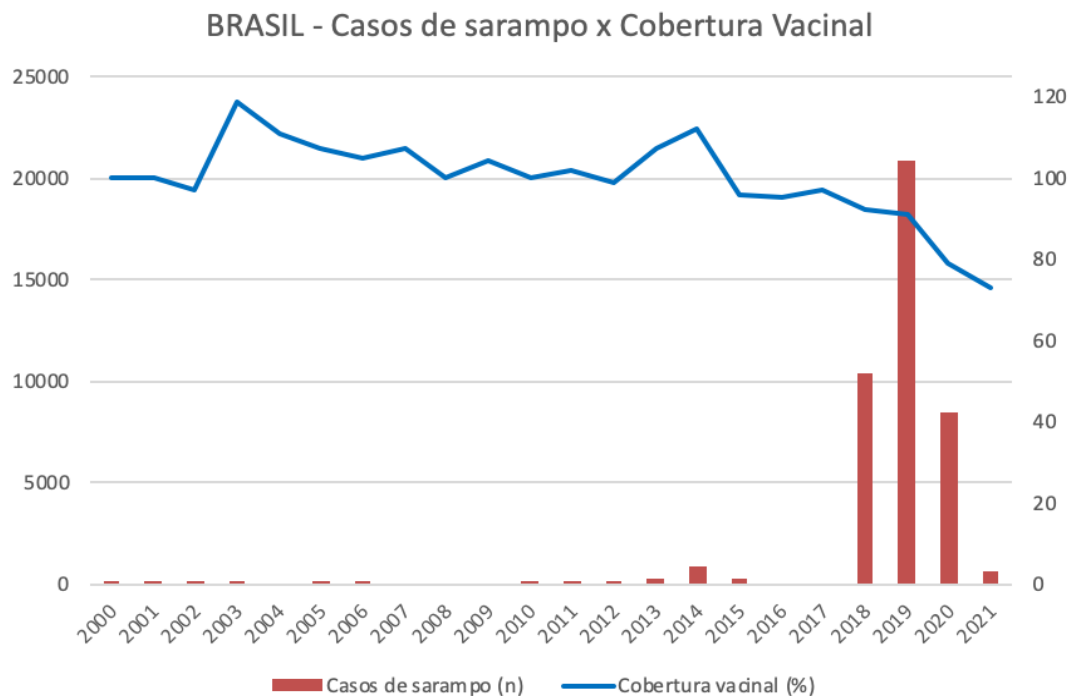
ANO	Principais UF acometidas *	CASOS	ÓBITOS
2018	AM, RR, PA	9.325	12
2019	SP, PR, RJ, PA, PE	20.901	18
2020	PA, RJ, SP, PR, AP	8.100	10
2021	AP, PA	676	2
2022	AP, SP	43	0

* UF listadas em ordem decrescente de número de casos

* AM - Amazonas; AP - Amapá; PA - Pará; PE - Pernambuco; PR - Paraná; RJ - Rio de Janeiro; RR - Roraima; SP - São Paulo.

Nesse contexto, a vacinação de rotina também foi afetada, implicando em redução global da cobertura vacinal, com intensificação das inequidades já existentes (BIALEK *et al.*, 2020; CAUSEY *et al.*, 2021; CHANDIR *et al.*, 2020; DA SILVA *et al.*, 2021; SATO *et al.*, 2023). Em 2020, o Brasil documentou queda relativa de 7,9% (IC95% 5,2-11,7) da aplicação da primeira dose da vacina de sarampo, que é traduzido em aproximadamente 8,9 milhões de crianças não imunizadas adequadamente no país, ampliando a coorte de indivíduos suscetíveis a doença (SATO *et al.*, 2023) (Figura 2).

Figura 2 – Série temporal da cobertura vacinal (D1) e casos de sarampo. Brasil, 2000-2021



Fonte: Adaptado de Sato *et al.*, 2023 e OMS, 2023.

O afrouxamento das medidas restritivas ao COVID-19, associado a queda das taxas de imunização, gera preocupação com o recrudescimento de casos de sarampo (OPAS, 2023). Em 2022, o MS publicou um novo Plano de ação para interrupção da circulação do vírus do sarampo, de responsabilidade das três esferas de gestão: federal, estadual e municipal. Esse plano inclui vigilância epidemiológica e laboratorial dos casos além de reforçar as atividades de imunização de rotina e ações de bloqueio e varredura (BRASIL, 2022d).

3. JUSTIFICATIVA

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, recomenda a aplicação de duas doses da vacina tríplice viral a partir de um ano de idade, para indivíduos menores de 29 anos e para profissionais de saúde independente da idade. Adicionalmente, seguindo a orientação da Organização Mundial de Saúde, recomenda uma dose da vacina para maiores de 29 anos nascidos após 1960.

Em 2019, durante o surto identificado no Estado de São Paulo, houve confirmação de casos da doença em indivíduos comprovadamente vacinados com pelo menos duas doses prévias de tríplice viral aplicadas em momento adequado, conforme orientações vigentes do Ministério da Saúde. Considerando a oportunidade de uma Campanha de Vacinação contra Sarampo, com a vacina tríplice viral, no Município de São Paulo, em junho de 2019, em resposta ao aumento de casos de sarampo e à procura crescente por vacinas nas salas de vacinas, justifica-se avaliar a soroprevalência de sarampo em indivíduos que receberam duas doses da vacina tríplice viral ao longo da vida, aferindo a presença e concentração de títulos de anticorpos para sarampo nesta população.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a soroprevalência e os títulos de anticorpos IgG para o sarampo em adultos que receberam previamente duas doses da vacina tríplice viral (SCR).

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar a associação entre taxas de soroprevalência e títulos de anticorpos IgG para o sarampo com variáveis de interesse.

5. MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, transversal, para determinar a soroprevalência e títulos de anticorpos IgG para sarampo em indivíduos previamente imunizados com duas doses da vacina tríplice viral.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CRIE HCFMUSP), no segundo semestre de 2019.

O CRIE HCFMUSP foi inaugurado em dezembro de 1993 e vem, desde então, atuando como referência para imunobiológicos especiais. Adicionalmente, também realiza imunização de rotina em adultos e crianças, seguindo as recomendações do Programa Nacional de Imunização/Ministério da Saúde (PNI/MS) e o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 2019 (BRASIL. MS, 2019).

5.3 PARTICIPANTES

5.3.1 Recrutamento

A inclusão ocorreu de 8 de agosto a 19 de dezembro de 2019. Os participantes foram recrutados entre adultos que procuraram espontaneamente o CRIE HCFMUSP para vacinação. No momento do atendimento inicial no setor de triagem do CRIE HCFMUSP, aqueles com duas doses de tríplice viral registradas em carteira vacinal

eram convidados a participar do estudo e avaliados quanto aos critérios de inclusão / exclusão.

5.3.2 Critérios de Inclusão

- a) idade ≥ 18 anos;
- b) ter recebido ao menos duas doses da vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) anteriormente, comprovada em cartão de vacinação ou sistema eletrônico do CRIE;
- c) demonstrar interesse em participar do estudo, documentado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.3.3 Critérios de Exclusão

- a) uso de imunossupressores nos últimos 3 meses;
- b) uso de biológicos nos últimos 6 meses;
- c) quimioterapia ou radioterapia nos últimos 3 meses;
- d) diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico;
- e) diagnóstico de artrite reumatoide;
- f) pessoas vivendo com HIV/Aids;
- g) câncer em atividade;
- h) outras doenças com comprometimento da imunidade;
- i) gestantes ou mulheres amamentando;
- j) uso de hemoderivados nos últimos 3 meses;
- k) doenças neurológicas, renais ou cardíacas crônicas instáveis;
- l) doença aguda febril no momento do início do estudo;
- m) doença comportamental, cognitiva ou psiquiátrica que, na opinião dos investigadores, afete a capacidade de entender e colaborar com as exigências do protocolo de pesquisa;
- n) qualquer outra condição que a julgamento do investigador poderia vir a prejudicar os procedimentos do estudo.

5.4 PROCEDIMENTOS

Os participantes em potencial foram atendidos por médico pesquisador no CRIE HCFMUSP. Foram fornecidas informações sobre objetivos e procedimentos do estudo, verificados critérios de inclusão e exclusão e aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A inclusão ocorreu de 8 de agosto a 19 de dezembro de 2019.

Os recrutados foram entrevistados para preenchimento de questionário padronizado (Anexo A) contendo dados demográficos (nome, idade, sexo, cor, escolaridade, profissão, estado civil), hábitos (tabagismo, etilismo), dados clínicos de comorbidades, medicamentos de uso contínuo, histórico de vacinação prévia (tipos, número de doses e data de vacinas contendo componente sarampo) e doença prévia por sarampo. Para a variável profissional de saúde, foram incluídas todas as categorias com contato direto com pacientes, incluindo estudantes de medicina e enfermagem.

Após avaliação inicial, foi realizada coleta de sangue (8ml) para detecção de anticorpos IgG para sarampo. Aqueles com indicação de revacinação, de acordo com as recomendações vigentes da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE SÃO PAULO, 2019), receberam dose única da vacina tríplice viral, fornecida pelo Ministério da Saúde do Brasil, no CRIE HCFMUSP.

5.5 TAMANHO AMOSTRAL

Foi realizada uma amostragem de conveniência, com inclusão de indivíduos que buscaram o CRIE HCFMUSP. Foi proposta a inclusão mínima de 150 participantes no estudo.

5.6 MÉTODOS LABORATORIAIS

As amostras obtidas foram transportadas para o Laboratório de Investigação Médica em Imunologia (LIM-48) e imediatamente centrifugadas à 3000 rotações por minuto (rpm). Foram separadas alíquotas do soro em 3 a 4 criotubos e armazenadas em ultrafreezer a -80°C. As amostras foram descongeladas para testagem. Foram empregados dois métodos de testagem em momentos distintos, o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e o teste de quimioluminescência (CLIA).

O teste de ELISA para dosagem de anticorpos IgG para sarampo é considerado sensível, rápido, acessível e confiável. Os títulos de anticorpos são expressos em UI/L, sendo utilizado como referência, em cada teste, um soro padrão previamente calibrado frente ao 3º Soro de Referência Internacional (OMS). Foi utilizado um kit ELISA fabricado pela *Euroimmun*®, composto por ensaio quantitativo in vitro para anticorpos IgG para sarampo em soro ou plasma. O kit contém tiras de microplacas, cada uma com oito poços de reagentes destacáveis revestidos com antígenos do vírus do sarampo. Na primeira etapa da reação, amostras diluídas são incubadas nos poços. No caso de amostra positiva, anticorpos IgG específicos (também IgA e IgM) se ligam aos antígenos. Uma segunda incubação é realizada para detectar a ligação do anticorpo com uso da enzima anti-humano IgG (conjugado enzimático), levando a uma reação colorimétrica.

Todos os exames foram realizados em duplicata. Posteriormente, 26 amostras foram submetidas a nova testagem pelo mesmo kit (*Euroimmun*®). A escolha para repetição foi motivada por diferentes motivos: por indicação de diluição adicional (9 amostras), por apresentar discordância maior que 20% entre os resultados anteriores (2 amostras) ou por conveniência entre as amostras com resultados indeterminados próximos aos pontos de corte (15 amostras).

O teste de ELISA foi realizado no LIM-48. A interpretação dos resultados foi feita de acordo com as orientações do fabricante (Quadro 6).

Quadro 6 – Interpretação dos resultados de títulos de anticorpos IgG para sarampo por ELISA (*Euroimmun*®)

Índice de IgG (UI/l)	Resultado
≥ 275	Positivo
≥ 200 a < 275	Indeterminado
< 200	Negativo
8-5000	Limite de detecção

UI/l – Unidades internacionais/litro.

FONTE: *Euroimmun*®

Em sequência, alíquotas das 162 amostras foram transportadas à Divisão do Laboratório Central do HCFMUSP para realização de dosagem semiquantitativa de anticorpos através de imunoensaio de quimioluminescência (CLIA) de IgG para sarampo. Foi utilizado o sistema analisador *LIAISON*® que tem como princípio a detecção de micropartículas sólidas paramagnéticas (DIASORIN, 2016).

O método da quimioluminescência para a determinação semiquantitativa de IgG específica para o sarampo consiste em um imunoensaio sanduíche indireto. O antígeno recombinante do vírus do sarampo é utilizado para revestir as partículas magnéticas (fase sólida) e um anticorpo monoclonal anti-IgG humana é ligado a um derivado de isoluminol. Durante a primeira incubação, anticorpos para sarampo, se presentes, se ligam à fase sólida. Durante a segunda incubação, o anticorpo conjugado reage com a IgG humana para sarampo já ligada à fase sólida. Em seguida, reagentes que induzem uma reação de quimioluminescência são adicionados e o sinal luminoso e, por conseguinte, a quantidade de conjugado anticorpo-isoluminol, é medido por um fotomultiplicador. Essa leitura indica presença ou ausência de IgG para sarampo nas amostras e controles.

A interpretação dos resultados de quimioluminescência segue o Quadro 7.

Quadro 7 – Interpretação dos resultados de títulos de anticorpos IgG para sarampo por quimioluminescência (LIASON®)

Títulos de IgG (UA/mL)	Resultado
$\geq 16,5$	Positivo
$\geq 13,5$ a $< 16,5$	Indeterminado
$< 13,5$	Negativo
5-300	Limite de Detecção

UA/mL – Unidades arbitrárias de ligação/mililitro.

FONTE: *DiaSorin*

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram inseridos em um banco de dados criado no Excel e analisados pelos programas GraphPad Prism (9.4.1.) e R (4.0.2.). Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram representadas por mediana, intervalo interquartil inferior e superior (IIQ 25-75) e valores mínimo e máximo, enquanto as variáveis categóricas foram descritas por número total e percentual. Foram construídos gráficos de taxas de soroprevalência e dos títulos de anticorpos.

Foram avaliadas associações de variáveis de desfecho (soroprevalência e títulos de anticorpos IgG para sarampo) com variáveis de interesse quantitativas discretas ou contínuas (idade, número de doses de vacinas contendo componente sarampo registradas em carteira de vacinação, intervalo entre doses de tríplice viral e tempo após última dose de tríplice viral e a inclusão no estudo) e variáveis categóricas (sexo, profissão relato de sarampo prévio).

O teste de Shapiro-Wilk foi empregado para definição de normalidade. Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram representadas por mediana, intervalo interquartil inferior e superior (IIQ 25-75) e valores mínimo e máximo,

enquanto as variáveis categóricas foram descritas por número total e percentual. Foram construídos gráficos de taxas de soroprevalência e dos títulos de anticorpos.

O teste de Kendall foi aplicado para determinar a correlação entre os métodos de imunoensaio. Para as demais análises, foram utilizados os resultados obtidos pelo teste de ELISA, método avaliado como de melhor performance pela literatura. As amostras classificadas como indeterminadas pelo fabricante foram consideradas negativas para estas análises.

A soroprevalência foi estudada pelos testes estatísticos:

- a) Teste de Mann-Whitney U: associação com variáveis quantitativas;
- b) Teste de Fisher: associação com variáveis categóricas;
- c) Regressão logística
- d) Random Forest: determina ordem de variáveis que teriam maior impacto em prever o status sorológico.

A avaliação de títulos de IgG para sarampo por ELISA foi realizada pelos testes estatísticos:

- a) Teste de Mann-Whitney U: associação com variáveis categóricas;
- b) Teste de Kendall: verificar associação com variáveis quantitativas;
- c) Regressão linear.

As regressões logística e linear foram utilizadas para investigar as associações encontradas nas análises bivariadas. Foram realizados modelos de regressão incluindo variáveis de interesse com $p < 0,2$ e modelos com variáveis com associação com $p < 0,05$ nas análises bivariadas.

Para todas as análises do presente estudo o valor de $p < 0,05$ foi adotado para significância estatística.

5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP em 07/08/2019 (Parecer número 3.489.630) (ANEXO B). O estudo só foi iniciado após aprovação pela CAPPesq. Os participantes

só foram incluídos após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A coleta e processamento de dados pessoais dos participantes se limitaram ao necessário para atender aos objetivos do estudo. Os dados foram coletados e processados com precauções para garantir a confidencialidade e o sigilo dos participantes. Foram tomadas medidas apropriadas para proteger os dados pessoais contra divulgação ou acessos não autorizados. A confidencialidade dos registros dos participantes foi mantida em todos os momentos.

Os participantes foram identificados por um número de identificação exclusivo e as informações relativas à sua identidade foram protegidas por meio de acesso restrito ao pesquisador e à equipe do estudo. Todas as análises foram realizadas usando dados apropriadamente codificados, sem acesso a informações de identificação pessoal. Todos os relatos do estudo contêm apenas dados agregados e não identificam participantes individualmente.

5.9 APOIO FINANCEIRO

O trabalho foi financiado com recursos do Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da FMUSP e do Laboratório de Investigação Médica em Imunologia (LIM-48).

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

De 8 de agosto a 19 dezembro de 2019, foram recrutados 164 participantes entre indivíduos que buscaram espontaneamente atendimento no CRIE HC FMUSP (São Paulo, Brasil). Desses, dois participantes foram excluídos pois não se enquadravam nos critérios de inclusão ao estudo, uma vez que não comprovaram vacinação prévia com duas doses da vacina tríplice viral. Ao final, 162 participantes foram incluídos na análise.

A descrição das características demográficas e clínicas dos participantes pode ser observada da Tabela 1. Os participantes apresentaram mediana de idade de 30 anos (IIQ 26-36), eram predominantemente do sexo feminino (69,8%), brancos (66,8%), saudáveis (78,4%) e eram profissionais de saúde (61,7%). Entre os que relataram comorbidade, a mais citada foi o hipotireoidismo (6,80%). O relato de adoecimento prévio por sarampo foi feito por 13 participantes (8%). Os voluntários apresentaram comprovante de 2 (37%) até 7 (1,2%) doses de vacinas contendo o componente sarampo; a maioria (86,4%) tinha até 4 doses. A mediana do intervalo de tempo entre as doses da vacina tríplice viral foi de 13,2 anos (IIQ 5,6-18,5), enquanto a mediana do tempo transcorrido entre a última dose da vacina e a inclusão no estudo foi de 10,4 anos (IIQ 3,6-14,1).

O teste de Shapiro Wilk determinou distribuição assimétrica para todas as variáveis quantitativas: idade, intervalo entre doses, tempo após a última dose, e número de doses de vacinas contendo componente sarampo registradas em cartão e títulos de anticorpos IgG para sarampo.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos 162 participantes com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Participantes	
Idade, anos	
Mediana (IIQ inf-sup)	30 (26-36)
(Min-Máx)	(18-65)
Sexo, n (%)	
Feminino	113 (69,8)
Masculino	49 (30,3)
Cor, n (%)	
Amarelo	2 (1,2)
Branco	108 (66,7)
Preto	12 (7,4)
Pardo	24 (14,8)
Ignorado	18 (11,1)
Comorbidades, n (%) *	
Presente	35 (21,6)
Ausente	127 (78,4)
Profissão, n (%)	
Profissional de Saúde	100 (61,7)
Outras	62 (38,3)
Relato de sarampo prévio, n (%)	13 (8,0)
Número de doses (S)*	
Mediana (IIQ inf-sup)	3 (2-4)
(Min-Máx)	(2-7)
2 doses	60 (37,0)
3 doses	36 (22,2)
4 doses	44 (27,2)
5 doses	11 (6,8)
6 doses	9 (5,6)
7 doses	2 (1,2)
Intervalo entre doses (SCR), anos	
Mediana (IIQ inf-sup)	13,2 (5,6-18,5)
(Min-Máx)	(0,1-26,6)
Tempo após última dose (SCR), anos	
Mediana (IIQ inf-sup)	10,4 (3,6-14,1)
(Min-Máx)	(0,7-27,6)

* Comorbidades relatadas: anemia falciforme (1), asma (4), depressão (2), diabetes mellitus (3), doença celíaca (1), endometriose (1), eritema circular centrífugo (1), gastrite (1), hipertensão arterial sistêmica (7), hérnia lombar (1), hipertireoidismo (1), hipotireoidismo (11), rinite (1), rosácea (1), síndrome do anticorpo antifosfolípideo (1), síndrome do intestino irritável (1), traço falcêmico (1). (S): Vacina contendo componente sarampo; (SCR): Vacina tríplice viral.

6.2 RESULTADOS DESCRITIVOS DOS TESTES SOROLÓGICOS

Para avaliação sorológica das amostras, duas técnicas foram empregadas para detecção de anticorpos IgG para sarampo: o Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e a quimioluminescência (CLIA). Os resultados sorológicos permitiram determinar quantitativamente os títulos de anticorpos IgG e qualitativamente a taxa de soroprevalência de sarampo (%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Taxas de soroprevalência e títulos de anticorpos IgG para sarampo determinados pelos métodos de Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e a quimioluminescência (CLIA) em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Método Sorológico	ELISA	CLIA
Soroprevalência, n (%)		
Positivo	53 (32,7%)	122 (75,3%)
Indeterminado	20 (12,3%)	5 (3,1%)
Negativo	89 (54,9%)	35 (21,6%)
Títulos de IgG para sarampo		
Mediana (IIQ inf-sup)	182,8 (92,3-422,6) UI/L	68,9 (17,2-190,5) UA/mL

A Figura 3 representa graficamente a soroprevalência de anticorpos para sarampo pelos métodos de ELISA e CLIA, enquanto a Figura 4 ilustra a distribuição de títulos de anticorpo IgG para sarampo por esses testes (respectivamente, (A) e (B)).

Figura 3 – Soroprevalência (%) de anticorpos IgG para sarampo determinados por ELISA e quimioluminescência, em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

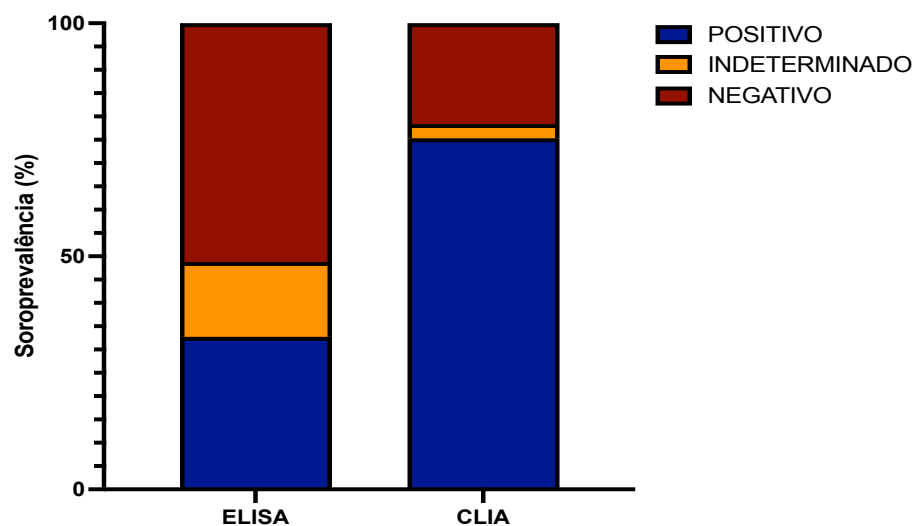
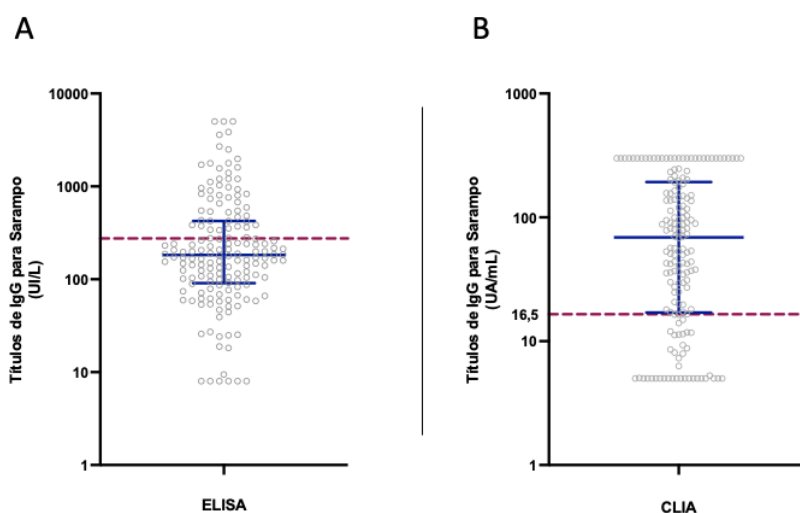


Figura 4 – Distribuição dos títulos de IgG para sarampo determinados por ELISA e quimioluminescência em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019



A- IgG para Sarampo por ELISA; Linha tracejada vermelha representa o ponto de corte para positividade (≥ 275 UI/l); a linha azul representa mediana e IIQ.

B – IgG para Sarampo por CLIA; Linha tracejada vermelha representa o ponto de corte para positividade ($\geq 16,5$ UA/mL); a linha azul representa mediana e IIQ.

Dos 53 resultados positivos para sarampo por ELISA, três encontravam-se acima do corte de 5000UI/L determinado pelo fabricante como limite superior, enquanto seis amostras negativas, não apresentaram títulos detectáveis, sendo atribuído o valor de 8UI/L. Na quimioluminescência, 31 amostras encontravam-se acima do limite superior do método, sendo classificadas com título de 300 UA/mL e 20 amostras apresentaram títulos inferiores ao limite de detecção, sendo atribuído valor de 5 UA/mL.

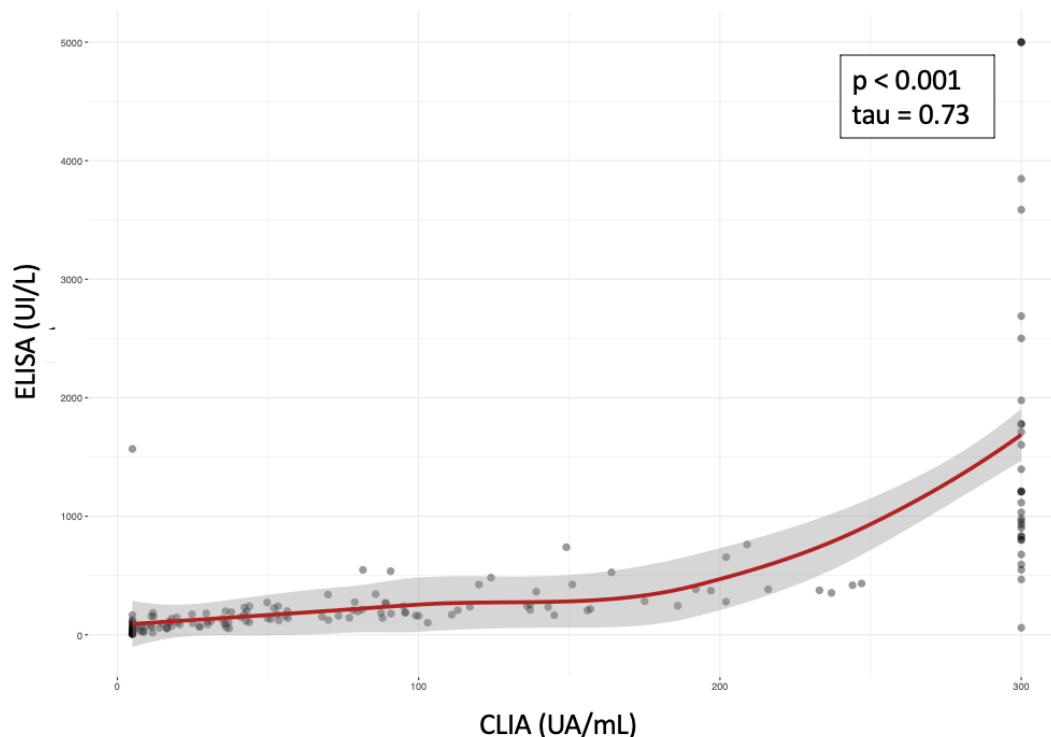
Na comparação dos resultados dos dois métodos (Tabela 3), 50 indivíduos com resultados negativos no ELISA foram positivos na CLIA. Os 20 participantes indeterminados no ELISA também foram positivos na CLIA. Apenas um participante foi negativo no CLIA e positivo no ELISA.

Tabela 3 – Comparação entre distribuição de soroprevalência para sarampo obtidos pelo ELISA e pela quimioluminescência (CLIA) em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Exame e Resultado (n)	ELISA			Total
	<u>Negativo</u>	<u>Indeterminado</u>	<u>Positivo</u>	
<u>CLIA</u>				
<u>Negativo</u>	34	0	1	35
<u>Indeterminado</u>	5	0	0	5
<u>Positivo</u>	50	20	52	122
Total	89	20	53	162

Para avaliar a correlação entre os títulos de ELISA e CLIA, foi aplicado o teste de Kendall (Figura 5). O coeficiente tau foi de 0,73 com significância estatística, mostrando que os métodos apresentam uma forte correlação positiva.

Figura 5 – Correlação entre títulos de IgG para sarampo obtidos pelos métodos de Elisa e quimioluminescência em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019



* Teste de Kendall.

6.3 ANÁLISE DE SOROPREVALÊNCIA

A Tabela 4 mostra a análise bivariada da associação das taxas de soroprevalência com variáveis de interesse. No teste de Mann-Whitney U, houve diferença estatisticamente significativa entre indivíduos soropositivos e soronegativos no ELISA quanto à idade e quanto ao tempo após a última dose de tríplice viral. Os participantes soropositivos tinham maior idade e menor tempo decorrido desde a última dose de tríplice viral. O intervalo entre as doses de tríplice viral e o número de doses de vacinas contendo o componente sarampo não foram significativamente diferentes entre os grupos.

O relato de sarampo prévio apresentou diferença estatística no Teste de Fisher, com soropositivos referindo a doença com maior frequência. A soroprevalência se distribuiu de forma semelhante entre gênero (homens e mulheres) e profissões (profissionais de saúde e outras profissões).

Tabela 4 – Análise bivariada da associação entre as taxas de soroprevalência e variáveis de interesse: idade, sexo, profissão, relato de sarampo prévio, número de doses de vacina contendo componente sarampo, intervalo entre as doses de tríplice viral e tempo após a última dose de tríplice viral em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Soroprevalência (ELISA)	TOTAL	Positivo	Negativo***	P
N (%)	162	53 (32,7%)	109 (67,3%)	-
Idade *	29 (25-33)	33 (28-43)	29 (25-33)	< 0,001
Número de doses (S)*	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,4903
Intervalo entre doses (SCR)*	13,2 (5,6-18,5)	13,1 (7,42-16,5)	13,7 (4,4-19,3)	0,9105
Tempo após a última dose (SCR)*	10,4 (3,6-14,1)	6,2 (2,3–11,4)	11,2 (5,6-15,0)	0,0006
Sexo feminino **	113	42 (37,2%)	71 (62,8%)	0,0715
Profissional de saúde **	100	32 (32,0%)	68 (68,0%)	0,8683
Relato de sarampo prévio **	13	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,0102

* Mediana (IIQ); Teste Mann-Whitney U; ** N (%); Teste de Fisher; *** Amostras negativas e indeterminadas;

(S): Vacina contendo componente sarampo; (SCR): Vacina tríplice viral.

A regressão logística (Tabela 5) investigou a associação entre a taxa de soroprevalência e variáveis associadas na análise bivariada. O modelo 1 incluiu as variáveis com $p < 0,2$ na análise bivariada (idade, tempo após a última dose de vacina tríplice viral, relato de sarampo prévio e sexo feminino). Nesse modelo, a taxa de soroprevalência foi associada de forma independente apenas com a idade (OR=1,0758; IC95%=1,0263-1,1278; $p=0,0024$).

No modelo 2 foram incluídas as variáveis com associação significativa ($p < 0,05$) na análise bivariada. Tanto a idade (OR=1,0725; IC95%=1,024-1,1234; $p=0,0031$) quanto o tempo transcorrido após a última dose de SCR (OR=0,9421; IC95%=0,8885-0,9989; $p=0,0458$) foram fatores independentemente associados a soroprevalência. O relato de sarampo prévio não apresentou correlação independente das demais variáveis no modelo estudado ($p=0,0828$).

A opção pelo Modelo 2 para demais análises e discussão foi baseada em dois fatos. Primeiro, a variável não incluída no modelo 2 (sexo) não apresenta plausibilidade biológica que justifique efeito nos desfechos estudados. Segundo, a variável que não demonstrou associação significativa no modelo 1 (tempo decorrido desde a última vacinação) é associada à soroprevalência em vários estudos anteriores.

Tabela 5 – Correlação das taxas de soroprevalência para sarampo pelo método de ELISA e variáveis de interesse em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019*

Soroprevalência (ELISA)	Modelo 1 ($p < 0,2$)**			Modelo 2 ($p < 0,05$)***		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Idade	1,0758	1,0263-1,1278	0,0024	1,0725	1,024-1,1234	0,0031
Tempo após última dose	0,9503	0,8949–1,0092	0,0968	0,9421	0,8885–0,9989	0,0458
Relato de sarampo prévio	4,0013	0,2263-70,7518	0,3441	3,2019	0,8597-11,9250	0,0828
Sexo feminino	1,6544	0,7090-4,1064	0,2331			

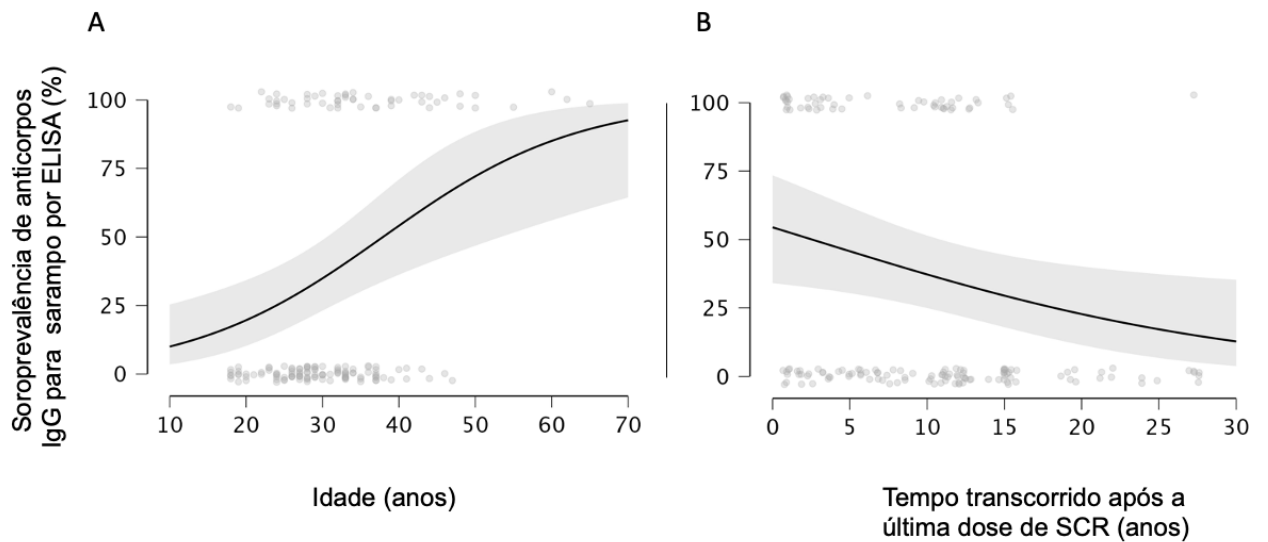
* Regressão logística

**Modelo de inclusão de variáveis com $p < 0,2$ na análise bivariada

***Modelo de inclusão de variáveis com $p < 0,05$ na análise bivariada

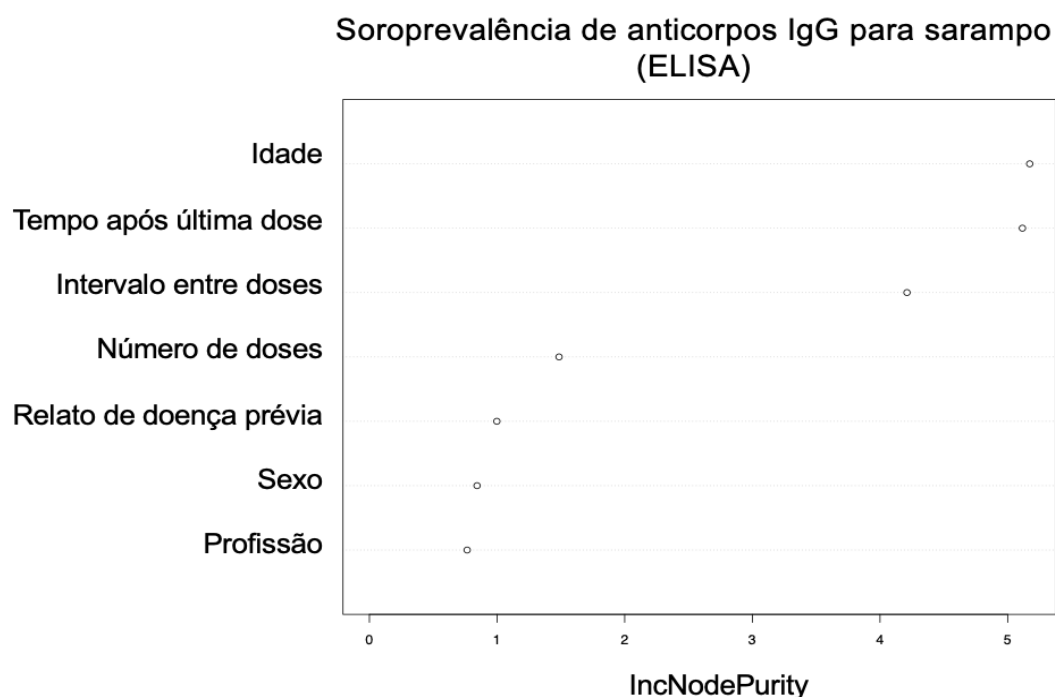
A figura 6 representa a correlação entre soroprevalência e variáveis idade (A) e tempo após última dose da vacina (B). A soropositividade aumentou conforme a idade e diminuiu com o passar do tempo após a vacinação.

Figura 6 – Correlação entre taxa de soroprevalência de sarampo pelo método de ELISA e variáveis idade e tempo transcorrido após a última dose de tríplice viral em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019



O teste de Random Forest foi aplicado para determinar as variáveis de interesse com maior impacto na soroprevalência. A idade e o tempo após a última dose foram os fatores com maior nó de pureza incremental (do inglês, “*IncNodePurity*”) (Fig 7), apresentando, portanto, a maior relação com esse desfecho.

Figura 7 – Aplicação do método de Random Forest para avaliação do impacto de variáveis de interesse na taxa de soroprevalência de anticorpos IgG para sarampo (ELISA) em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019



6.4 ANÁLISE DE TÍTULOS DE IGG PARA SARAMPO (ELISA)

O teste de Kendall foi utilizado para determinar a associação entre variáveis quantitativas e os títulos de IgG para sarampo pelo método de ELISA. O método analítico verificou uma correlação positiva entre títulos e idade ($\tau = 0,303$) e negativa entre tempo decorrido desde a última dose e títulos ($\tau = -0,1998$). Não houve correlação entre o número de doses de vacina contendo componente sarampo e o intervalo entre as doses de tríplice viral e os títulos de IgG ($p > 0,05$).

A análise das variáveis categóricas (sexo, profissão e relato de sarampo prévio), pelo teste de Mann-Whitney U, demonstrou que apenas a doença prévia era

associada com significância estatística ao desfecho quantitativo de títulos de anticorpos no teste de ELISA. Esses resultados são descritos na Tabela 6.

Tabela 6 – Análise bivariada da associação entre títulos de anticorpos IgG para sarampo (ELISA) e variáveis de interesse: idade, sexo, profissão, relato de sarampo prévio, número de doses de vacina contendo sarampo, intervalo entre as doses de tríplice viral e tempo após a última dose de tríplice viral em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019

Títulos de IgG para sarampo (ELISA)	tau	p
Idade *	0,303	<0,001
Número de doses (S)*	0,0383	0,5169
Intervalo entre doses (SCR)*	0,0394	0,4566
Tempo após a última dose (SCR)*	- 0,1998	0,0002
Sexo feminino **	-	0,1551
Profissional de saúde **	-	0,3861
Relato de sarampo prévio **	-	0,0176

* Teste de Kendall; ** Teste Mann-Whitney U;

(S): Vacina contendo componente sarampo; (SCR): Vacina tríplice viral.

Foi realizada uma regressão linear para testar a associação de títulos de anticorpos em modelo ajustado com variáveis de interesse significativas na análise bivariada. Entre os fatores estudados, apenas a idade apresentou efeito de risco independente significativo (Coeficiente de regressão=25,8; Desvio padrão 7,9; $p=0,0014$), determinando títulos mais elevados (Tabela 7).

Tabela 7 – Correlação entre títulos de anticorpos IgG para sarampo (ELISA) e variáveis de interesse em 162 pessoas com comprovação de duas doses prévias da vacina tríplice viral. São Paulo, 2019*

Títulos de IgG para sarampo (ELISA)*	Modelo ($p < 0,05$)		
	Coefficiente de regressão	Desvio padrão	P
Idade	25,8	7,9	0,0014
Tempo após última dose	-8,8	9,9	0,3747
Relato de sarampo prévio	367,3	245,0	0,1359

* Regressão linear: modelo de inclusão de variáveis com $p < 0,05$ na análise bivariada

7. DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido durante o surto de sarampo no estado de São Paulo em 2019, momento de elevada procura por vacinação. Foi avaliada a soroprevalência de anticorpos IgG para sarampo em uma população adulta previamente vacinada com duas doses da vacina tríplice viral, utilizando dois métodos sorológicos quantitativos: o Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e a quimioluminescência (CLIA). Para ambos os testes foram aplicados kits comerciais amplamente distribuídos e usados habitualmente como ferramentas diagnósticas.

O ELISA determinou 53 (32,7%) amostras positivas (≥ 275 UI/L), 30 (12,3%) indeterminadas (≥ 200 a < 275 UI/L) e 89 (54,9%) negativas (< 200 UI/L), enquanto com CLIA, 122 (75,3%) amostras foram positivas ($\geq 16,5$ UA/mL), 5 (3,1%) indeterminadas ($\geq 13,5$ a $< 16,5$ UA/mL) e 35 (21,6%) negativas ($< 13,5$ UA/mL). O teste de Kendall foi aplicado para avaliar a associação entre os métodos sorológicos, encontrando uma forte correlação positiva (coeficiente tau=0,73; $p < 0,001$).

Segundo instruções do fabricante, o corte positivo da CLIA (16,5 UA/mL), calibrado com o 3º Soro Padrão Internacional, corresponde ao título de 175 UI/L (DIASORIN, 2016). A partir desse dado é possível inferir que o ponto de corte que define a soropositividade no CLIA é inferior ao do ELISA (≥ 275 UI/L), justificando em parte o percentual mais elevado de indivíduos soropositivos no primeiro método. Reforça essa hipótese o fato de todas as amostras classificadas como indeterminadas no ELISA (≥ 200 a < 275 UI/L) foram positivas na CLIA.

O valor adotado como corte superior para o ELISA (*Euroimmun*®) foi alvo de discussão em um estudo tailandês de 2022 (PUTHANAKIT *et al.*, 2022). Puthanakit *et al.* buscaram correlacionar os títulos encontrados no ELISA com anticorpos neutralizantes protetores (> 120 mIU/mL). Foi encontrado 100% de correlação com a neutralização quando utilizado o corte do ELISA ≥ 275 UI/L, 85,7% quando ≥ 200 UI/L e 72,2% quando > 120 UI/L. A soropositividade encontrada, considerando o valor de título recomendado pela *Euroimmun*® (≥ 275 UI/L), foi de 46,3%, semelhante ao encontrado em nosso estudo.

Em contrapartida, em função do grupo etário estudado na Tailândia ser constituído somente por crianças e adolescentes (3 a 18 anos), foi observada uma

correlação inversa entre títulos de anticorpos e idade, com a proteção declinando conforme a idade aumentava. Esse resultado pode ser parcialmente explicado pela relação de colinearidade entre o aumento de idade e ausência de registro de doses de vacina na população estudada, que pode ter impactado em menores títulos de anticorpos encontrados nesse grupo.

Em 2020, Latner *et al.* compararam a quimioluminescência (mesmo teste empregado no presente estudo, *Liaison*®) com o PRNT (LATNER *et al.*, 2020). Na análise de performance, a CLIA apresentou sensibilidade de 87,25% (IC95% 79,2-93,0) e especificidade de 86,36% (IC95% 72,7-94,8). Foi detectada uma discordância de 17,1% entre os métodos, notadamente mais frequente na faixa próxima ao ponto de corte inferior. Os autores destacam que o uso da CLIA em uma população vacinada, poderá determinar resultados falso-negativos, subestimando a real proteção ao sarampo.

Com o objetivo de validar a aplicação de imunoenaios comerciais na avaliação de soroprevalência de anticorpos para sarampo, um estudo americano utilizou tanto o ELISA (*Euroimmun*®) quanto a CLIA (*Liaison*®) para comparação com os testes de neutralização (HU. *et al.*, 2022). Ambos os imunoenaios apresentaram correlação positiva com a neutralização, sendo determinada uma correlação forte com ELISA ($R=0.71-0.79$; $p<0.0001$) e fraca com a CLIA ($R=0.40-0.55$; $p<0.05$). Apesar das unidades de medida dos testes aplicados não serem comparáveis (UI/L e UA/mL), resultados mais precisos foram obtidos com o ELISA, o que indicaria que a faixa de detecção do teste (50-5000 UI/L) seria superior à da CLIA (5-300 AU/mL).

Os dados verificados em nosso estudo, reforçam essa hipótese. Foram encontradas 31 amostras com títulos de IgG para sarampo que atingiram o limite superior de detecção do teste de quimioluminescência (300 UA/mL), não permitindo a discriminação de valores acima de 300 UA/mL. No ELISA, 30 dessas amostras apresentaram títulos que variaram de 466,78 a 5000 UI/L (limite superior de detecção desse teste). Apesar da forte correlação entre os métodos, comparativamente, na CLIA, a saturação ocorre precocemente, razão para a escolha do ELISA como método padrão para as análises.

Deve ser destacada a baixa soroprevalência encontrada, principalmente pelo ELISA, em uma população adulta jovem, saudável e vacinada com pelo menos duas

doses da vacina tríplice viral. Entretanto, é fundamental ressaltar que baixos títulos de anticorpos para IgG de sarampo ou até mesmo a ausência de detecção, não implicam obrigatoriamente na inexistência de proteção. A vacinação também é capaz de estimular uma resposta celular de forma semelhante, porém menos pronunciada, do que a doença selvagem (STREBEL *et al.*, 2018). Apesar de não detectada pelos testes atualmente disponíveis, essa resposta poderá ser suficiente para garantir proteção à doença.

Nos últimos anos, a suscetibilidade ao sarampo foi estudada no Brasil, com ênfase na população infantil (DE GODOY; MEIRA, 2000; DOS SANTOS *et al.*, 2006; ESTOFOLETE *et al.*, 2022; LINDGREN-ALVES *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 1996; PANNUTI *et al.*, 1991), sendo escasso o enfoque em adultos. Um estudo na cidade de Limeira (SP), em 2002 (pré-eliminação da doença), avaliou a soroprevalência em mulheres jovens, encontrando positividade de 77% no ELISA (Sorin Diagnostics) (ZANETTA *et al.*, 2002). Em estudo mais recente de 2020, Estofolete *et al.* aplicaram o ELISA (Euroimmun®) e encontraram soropositividade de 84,2% em maiores de 10 anos, embora 32,9% dos participantes com idade entre 10 e 40 anos não apresentassem anticorpos detectáveis para a doença (ESTOFOLETE *et al.*, 2020). Em ambos os estudos, não foram apresentados dados sobre vacinação prévia da população avaliada.

A queda de títulos de anticorpos para sarampo em população vacinada, ao longo dos anos, vem sendo detectada e estudada globalmente. Em 2011, Haralambieva *et al.* avaliaram uma coorte de 764 crianças em idade escolar imunizadas com duas doses de SCR e observaram que, na ausência de vírus circulante, 8,9% apresentavam anticorpos neutralizantes em faixa não protetora (HARALAMBIEVA *et al.*, 2011). Esse percentual foi ligeiramente superior ao estimado por falha primária a vacina, contudo coincide com resultados de uma metanálise de 2020 que estimou o decaimento de anticorpos em população vacinada com duas doses de SCR. O estudo norte-americano encontrou uma taxa exponencial de perda de soropositividade de 0,009 por ano (IC 95% 0,003-0,021), que implicaria em 8,6% de queda nos soropositivos em um período de 10 anos (SCHENCK, *et al.* 2020).

Nos EUA, Le Baron *et al.* projetaram a potencial suscetibilidade após 20 anos da aplicação da vacina tríplice viral (LEBARON *et al.*, 2007). O estudo norte-

americano acompanhou uma coorte de crianças e adolescentes imunizados com duas doses de SCR em Wisconsin durante período de eliminação da doença. Com esses dados, estimaram a queda de anticorpos neutralizantes ao longo de 20 anos, determinando que nesse período 33% da população seria soronegativa.

Na Espanha, entre 2003 e 2014, foram detectados 3,5% de vacinados com duas doses de SCR dentre os casos confirmados de sarampo (RISCO-RISCO *et al.*, 2017). A avaliação dos anos subsequentes (2014-2020), realizada por López-Perea *et al.*, identificou um acréscimo nesse percentual com 14% de indivíduos adequadamente vacinados (2 doses) dentre os casos diagnosticados com a doença (LÓPEZ-PEREA *et al.*, 2021). Ao ampliar a cobertura vacinal e reduzir o quantitativo de indivíduos não imunizados, é esperado que ocorra um aumento percentual de vacinados dentre os casos confirmados de sarampo (ALTHAUS; SALATHÉ, 2015; FAPPANI; 2022). Importante destacar que, em geral, os casos entre vacinados são leves.

De fato, em 2019, aproximadamente 40% dos casos confirmados de sarampo no Estado de São Paulo relataram vacinação prévia (MAKARENKO *et al.*, 2022). Na ocasião, o grupo mais acometido em número total no estado foi o de indivíduos entre 20-35 anos, que corresponderam a 40,2% dos casos (SÃO PAULO, 2019). Essa coorte etária que nasceu após o início da vacinação sistemática para sarampo no país, vivenciou transições do calendário vacinal e representa a faixa etária majoritária do presente estudo (mediana 30; IIQ 26-36 anos).

Em nosso estudo, a variável idade apresentou associação positiva com a soropositividade (OR = 1,1095; IC95% = 1,047-1,1449; $p=0,0001$) e elevados títulos de IgG (OR = 1,0462; IC95% = 1,0205-1,0725; $p<0,0001$) determinados pelo método de ELISA. Mesmo quando ajustado para outros fatores confundidores (tempo após última dose e relato de doença prévia), essa associação continuou positiva e apresentou significância estatística ($p<0,05$).

Em parte, esse resultado pode ser explicado pela ocorrência de infecção prévia que pode ter sido subrelatada. Aliado a hipótese anterior, é provável que o grupo de maior faixa etária, tenha recebido maior estímulo imunogênico pelo contato com o vírus selvagem na fase pré-eliminação da doença, o que contribuiria para a detecção de altos títulos de anticorpos mesmo na ausência de doença. Em relação a variável sexo, não detectamos associação significativa com soropositividade ($p=0,0715$).

De forma semelhante, uma metanálise verificou os efeitos de idade e sexo na suscetibilidade ao sarampo (BIANCHI *et al.*, 2022). Bianchi *et al.*, determinaram um RR de 2,78 (IC95% 2,18-3,50; $p < 0,0001$) para os nascidos antes de 1980 serem positivos quando comparados aos indivíduos mais jovens. Ao analisar o gênero dos participantes, demonstraram que não houve diferença estatística na comparação entre homens e mulheres (RR = 0,92; IC95% 0,83-1,03; $p = 0,02$).

Os participantes do nosso estudo em sua maioria declaram-se de cor branca (66,7%) e eram saudáveis, sem qualquer comorbidade relatada (78,4%). Quando presente, o hipotireoidismo foi a condição mais citada afetando 11 participantes (6,8%). Cabe mencionar, que não foram incluídos no estudo, indivíduos com doença de base descompensada ou condição imunossupressora, que *per si*, poderia explicar uma resposta vacinal insatisfatória.

A distribuição do conjunto de participantes em relação a profissão mostra um predomínio de profissionais da área da saúde (61,7%). Esse predomínio reflete a alta procura desse grupo pela vacinação no CRIE, durante o surto, e pode, em grande parte, ser explicado por tratar-se de um centro de referência em imunizações localizado dentro do maior complexo hospitalar da América Latina, que conta com mais de 20.000 colaboradores (HC, 2023).

Os resultados de soroprevalência obtidos no estudo não revelam associação significativa entre ser profissional de saúde e soropositividade para sarampo ($p = 0,8683$). É razoável supor que esses achados estejam relacionados à inclusão predominante de adultos jovens (profissionais de saúde ou não), que em sua maioria, não tiveram contato prévio com o vírus selvagem.

Em metanálise de 2013, Fiebelkorn *et al.* avaliaram a soroprevalência de anticorpos para sarampo em profissionais da saúde, encontrando uma fração variável de 0 até 46% (mediana 6,5%) de soronegativos (FIEBELKORN; SEWARD; ORENSTEIN, 2013). Os autores destacam que grande parte dos artigos revisados não abordavam a imunização dos participantes, inviabilizando o cálculo de cobertura vacinal. À semelhança de nosso estudo, o maior percentual de soronegativos foi detectado nos indivíduos mais jovens.

Em estudo de 1999, Steingart *et al.*, determinaram que o risco de profissionais de saúde adquirirem sarampo durante um surto era 18,6 (IC 95% 7,4-45,8; $p < 0,001$)

vezes superior quando comparado a adultos da comunidade de Clark County, nos EUA (STEINGART *et al.*, 1999). Na época, não havia exigência de comprovação de imunização para sarampo, ainda que diversos casos tenham ocorrido em indivíduos com duas doses de vacina.

Um desafio peculiar tem sido enfrentado no cenário de quase eliminação do sarampo. À medida que a doença se torna incomum e deixa de ser considerada como um diagnóstico potencial, frequentemente ocorre um retardo no diagnóstico da doença e na adoção de medidas de precaução respiratória apropriadas e, conseqüentemente, aumenta o risco de transmissão para suscetíveis (CHEN *et al.*, 2011).

Cabe ainda mencionar que a sintomatologia respiratória exuberante, por vezes debilitante, na fase de elevada contagiosidade que antecede o aparecimento do exantema, usualmente leva o acometido à unidade de saúde e pode propiciar transmissão de sarampo em serviços de saúde para os profissionais e outros pacientes da instituição, antes que o diagnóstico do caso índice seja estabelecido (FIEBELKORN; SEWARD; ORENSTEIN, 2013). De fato, a presença de uma fase prodrômica inespecífica, invariavelmente contribui para o atraso diagnóstico. A falta de familiaridade dos profissionais de saúde jovens com a doença contribui para o retardo no diagnóstico. Com isto, perpetua-se a circulação do vírus, dificultando o controle de surtos (BOTELHO-NEVERS *et al.*, 2012; CDC, 2007; CHEN *et al.*, 2011; KOHLMAIER; SCHWEINTZGER; ZENZ, 2020).

Além do risco individual de infecção, o profissional de saúde representa uma fonte de disseminação nosocomial. A circulação do vírus nesses ambientes, expõe também uma população de pacientes não-imunes e suscetíveis a formas graves, implicando em maior morbimortalidade da doença (BOTELHO-NEVERS *et al.*, 2012; CHOI *et al.*, 2011; FOULON *et al.*, 1986; GOHIL *et al.*, 2016; MARSHALL; HLATSWAYO; SCHOUB, 2003; TAVOSCHI *et al.*, 2019).

Na Coreia do Sul, um estudo de casos durante surto, em 2007, identificou que aproximadamente metade dos casos ocorreram em ambiente hospitalar (CHOI *et al.*, 2011). Os autores também verificaram que a disseminação nosocomial precedeu em aproximadamente duas semanas o pico comunitário da doença. De interesse, 23% dos profissionais de saúde acometidos eram vacinados previamente com duas doses

de tríplice viral, o que nos conduz a refletir sobre a necessidade de avaliar o status imunológico para o sarampo nestes profissionais.

Na série presente, 13 participantes (8%) relataram sarampo prévio, porém sem associação de forma independente com os desfechos de soroprevalência ($p=0,0828$) e títulos de IgG para sarampo ($p=0,2424$) na análise multivariada. Ademais, foram encontrados quatro indivíduos jovens que afirmavam terem tido a doença, mas apresentavam baixos títulos e classificados como soronegativos. Tratando-se de uma doença que acometia principalmente a faixa etária infantil, o viés de memória pode afetar a confiabilidade da informação da ocorrência prévia de sarampo, além da possibilidade de ter sido confundida com outras doenças exantemáticas igualmente comuns na infância.

De forma semelhante, o número de doses de vacina do sarampo está sujeito a viés de mensuração. Enquanto alguns participantes apresentaram comprovantes de vacinação desde a infância, com registro de múltiplas doses, outros possuíam apenas um comprovante da vida adulta, sendo possível obter apenas informação das duas doses necessárias para inclusão no estudo.

O intervalo entre as doses de tríplice viral apresentou uma mediana elevada de 13,2 (IIQ 5,6-18,5) anos, que não foi diferente ($p=0,9105$) entre os soropositivos (13,1; IIQ 7,42-16,5) e negativos (13,7; 4,37-19,3). O longo intervalo encontrado pode estar relacionado com as mudanças do calendário vacinal que ocorreram ao longo dos anos e tenderá a ser reduzido nos próximos anos após a recomendação sistemática de duas doses de vacina com componente sarampo na infância (12 e 15 meses).

Em contrapartida, o tempo decorrido após a segunda dose da vacina SCR foi fator independentemente associado à soroprevalência (OR=0,9421; IC95% 0,8885-0,9989; $p=0,0458$). Os indivíduos soronegativos apresentaram mediana de tempo decorrido após vacinação maior que os soropositivos, respectivamente 11,2 (IIQ 5,62-15,0) e 6,15 (IIQ 2,29-11,4) anos ($p=0,0006$).

Essa associação foi avaliada anteriormente por Poethko-Müller *et al.* em 2012. No estudo alemão, foi determinada significância estatística ($p<0,001$) entre o tempo transcorrido após a última dose e o risco do indivíduo ser soronegativo (POETHKO-MÜLLER; MANKERTZ, 2012). Foi observado que aqueles com tempo superior a oito

anos após a última dose apresentavam 4,59 (IC95% 2,72-7,75) vezes mais chances de serem soronegativos do que os recém-vacinados (até dois anos de intervalo).

O algoritmo Random Forest confirmou os resultados obtidos na regressão logística do presente estudo. A idade e o tempo transcorrido após a última dose foram os maiores fatores preditores de soropositividade. Cabe lembrar que diferente da idade, a correlação entre o tempo após a vacina e soroprevalência foi negativa (coeficiente tau=-0,1998), implicando que à medida que esse tempo aumenta, a soropositividade diminui.

Por outro lado, o elevado quantitativo de indivíduos soronegativos encontrados na população vacinada motiva uma reflexão sobre o papel de uma terceira dose da vacina tríplice viral. Em 2016, Fiebelkorn *et al.* pesquisaram a resposta imune desencadeada por uma terceira dose da vacina em 617 adultos jovens (FIEBELKORN *et al.*, 2016). O grupo americano documentou um pequeno, porém significativo, aumento na concentração de anticorpos neutralizantes após um mês da vacinação. Dos 24 participantes com títulos iniciais negativos ou baixos (<120 mUI/mL), 18 (75%) alcançaram valores protetores após a terceira dose. Contudo, após um ano da vacinação, os anticorpos neutralizantes retornaram a valores próximos aos de base e seis (33%) foram determinados novamente como soronegativos.

Similar ao Brasil, em 2019, a Coreia do Sul vivenciou um surto de sarampo poucos anos após documentar a eliminação da doença em 2016. O elevado número de infecções em profissionais de saúde com registro prévio de vacinação, fundamentou a recomendação da Sociedade Coreana de Doenças Infecciosas a realizar o rastreio sorológico em profissionais de saúde e iniciar uma resposta rápida com vacinação de reforço nos soronegativos (SEOK *et al.*, 2021).

Nos anos subsequentes, a resposta humoral desencadeada pela aplicação de uma nova dose de reforço foi estudada no país. Seok *et al.*, averiguaram a presença de anticorpos neutralizantes seis meses após a vacinação em 40 profissionais previamente soronegativos, com 100% deles mantendo proteção para a doença no período (PRNT >120 mUI/mL) (SEOK *et al.*, 2022). Ao mesmo tempo, Jang *et al.* avaliaram a resposta humoral de 107 profissionais de saúde que realizaram uma terceira dose nesse contexto de surto. Destes, 88 (82,2%) apresentaram soroconversão após 6 meses da vacina, entretanto 44,3% (38/88) já não

apresentavam mais títulos protetores de anticorpos neutralizantes (<120 mUI/mL) após 2 anos da vacinação (JANG *et al.*, 2022).

Considerando a alta prevalência de indivíduos soronegativos na população estudada, aliado ao risco potencial de infecção e disseminação do sarampo, concluiu-se que a revacinação deverá ser considerada em cenários de surtos, principalmente em grupos com maior exposição, como os profissionais de saúde (PLOTKIN, 2019). O efeito booster desencadeado pela nova dose de vacina, ainda que temporário, poderia permitir interromper a cadeia de transmissão e atingir o controle da doença. Desta forma, embora não se justifique a indicação de doses de reforço periódicas da vacina do sarampo, dose adicional poderá ser útil em um contexto de surto.

O intuito deste trabalho foi de contribuir para o conhecimento da suscetibilidade ao sarampo no Estado de São Paulo, que pudesse ser útil para a definição de medidas visando à abordagem adequada de casos, bloqueio de surtos e o controle efetivo da doença. É necessário, no entanto, reconhecer algumas limitações que possam, pelo menos em parte, ter comprometido a exatidão dos resultados obtidos.

Os participantes foram incluídos no trabalho por amostragem de conveniência, conforme procura espontânea ao CRIE HC-FMUSP. É possível que o tamanho da amostra estudada não tenha sido suficiente para identificar outros fatores importantes ou eventuais diferenças presumidas como significantes.

Os casos de sarampo prévios relatados não foram confirmados laboratorialmente. Ao depender da memória dos participantes, esse dado perde confiabilidade, considerando que o diagnóstico clínico do sarampo pode ser confundido com outras doenças exantemáticas comuns na infância. Na etapa experimental, a avaliação de anticorpos foi realizada por métodos de imunoensaio que não o padrão-ouro. A realização dos testes em momentos e locais distintos pode dificultar a comparabilidade dos resultados obtidos.

Não obstante, os resultados gerados possibilitaram obter relevantes informações de soroprevalência do sarampo no Estado de São Paulo. Foi observado que 67,3% dos indivíduos considerados adequadamente vacinados apresentavam anticorpos IgG para o sarampo em faixa considerada não protetora, pelo teste de ELISA. Ainda que outros mecanismos imunes possam estar envolvidos, a suscetibilidade em bases humorais encontrada é elevada, e deve ser levada em

consideração para definição de estratégias para o controle do sarampo, principalmente quando envolve transmissão em ambiente de assistência à saúde.

Dessa forma, estudos futuros podem contribuir para ampliar o conhecimento sobre a proteção contra sarampo na população geral e em grupos específicos. A aplicação do teste de neutralização de anticorpo para sarampo, método padrão-ouro, permitiria a validação dos resultados obtidos nos testes de imunoensaio. De extrema relevância, deverá ser avaliada a persistência de anticorpos a longo prazo, principalmente considerando as coortes de vacinados exclusivamente nos primeiros anos de vida. Ademais, em situações de surtos, o impacto de dose de reforço poderá ser estudado do ponto de vista imunológico, epidemiológico e financeiro.

Por fim, a erradicação de uma doença representa o estágio final de melhoria na saúde pública. A eliminação regional do sarampo deve ser encarada como um passo fundamental em direção a erradicação global, contudo é necessário reconhecer sua fragilidade. A eliminação precisa ser sustentada para prevenir importação e a subsequente disseminação da doença. Para isso é fundamental assegurar medidas de vigilância e garantir coberturas vacinais altas e homogêneas (OMS, 2020).

8. CONCLUSÃO

- A soroprevalência de anticorpos IgG para sarampo em 162 indivíduos previamente vacinados com pelo menos duas doses de tríplice viral, no Estado de São Paulo, em 2019, determinada por dois métodos de imunoenensaio, o ELISA e a quimioluminescência, foi de 32,7% e 75,3%, respectivamente, abaixo do relatado em literatura.
- Foi encontrada forte correlação positiva entre os títulos de anticorpos IgG para sarampo obtidos pelos métodos de ELISA e quimioluminescência ($\tau=0,73$).
- A soroprevalência foi associada de forma independente e positiva à idade e negativa ao tempo transcorrido após a última dose de SCR.
- Os títulos de anticorpos IgG para sarampo foram associados de forma independente e positiva com a idade.
- A soroprevalência não foi associada com o sexo, profissão, número de doses contendo o componente sarampo e intervalo entre as doses de vacina tríplice viral. A história prévia de sarampo não foi associada de forma independente a soroprevalência.
- Os títulos de anticorpos não foram associados com o sexo, profissão, número de doses contendo o componente sarampo e intervalo entre as doses de vacina tríplice viral. A história prévia de sarampo e o tempo após a última dose de SCR não foram associados de forma independente aos títulos de anticorpos IgG para sarampo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBRECHT, P.; HERRMANN, K.; BURNS, G. R. Role of virus strain in conventional and enhanced measles plaque neutralization test. **J Virol Methods**, [S. l.], v. 3, n. 5, p. 251–260, 1981. DOI: 10.1016/0166-0934(81)90062-8.
- ALTHAUS, C. L.; SALATHÉ, M. Measles vaccination coverage and cases among vaccinated persons. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 21, n. 8, p. 1480–1481, 2015. DOI: 10.3201/eid2108.150284.
- ANDERSON, R.M.; MAY, R. M. Directly transmitted infectious diseases: Control by vaccination. **Science**, [S. l.], v. 215, n. 4536, p. 1053–1060, 1982. DOI: 10.1126/science.7063839.
- BELLINI, W. J.; ROTA, J. S.; ROTA, P. A. Virology of measles virus. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 170, n. Suppl 1, p. S15–S23, 1994. DOI: 10.1093/infdis/170.Supplement_1.S15.
- BIANCHI, F. P. *et al.* Sex and age as determinants of the seroprevalence of anti-measles IgG among European healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. **Vaccine**, [S. l.], v. 40, n. 23, p. 3127–3141, 2022. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.04.016.
- BOLOTIN, S. *et al.* What Is the Evidence to Support a Correlate of Protection for Measles? A Systematic Review. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 221, n. 10, p. 1576–1583, 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz380.
- BOTELHO-NEVERS, E. *et al.* Nosocomial transmission of measles: an updated review. **Vaccine**, [S. l.], v. 30, n. 27, p. 3996–4001, 2012. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.023.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Relatório da verificação dos critérios de eliminação da transmissão dos vírus endêmicos do sarampo e rubéola e da síndrome da rubéola congênita (SRC) no Brasil. [S. l.], p. 1–116, 2010.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa nacional de imunizações (PNI): 40 anos. Brasília – DF, 2013, 236 p.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Brasil recebe certificado de eliminação do sarampo**. 2016. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/ministerio-da-saude-lanca-plano-de-acao-para-interrupcao-do-sarampo-no-brasil#:~:text=O Brasil recebeu o certificado,e confirmação de novos casos](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/ministerio-da-saude-lanca-plano-de-acao-para-interrupcao-do-sarampo-no-brasil#:~:text=O Brasil recebeu o certificado,e confirmação de novos casos. Acesso em: 11 jan. 2023). Acesso em: 11 jan. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação do Sarampo no Brasil – 2018. Secretaria de Vigilância em Saúde, [S. l.], v. 37, p. 1–11, 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde - Sarampo. Brasília – DF, v. único, p. 111-129, 2019. a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5a edição ed. Brasília – DF, 2019. b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica do Sarampo no Brasil, 2019: janeiro a dezembro. **Boletim Epidemiológico**, [S. l.], v. 51, n. 6, p. 1–37, 2020. a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Sarampo**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sarampo>. Acesso em: 3 jul. 2021. b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Plano de ação para interrupção da circulação do vírus do sarampo: monitoramento e reavaliação da sua eliminação no Brasil, 2022**. [s.l.: s.n.].

BRASIL, Ministério da Saúde. Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação 2022. **Ministério da Saúde**, [S. l.], v. 2, n. 0013635308, p. 1–28, 2022. b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Número 46. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente**, [S. l.], v. 53, p. 1–36, 2022. c.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde lança Plano de Ação para Interrupção do Sarampo no Brasil**. 2022d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/ministerio-da-saude-lanca-plano-de-acao-para-interruptao-do-sarampo-no-brasil#:~:text=O Brasil recebeu o certificado,e confirmação de novos casos>. Acesso em: 11 jan. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde; Governo Do Estado Do Ceará, Secretaria de Saúde. Descrição do Surto de Sarampo no Ceará, 2013 a 2015. [Ceará], 2015, p. 1-6.

BRASIL, Ministério da Saúde; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Editora MS ed. Brasília – DF, 2003, 213 p.

BRASIL, Ministério da Saúde; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações: aspectos históricos dos calendários de vacinação e avanços dos indicadores de coberturas vacinais, no período de 1980 a 2013. **Boletim Epidemiológico**, [S. l.], v. 46, n. 30, p. 1–13, 2015.

BRUNELL, P. A. *et al.* Antibody response following measles-mumps-rubella vaccine under conditions of customary use. **JAMA**, [S. l.], v. 250, n. 11, p. 1409–1412, 1983. DOI: 10.1001/jama.1983.03340110023025.

CAUSEY, K. *et al.* Estimating global and regional disruptions to routine childhood vaccine coverage during the COVID-19 pandemic in 2020: a modelling study. **Lancet**, [S. l.], v. 398, n. 10299, p. 522–534, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01337-4.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Measles among adults associated with adoption of children in China--California, Missouri, and Washington, July-August 2006. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, [S. l.], v. 56, n. 7, p. 144–146, 2007.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Increased transmission and outbreaks of measles, European Region, 2011. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, [S. l.], v. 86, n. 49, p. 559–564, 2011.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Measles (Rubeola): for healthcare providers. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html#transmission>. Acesso em: 22 jul. 2021.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Genetic Analysis of Measles Viruses. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/measles/lab-tools/genetic-analysis.html>. Acesso em: 16 mar. 2022.

CHANDIR, S. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic response on uptake of routine immunizations in Sindh, Pakistan: An analysis of provincial electronic immunization registry data. **Vaccine**, [S. l.], v. 38, n. 45, p. 7146–7155, 2020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.08.019.

CHEN, R. *et al.* Measles antibody: reevaluation of protective titers. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 162, n. 5, p. 1036–1042, 1990. DOI: 10.1093/infdis/162.5.1036.

CHEN, S. Y. *et al.* Health care-associated measles outbreak in the United States after an importation: challenges and economic impact. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 203, n. 11, p. 1517–1525, 2011. DOI: 10.1093/infdis/jir115.

CHERRY, J. D.; ZAHN, M. Clinical characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. **Clin Infect Dis**, [S. l.], v. 67, n. 9, p. 1315–1319, 2018. DOI: 10.1093/cid/ciy286.

CHOI, W. S. *et al.* Outbreak of Measles in the Republic of Korea , 2007: importante do nosocomial transmission. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 204, n. Suppl 1, p. 483–490, 2011. DOI: 10.1093/infdis/jir087.

CHOVATIYA, R.; SILVERBERG, J. I. Inpatient morbidity and mortality of measles in the United States. **PLoS One**, [S. l.], v. 15, n. 4, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0231329.

COHEN, B. J.; DOBLAS, D.; ANDREWS, N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. **Vaccine**, [S. l.], v. 26, n. 50, p. 6392–6397, 2008. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.08.074.

COHEN, B. J. *et al.* Measles immunity testing: comparison of two measles IgG ELISAs with plaque reduction neutralisation assay. **J Virol Methods**, [S. l.], v. 131, n. 2, p. 209–212, 2006. DOI: 10.1016/j.jviromet.2005.08.001.

DA SILVA, T. M. R. *et al.* Number of doses of Measles-Mumps-Rubella vaccine applied in Brazil before and during the COVID-19 pandemic. **BMC Infect Dis**, [S. l.], v. 21, n. 1, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-06927-6.

DE GODOY, I.; MEIRA, D. A. Soroprevalência de anticorpos contra o sarampo de uma determinada população infantil de Botucatu, SP. **Rev Soc Bras Med Trop**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 259–264, 2000.

DE MELKER, H. *et al.* The seroepidemiology of measles in Western Europe. **Epidemiology and Infection**, [S. l.], v. 126, n. 2, p. 249–259, 2001. DOI: 10.1017/S0950268801005234.

DE ORY, F. *et al.* Comparison of chemiluminescent immunoassay and ELISA for measles IgG and IgM. **APMIS**, [S. l.], v. 123, n. 8, p. 648–651, 2015. DOI: 10.1111/apm.12413.

DE QUADROS, C. A. *et al.* Measles eradication: Experience in the Americas. **Bull World Health Organ**, [S. l.], v. 76, n. SUPPL. 2, p. 47–52, 1998.

DE SERRES, G. *et al.* Higher risk do measles quem the first dose of a 2-dose schedule do measles vacine ia given at 12 – 14 months versus 15 months of Age. **Clin Infect Dis**, [S. l.], v. 55, n.3, p. 394–402, 2012. DOI: 10.1093/cid/cis439.

DE SERRES, G.; GAY, N. J.; FARRINGTON, C. P. Epidemiology of Transmissible Diseases after Elimination. **Am J Epidemiol**, [S. l.], v. 151, n. 11, p. 1039–1048, 2000. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010145.

DIASORIN. **LIAISON Measles IgG** 2016.

DIMECH, W.; MULDER, M. N. A review of testing used in seroprevalence studies on measles and rubella. **Vaccine**, [S. l.], v. 34, n. 35, p. 4119–4122, 2016. a. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.006.

DIMECH, W.; MULDER, M. N. A 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. **Vaccine**, [S. l.], v. 34, n. 35, p. 4110–4118, 2016. b. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.002.

DOMINGUES, C. M. A. S. *et al.* A EVOLUÇÃO DO SARAMPO NO BRASIL E A SITUAÇÃO ATUAL. **Inf. Epidemiol. Sus**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 7–19, 1997. a. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16731997000100002>.

DOMINGUES, C. M. A. S. *et al.* The Brazilian National Immunization Program: 46 years of achievements and challenges. **Cad Saude Publica**, [S. l.], v. 36, Supl. 2, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00222919.

DOORNEKAMP, L. *et al.* Measles seroprevalence among Dutch travelling families. **Travel Med Infect Dis**, [S. l.], v. 44, p. 1-7, 2021. DOI: 10.1016/j.tmaid.2021.102194.

DORIGO-ZETSMA, J. W. *et al.* Immune status of health care workers to measles virus: Evaluation of protective titers in four measles IgG EIAs. **J Clin Virol**, [S. l.], v. 69, p. 214–218, 2015. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.06.095.

DOS SANTOS, B. A. *et al.* Prevalence of antibodies against measles , mumps , and rubella before and after vaccination of school-age children with three different triple combined viral vaccines, Rio Grande do Sul, Brazil, 1996. **Rev Panam Salud Publica**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 299–306, 2006.

DURRHEIM, D. N.; CROWCROFT, N. S.; STREBEL, P. M. Measles - The epidemiology of elimination. **Vaccine**, [S. l.], v. 32, n. 51, p. 6880–6883, 2014. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.10.061.

ELIDIO, G. A. *et al.* Measles outbreak: preliminary report on a case series of the first 8,070 suspected cases, Manaus, Amazonas state, Brazil, February to November 2018. **Euro Surveill**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 1-8, 2019. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.2.1800663. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.2.1800663>. Acesso em: 7 jul. 2021.

ESTOFOLETE, C. F. *et al.* Prevalence of Measles Antibodies in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil: A serological survey model. **Sci Rep**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-62151-3.

ESTOFOLETE, C. F. *et al.* Reduced Prevalence of Measles Antibodies in a Cohort of Brazilian Children under 15 Years of Age. **Vaccines (Basel)**, [S. l.], v. 10, p. 1–8, 2022.

FACCHIN, G. *et al.* Decline in reported measles cases in Italy in the COVID-19 era, January 2020 – July 2022: The need to prevent a resurgence upon lifting non-pharmaceutical pandemic measures. **Vaccine**, [S. l.], v. 41, n. 7, p. 1286-1289,, 2023. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.01.021.

FAPPANI, C. *et al.* Breakthrough Infections: A Challenge towards Measles Elimination? **Microorganisms**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. 1–15, 2022. DOI: 10.3390/microorganisms10081567.

FIEBELKORN, A. P.; SEWARD, J. F.; ORENSTEIN, W. A. A global perspective of vaccination of healthcare personnel against measles: Systematic review. **Vaccine**, [S. l.], v. 32, n. 38, p. 4823–4839, 2013. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.11.005.

FIEBELKORN, A. P. *et al.* Measles virus neutralizing antibody response, cell-mediated immunity, and immunoglobulin G antibody avidity before and after receipt of a third dose of measles, mumps, and rubella vaccine in young adults. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 213, n. 7, p. 1115–1123, 2016. DOI: 10.1093/infdis/jiv555.

FIEBELKORN, A. P. *et al.* A Comparison of Post-elimination Measles Epidemiology in the United States, 2009–2014 versus 2001–2008. **J Pediatric Infect Dis Soc**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 40–48, 2017. DOI: 10.1093/jpids/piv080.A.

FISHER, D. L.; DEFRES, S.; SOLOMON, T. Measles-induced encephalitis. **QJM**, [S. l.], v. 108, n. 3, p. 177–182, 2015. DOI: 10.1093/qjmed/hcu113.

FOULON, G. *et al.* Transmission and Severity of Measles Acquired in Medical Settings. **JAMA**, [S. l.], v. 256, n. 9, p. 1135–1136, 1986. DOI: 10.1001/jama.1986.03380090063010.

FRIEDRICH, N. *et al.* Seroprevalence of Measles-, Mumps-, and Rubella-specific antibodies in the German adult population – cross-sectional analysis of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). **The Lancet Reg Health Eur**, [S. l.], v. 7, 2021. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100128.

GALLAGHER, M. R. Cell-Mediated Immune Responsiveness to Measles. **Am J Dis Child**, [S. l.], v. 135, n. 1, p. 48–51, 1981. DOI: 10.1001/archpedi.1981.02130250036012.

GASTANADUY, P. *et al.* **Pink Book**. 14. ed. Washington, D.C. Public Health Foundation, 2020, p. 193–206.

GERSHON, Anne A. Measles Virus (Rubeola. *In*: BENNETT, John E.; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J. (org.). **Mandell, Douglas and Bennett's and Principles and Practise od Infectious Diseases**. Eighth Edi ed. [s.l.] : Elsevier, 2015. p. 1967–1973 e.2.

GIBNEY, K. B. *et al.* Emergence of Attenuated Measles Illness among IgG-positive/IgM-negative Measles Cases: Victoria, Australia, 2008–2017. **Clin Infect Dis**, [S. l.], v. 70, n. 6, p. 1060–1067, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciz363.

GOHIL, S. K. *et al.* Healthcare Workers and Post-Elimination Era Measles: Lessons on Acquisition and Exposure Prevention. **Clin Infect Dis**, [S. l.], v. 62, n. 2, p. 166–172, 2016. DOI: 10.1093/cid/civ802.

GRIFFIN, D. E. Measles Vaccine. **Viral Immunol**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 86–95, 2018. DOI: 10.1089/vim.2017.0143.

GRIFFIN, D. E. *et al.* Measles virus, immune control, and persistence. **FEMS Microbiol Rev**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 649–662, 2012. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x.

GUERRA, F. M. *et al.* The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. **Lancet Infect Dis**, [S. l.], v. 17, n. 12, p. e420–e428, 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.

HAHNÉ, S. J. M. *et al.* Measles outbreak among previously immunized healthcare workers, the netherlands, 2014. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 214, n. 12, p. 1980–1986, 2016. DOI: 10.1093/infdis/jiw480.

HAN, S. B. *et al.* Measles seroprevalence among healthcare workers in South Korea during the post-elimination period. **Hum Vaccin Immunother**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 2517–2521, 2021. DOI: 10.1080/21645515.2021.1888623.

HARALAMBIEVA, I. H. *et al.* A large observational study to concurrently assess persistence of measles specific B-cell and T-cell immunity in individuals following two doses of MMR vaccine. **Vaccine**, [S. l.], v. 29, n. 27, p. 4485–4491, 2011. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.037.A.

HC, Hospital das Clínicas FMUSP. Quem somos. 2023. Disponível em: <https://www.hc.fm.usp.br/hc/o-hospital/quem-somos>. Acesso em: 20 fev. 2023.

HIROSE, M. *et al.* Five cases of measles secondary vaccine failure with confirmed seroconversion after live measles vaccination. **Scand J of Infect Dis**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 187–190, 1997. DOI: 10.3109/00365549709035882.

HOLKA, J.; PAWLAK, K.; CIEPIELA, O. Seroprevalence of IgG antibodies against measles in a selected Polish population - Do we need to be re-vaccinated? **Cent Eur J Immunol**, [S. l.], v. 44, n. 4, p. 380–383, 2019. DOI: 10.5114/ceji.2019.92789.

HUBICHE, T. *et al.* Measles transmission in a fully vaccinated closed cohort: data tromba nosocomial clustered cases in a teenage psychiatric unit. **Pediatr Infect Dis J**, [S. l.], v. 38, n. 9, p. e230–e232, 2019. DOI: 10.1097/INF.0000000000002372.

IWAMOTO, M. *et al.* Measles infection in persons with secondary vaccine failure, New York City, 2018–19. **Vaccine**, [S. l.], v. 39, n. 38, p. 5346–5350, 2021. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.078.

JANEWAY, C. A. Y-Globulin in the prevention. **Bull NY Acad Med**, [S. l.], v. 21, p. 202–222, 1945.

JANG, B. *et al.* Measles Virus Neutralizing Antibody Response and Durability Two Years after One or Two Doses of Measles – Mumps – Rubella Vaccine among Young Seronegative Healthcare Workers. **Vaccines (Basel)**, [S. l.], v. 10, p. 1–11, 2022. DOI: 10.3390/vaccines10111812.

- JIN, L.; VYSE, A.; BROWN, D. W. The role of RT-PCR assay of oral fluid for diagnosis and surveillance of measles, mumps and rubella. **Bull World Health Org**, [S. l.], v. 80, n. 1, p. 76–77, 2002. DOI: 10.1590/S0042-96862002000100016.
- KADAMBARI, S. *et al.* Indirect effects of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observational study. **BMJ**, [S. l.], v. 376, p. 1–10, 2022. DOI: 10.1136/bmj-2021-067519.
- KEMPE, C. H.; FULGINITI, V. A. The pathogenesis of measles virus infection. **Arch Gesamte Virusforsch**, [S. l.], v. 16, p. 103–128, 1965. DOI: 10.1007/BF01253798.
- KOHLMAIER, B; SCHWEINTZGER, N. A.; ZENZ, W. Measles recognition during measles outbreak at a pediatric university hospital, Austria, January to February 2017. **Euro Surveill**, [S. l.], v. 25, n. 3, 2020.
- KRUGMAN, S. *et al.* Studies on Immunity to Measles. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 518–519, 1927. DOI: 10.3181/00379727-24-3441.
- KRUPKA, M. *et al.* Seroprevalence of Measles Antibodies in the Population of the Olomouc Region, Czech Republic—Comparison of the Results of Four Laboratories. **Vaccines (Basel)**, [S. l.], v. 10, n. 2, 2022. DOI: 10.3390/vaccines10020185.
- LAKSONO, B. M. *et al.* Measles virus host invasion and pathogenesis. **Viruses**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 1–13, 2016. DOI: 10.3390/v8080210.
- LATNER, D. R. *et al.* Qualitative variation among commercial immunoassays for detection of measles-specific IgG. **J Clin Microbiol**, [S. l.], v. 58, n. 6, 2020. DOI: 10.1128/JCM.00265-20.
- LEBARON, C. W. *et al.* Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. **Arch Pediatr Adolesc Med**, [S. l.], v. 161, n. 3, p. 294–301, 2007. DOI: 10.1001/archpedi.161.3.294.
- LEBARON, C. W. *et al.* Persistence of Rubella Antibodies after 2 Doses of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 200, n. 6, p. 888-899, 2009. DOI: 10.1086/605410.
- LEITE, R. D.; BARRETO, J. L.; SOUSA, A. Q. Measles reemergence in Ceará, Northeast Brazil, 15 years after elimination. **Emerg Infect Dis**, [S. l.], v. 21, n. 9, p. 1681–1683, 2015. DOI: 10.3201/eid2109.150391.
- LEMOS, D. R. Q. *et al.* Measles epidemic in Brazil in the post-elimination period: Coordinated response and containment strategies. **Vaccine**, [S. l.], v. 35, n. 13, p. 1721–1728, 2017. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.023.

LINDGREN-ALVES, C. R. *et al.* Pesquisa de anticorpos contra o sarampo em crianças infectadas pelo HIV , após a imunização básica Search of antimeasles antibodies in HIV-infected children after basic immunization. **J Pediatr (Rio J)**, [S. l.], v. 77, n. 6, p. 496–502, 2001.

LÓPEZ-PEREA, N. *et al.* Measles in Vaccinated People : Epidemiology and Challenges in. **Viruses**, [S. l.], v. 13, n. 1982, p. 2014–2020, 2021.

M&RI, Measles & Rubella Initiative. **About us**. [s.d.]. Disponível em: <https://measlesrubellainitiative.org/learn/about-us/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

M&RI, Measles & Rubella Initiative. **Key Historical Events on the Path to a World Without Measles, Rubella, and CRS**. [s.d.]. Disponível em: <https://measlesrubellainitiative.org/research-innovation/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MAKARENKO, C. *et al.* Measles resurgence in Brazil: analysis of the 2019 epidemic in the state of São Paulo. **Rev Saude Publica**, [S. l.], v. 56, p. 1–11, 2022. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056003805.

MARIN, M. *et al.* Measles transmission and vaccine effectiveness during a large outbreak on a densely populated island: Implications for vaccination policy. **Clin Infect Dis**, [S. l.], v. 42, n. 3, p. 315–319, 2006. DOI: 10.1086/498902.

MARKOWITZ, L. E. *et al.* Duration of live measles vaccine-induced immunity. **Pediatr Infect Dis J**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 101–110, 1990.

MARSHALL, T. M.; HLATSWAYO, D.; SCHOUB, B. Nosocomial Outbreaks — A Potential Threat to the Elimination of Measles ? **Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 187, n. Suppl 1, p. 97–101, 2003.

MATHIAS, R. G.; MEEKISON, W. G.; ARCAND, T. A.; SCHECHTER, M. T. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. **Am J Public Health**, [S. l.], v. 79, n. 4, p. 475–478, 1989. DOI: 10.2105/AJPH.79.4.475.

MINA, M. J. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits. **J Infect**, [S. l.], v. 74, p. S10–S17, 2017. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30185-8.

MINA, M. J. *et al.* Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. **Science**, [S. l.], v. 348, n. 6235, p. 694–699, 2015. DOI: 10.1126/science.aaa3662.Long-term.

MOSS, W. J.; GRIFFIN, D. E. Global measles elimination. **Nat Rev Microbiol**, [S. l.], v. 4, n. 12, p. 900–908, 2006. DOI: 10.1038/nrmicro1550.

MOSS, W. J.; GRIFFIN, D. E. Measles. **Lancet**, [S. l.], v. 379, p. 153–164, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62352-5.

MÜHLEBACH, M. D. *et al.* Adherens junction protein nectin-4 (PVRL4) is the epithelial receptor for measles virus. **Nature**, [S. l.], v. 480, n. 7378, p. 530–533, 2011. DOI: 10.1038/nature10639.Adherens.

MULDERS, M. N.; TRUONG, A. T.; MULLER, C. P. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology. **Vaccine**, [S. l.], v. 19, n. 17–19, p. 2245–2249, 2001. DOI: 10.1016/S0264-410X(00)00453-9.

NAKAYAMA, I. *et al.* Long-term regulation of interferon production by lymphocytes from children inoculated with live measles virus vaccine. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 158, n. 6, p. 1386–1390, 1988. DOI: 10.1093/infdis/158.6.1386.

NICOLAY, N. *et al.* Epidemiology of measles during the COVID-19 pandemic, a description of the surveillance data, 29 EU/ EEA countries and the United Kingdom, January to May 2020. **Euro Surveill**, [S. l.], v. 25, n. 31, 2020. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001390.

NJEUMI, F. *et al.* The long journey: A brief review of the eradication of rinderpest. **Rev Sci Tech**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 729–746, 2012. DOI: 10.20506/rst.31.3.2157.

NYAKU, M. *et al.* Evaluation of the Safety and Immunogenicity of M-M-RII (Combination Measles-mumps-rubella Vaccine). **Pediatr Infect Dis J**, [S. l.], v. 40, n. 11, p. 1046–1054, 2021. DOI: 10.1097/INF.0000000000003273.

OLIVEIRA, S.A. *et al.* Use of RT-PCR on oral fluid samples to assist the identification of measles cases during an outbreak. **Epidemiol Infect**, [S. l.], v. 130, p. 101–106, 2003. DOI: 10.1017/S0950268802007963.

OLIVEIRA, S. A. *et al.* Measles antibody prevalence after mass immunization campaign in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, [S. l.], v. 38, n. 5, p. 355–358, 1996.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Module 7: Measles: Update 2020**. [s.l: s.n.].

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Measles reported cases and incidence**. [s.d.] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/measles#tab=tab_1. Acesso em: 12 jul. 2021

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Report on a Collaborative Study to Investigate the Relationship between the 1st IRP and the 2nd and 3rd International Standards for Anti-Measles Serum/Plasma, in both ELISA and PRNT**. [s.l: s.n.].

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Measles: Key Facts [website]**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Acesso em: 22 jul. 2021.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Measles and Rubella Strategic Framework 2021-2030**. Geneve.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICA DA SAÚDE. **Measles elimination in the Americas**. 2016. Disponível em: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526:measles-elimination-in-the-americas&Itemid=40721&lang=en. Acesso em: 3 jul. 2021.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Sarampo**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/sarampo>. Acesso em: 12 jul. 2021.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Epidemiological Update: Measles**. [s.l.: s.n.].

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Weekly Bulletin Measles-Rubella-Congenital Rubella Syndrome. **Education Parliamentary Monitor**, [S. l.], v. 26, n. 11, p. 1–2, 2020.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Number of Vaccine Preventable Disease (VPD) cases in the Americas**. 2022. Disponível em: http://ais.paho.org/hip/viz/im_vaccinepreventablediseases.asp. Acesso em: 11 jan. 2023.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Alerta Epidemiológico Sarampo - 8 de Fevereiro de 2023. [S. l.], p. 1–9, 2023.

PACENTI, M. *et al.* Measles Virus Infection and Immunity in a Suboptimal Vaccination Coverage Setting. **Vaccines (Basel)**, [S. l.], v. 7, n. 199, p. 1–16, 2019.

PACHECO, F. C. *et al.* Measles-containing vaccines in Brazil : Coverage , homogeneity of coverage and associations with contextual factors at municipal level. **Vaccine**, [S. l.], v. 38, n. 8, p. 1881–1887, 2020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.01.030.

PANNUTI, C. S. *et al.* Measles antibody prevalence after mass immunization in São Paulo, Brazil. **Bull World Health Organ**. [S. l.], v. 69, n. 5, p. 557–560, 1991.

PAUNIO, M. *et al.* Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: High occurrence among teenagers vaccinated at a young age. **Epidemiol Infect**, [S. l.], v. 124, n. 2, p. 263–271, 2000. DOI: 10.1017/S0950268899003222.

PEDERSEN, I. R. *et al.* Long-term antibody response after measles vaccination in an isolated arctic society in Greenland. **Vaccine**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 173–178, 1986. DOI: 10.1016/0264-410X(86)90006-X.

PETRAGLIA, T. C. M. B. *et al.* Vaccine failures: assessing yellow fever, measles, varicella, and mumps vaccines. **Cad Saude Publica**, [S. l.], v. 36, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00008520.

PILLSBURY, A.; QUINN, H. An assessment of measles vaccine effectiveness, Australia, 2006-2012. **Western Pac Surveill Response J**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 43–50, 2015. DOI: 10.5365/WPSAR.2015.6.2.007.

PIMENTEL, I. Mudando a história: parcerias alteraram a situação do sarampo no país. 2014. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/811-mudando-a-historia-parcerias-alteraram-a-situacao-do-sarampo-no-pais?showall=1>. Acesso em: 3 jul. 2021.

PLOTKIN, S. A. Correlates of protection induced by vaccination. **Clin Vaccine Immunol**, [S. l.], v. 17, n. 7, p. 1055–1065, 2010. DOI: 10.1128/CVI.00131-10.

PLOTKIN, S. A. Measles: Breakouts and Breakthroughs. **J Pediatric Infect Dis Soc**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 289–290, 2019. DOI: 10.1093/jpids/piz043.

POETHKO-MÜLLER, C.; MANKERTZ, A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 1–13, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0042867.

PORTER, A.; GOLDFARB, J. **Measles: A dangerous vaccine-preventable disease returns** **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, 2019. DOI: 10.3949/ccjm.86a.19065.

PREVOTS, D. R. *et al.* Measles Elimination in Brazil. **J Infec Dis**. [s.l.], v. 187, p. 111-131, 2003, Supl. 1.

PUTHANAKIT, T. *et al.* Low Measles Seropositivity Rate among Thai Adolescents in the Thai National Immunization Program. **Vaccines (Basel)**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. 1–10, 2022. DOI: 10.3390/vaccines10081269.

RABAAN, A. A. *et al.* Updates on Measles Incidence and Eradication: Emphasis on the Immunological Aspects of Measles Infection. **Medicina (Kaunas)**, [S. l.], v. 58, n. 680, p. 1–20, 2022. DOI: 10.3390/medicina58050680

RĀZĪ, Abū Bakr Muhammad Zakariyyā. **A treatise on the small-pox and measles**. Tradução p ed. Londres: C. and J. Adlard, 1848.

REYES, MA. *et al.* Measles vaccine failure after documented seroconversion. **Pediatr Infect Dis J**, [S. l.], v. 6, n. 9, p. 848–851, 1987. DOI: 0.1097/00006454-198709000-00012.

RISCO-RISCO, C. *et al.* Epidemiology of measles in vaccinated people, Spain 2003-2014. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, [S. l.], v. 35, n. 9, p. 569–573, 2017. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.05.001.

ROTA, M. C. *et al.* Measles serological survey in the Italian population: Interpretation of results using mixture model. **Vaccine**, [S. l.], v. 26, n. 34, p. 4403–4409, 2008. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.094.

ROTA, P. A. *et al.* Genetic analysis of measles viruses isolated in the United States between 1989 and 2001: Absence of an endemic genotype since 1994. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 189, n. Suppl. 1, p. S160–164, 2004. DOI: 10.1086/374607.

ROTA, P. A. *et al.* Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 204, n. Suppl 1, p. S514-523, 2011. DOI: 10.1093/infdis/jir118.

ROTA, P. A. *et al.* Measles. **Nat Rev Dis Primers**, [S. l.], v. 2, 2016. DOI: 10.1038/nrdp.2016.49.

SALMON, D. A. *et al.* Health Consequences of Religious and Philosophical Exemptions From Immunization Laws. **JAMA**, [S. l.], v. 282, n. 1, p. 47–53, 1999.

SANTOLI, J. M. *et al.* Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration — United States, 2020. **MMWR Morb and Mortal Wkly Rep**, [S. l.], v. 69, n. 15, p. 591-593, 2020.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Sarampo Boletim Epidemiológico Nº 19. [S. l.], v. 1, n. 2, p. 1–7, 2019.

SÃO PAULO, Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. **Calendário de Vacinação no Estado de São Paulo**. [s.d.]. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/doc/imuni_shcalen.pdf.

SÃO PAULO, Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. **Campanha Nacional de Vacinação contra Poliomielite e Sarampo - 2018**. [s.l: s.n.].

SATO, A. P. S. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil?. **Rev Saúde Pública**, [S. l.], v. 52, n. 96, p. 1–9, 2018.

SATO, A. P. S. *et al.* Vacinação do sarampo no Brasil: onde estivemos e para onde vamos? **Cien Saúde Colet**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 351–362, 2023. DOI: 10.1590/1413-81232023282.19172022.

SATO, H. K.; ARANDA, C. M. S. S.. Programa Estadual de Imunização De São Paulo - 45 anos. Pioneirismo, dedicação e compromisso. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, [S. l.], v. 10, n. 120, p. 1–15, 2013.

SCHENK, J. *et al.* Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 286–295, 2021. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30442-4.

SCHWARZ, A. J. F. *et al.* Clinical Evaluation of a New Measles-Mumps-Rubella Trivalent Vaccine. **Am J Dis Child**, [S. l.], v. 129, n. 12, p. 1408–1412, 1975. DOI: 10.1001/archpedi.1975.02120490026008.

SEOK, H. *et al.* Report of the Korean Society of Infectious Diseases Roundtable Discussion on Responses to the Measles Outbreaks in Korea in 2019. **Infect Chemother**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 405–420, 2021.

SEOK, H. *et al.* Immunogenicity after outbreak response immunization activities among young healthcare workers with secondary vaccine failure during the measles epidemic in Korea, 2019. **BMC Infect Dis**, [S. l.], v. 22, n. 530, p. 1–9, 2022. DOI: 10.1186/s12879-022-07511-2.

SINANNET, Sistema de Informações de Agravos de Notificação. [S. l.; s. n.], 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 12 jul. 2021.

STEINGART, K. R. *et al.* Transmission of Measles Virus in Healthcare Settings During a Communitywide Outbreak. **Infect Control Hosp Epidemiol**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 115–119, 1999. DOI: 10.1086/501595.

STEVANIM, L. F. LINHA DO TEMPO: VACINAÇÃO NO BRASIL. [S. l.; s. n.], 2019.

STREBEL, P. M. *et al.* Measles Vaccines. In: **Plotkin's Vaccine - 7th edition**. [s.l.: s.n.]. v. 1p. 579–618.

TATSUO, H. *et al.* Slam (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. **Nature**, [S. l.], v. 406, n. 6798, p. 893–897, 2000. DOI: 10.1038/35022579.

TAVOSCHI, L. *et al.* Risk of transmission of vaccine-preventable diseases in healthcare settings. **Future Microbiol**, [S. l.], v. 14, p. 9–14, 2019. DOI: 10.2217/fmb-2018-0236.

TEMPORÃO, José Gomes. O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. **Hist Cien Saúde Manguinhos**, [S. l.], v. 10, n. Suppl. 2, p. 601–617, 2003. DOI: 10.1590/s0104-59702003000500008.

THARMAPHORNPILAS, P. *et al.* Seroprevalence of antibodies to measles, mumps, and rubella among Thai population: evaluation of measles/MMR immunization programme. **J Health Popul Nut**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 80–86, 2009.

TULCHINSKY, T. H. M. H.: Creator of Vaccines That Changed the World. **Case Studies in Public Health**, [S. l.], n. January, p. 443–470, 2018. DOI: 10.1016/b978-0-12-804571-8.00003-2.

ULLRICH, A. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: An analysis of national surveillance data during week 1–2016 – week 32–2020. **Lancet Reg Health Eur**, [S. l.], v. 6, 2021. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100103.

UZICANIN, A.; ZIMMERMAN, L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: A review of published literature. **J Infect Dis**, [S. l.], v. 204, n. Suppl. 1, p. S133-148, 2011. DOI: 10.1093/infdis/jir102.

WECKX, L. Y.; CARVALHO, E. S. Calendário vacinal : dinâmica e atualização
Immunization schedule : Dynamics and updating. **J Pediatr**, [S. l.], v. 75, p. 149–154, 1999.

XAVIER, A. R. *et al.* Diagnóstico clínico, laboratorial e profilático do sarampo no Brasil. **J Bras Patol Med Lab**, [S. l.], v. 55, n. 4, p. 396–401, 2019.

YANG, Q. *et al.* The effects of weather conditions on measles incidence in Guangzhou, Southern China. **Hum Vaccin Immunother**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 1104–1110, 2014. DOI: 10.4161/hv.27826.

ZANETTA, R. A. C. *et al.* Optimal age for vaccination against measles in the State of São Paulo Brazil, taking into account the mother's serostatus. **Vaccine**, [S. l.], v. 20, p. 226–234, 2002. DOI: 10.1016/s0264-410x(01)00267-5.

ANEXO A

PROJETO: AVALIAÇÃO DE SOROPREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA EM PESSOAS PREVIAMENTE VACINADAS.

Data: ____/____/____

Nº Registro: _____

IDENTIFICAÇÃO			
Nome:			
Data de nascimento: / /	Idade:	Sexo:	Cor:
Profissão: <input type="checkbox"/> Médico assistente/ <input type="checkbox"/> Médico residente/ <input type="checkbox"/> Aluno graduação/ Fisioterapeuta/ <input type="checkbox"/> Enfermeiro/ <input type="checkbox"/> Auxiliar de enfermagem/ <input type="checkbox"/> Outros _____			
Atividade: <input type="checkbox"/> PS / <input type="checkbox"/> UTI / <input type="checkbox"/> Enfermaria/ <input type="checkbox"/> Ambulatório/ <input type="checkbox"/> Secretaria <input type="checkbox"/> Outros _____ Contato: <input type="checkbox"/> Adultos/ <input type="checkbox"/> Crianças			
Endereço:			
Município:		Email:	
Estado:		Telefone: ()	

COMORBIDADES		
Etilismo S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	Tabagismo S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	DOENÇAS/MEDICAÇÕES DIÁRIAS
ANTECEDENTE DE DOENÇAS		
Sarampo S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	Caxumba S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	
Rubéola S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	Varicela S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	

HISTÓRICO VACINAL - (Registro de datas)			
SARAMPO	SARAMPO/ RUBÉOLA	SARAMPO/CAXUMBA/ RUBÉOLA	SARAMPO/ CAXUMBA RUBÉOLA/ VARICELA

ENTREVISTADOR: _____

PROJETO: AVALIAÇÃO DE SOROPREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE PREVIAMENTE VACINADOS E RESPOSTA IMUNE À DOSE SUBSEQUENTE.

Data: ____/____/____

Nº Registro: _____

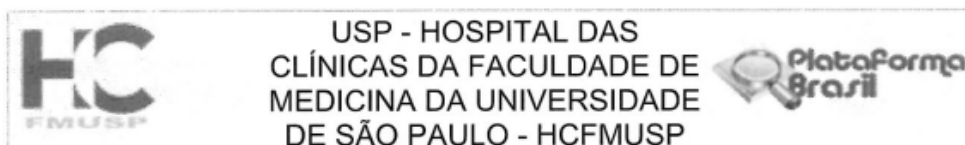
ESQUEMA VACINAL BÁSICO - PROFISSIONAL DE SAÚDE		
CARTEIRA COMPLETA? S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>		Nº de doses
Hepatite B - 3 doses	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	
Dupla adulto/ dTpa	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	
Febre amarela	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	
Tríplice Viral - 1/2 doses	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/>	
Gripe 2019	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/> / Não se aplica <input type="checkbox"/>	
Varicela	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/> /Não se aplica <input type="checkbox"/>	

CONDIÇÕES ESPECIAIS		Nº de doses
Meningocócica C	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/> /Não se aplica <input type="checkbox"/>	
Pneumocócica 23	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/> /Não se aplica <input type="checkbox"/>	
Hepatite A	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/> /Não se aplica <input type="checkbox"/>	
HPV	S <input type="checkbox"/> /N <input type="checkbox"/> /Não se aplica <input type="checkbox"/>	

ANOTAÇÕES DO PROJETO		
Coleta de sangue	<input type="checkbox"/> D0: / /	<input type="checkbox"/> D30: / /
OBSERVAÇÕES		

ENTREVISTADOR: _____

ANEXO B



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE SOROPREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE PREVIAMENTE VACINADOS E RESPOSTA IMUNE À DOSE SUBSEQUENTE

Pesquisador: Ana Marli Christovam Sartori

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15571919.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.489.630

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto delineado para avaliar a soroprevalência de anticorpos anti-virus do sarampo, caxumba e rubéola em profissionais de saúde previamente vacinados. A hipótese dos pesquisadores é que o título dos anticorpos decline com o passar do tempo. Calculam incluir na amostra de estudo 150 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar anticorpos contra os virus de sarampo, caxumba e rubéola em profissionais de saúde vacinados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto não incide em inadequação de riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de interesse de saúde pública frente a epidemia atual e também de interesse institucional.

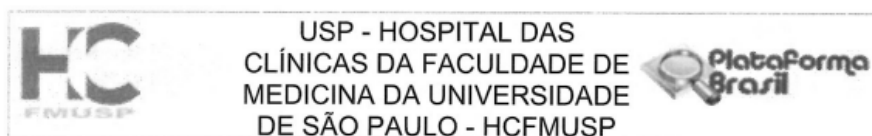
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apropriados.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.489.630

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

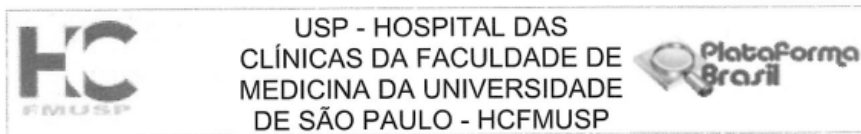
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1367448.pdf	11/06/2019 13:16:10		Aceito
Outros	folha_CAPPesq.pdf	11/06/2019 13:15:11	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Declaração de Pesquisadores	SCR_recursos_financeiros.pdf	11/06/2019 13:13:57	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Cronograma	cronograma_sarampo.docx	11/06/2019 13:13:25	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_diretoria.pdf	11/06/2019 12:28:10	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Biobanco_29052019.docx	30/05/2019 09:24:15	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_sarampo.docx	30/05/2019 09:23:47	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_soroprevalencia_sarampo_29052019.docx	30/05/2019 09:19:52	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.489.630

Necessita Apreciação da CONEP:

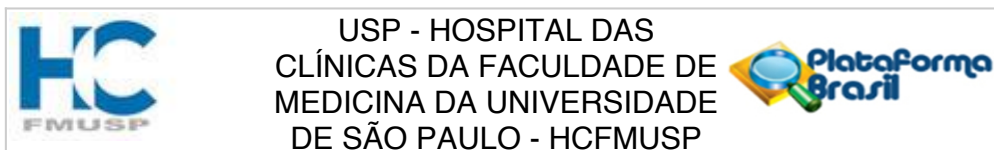
Não

SAO PAULO, 07 de Agosto de 2019

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE SOROPREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE PREVIAMENTE VACINADOS E RESPOSTA IMUNE À DOSE SUBSEQUENTE

Pesquisador: Ana Marli Christovam Sartori

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15571919.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.555.477

Apresentação do Projeto:

Emenda proposta para adequar-se à oportunidade epidemiológica da investigação.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda proposta para adequar-se à oportunidade epidemiológica da investigação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda proposta não acrescenta riscos à investigação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem outros comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem mais considerações.

Recomendações:

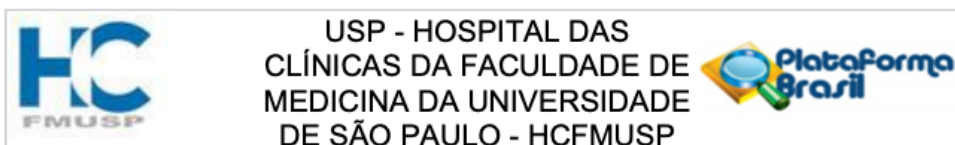
Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Cientes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.555.477

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1415002_E1.pdf	14/08/2019 13:52:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_SCR_Emenda1_13082019.docx	14/08/2019 13:39:32	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Outros	projeto_SCR_emenda1.pdf	14/08/2019 13:39:09	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Biobanco_1308.docx	14/08/2019 13:38:30	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_SCR_Emenda1_13082019.docx	14/08/2019 13:37:57	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Outros	folha_CAPPesq.pdf	11/06/2019 13:15:11	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Declaração de Pesquisadores	SCR_recursos_financeiros.pdf	11/06/2019 13:13:57	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Cronograma	cronograma_sarampo.docx	11/06/2019 13:13:25	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_diretoria.pdf	11/06/2019 12:28:10	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Biobanco_29052019.docx	30/05/2019 09:24:15	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_sarampo.docx	30/05/2019 09:23:47	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_soroprevalencia_sarampo_29052019.docx	30/05/2019 09:19:52	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito

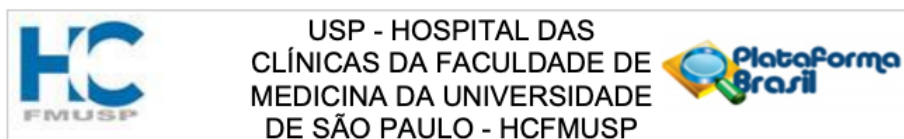
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.555.477

SAO PAULO, 05 de Setembro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br