

Rita Margarida Pais Pereira Morais

Vírus do Sarampo: Impacto em Saúde Pública e Aplicações Terapêuticas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Paula Cristina Santos Luxo Maia e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rita Margarida Pais Pereira Morais, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2008011290, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 20 de Junho de 2014

Assinatura:

A tutora da Monografia

(Professora Doutora Paula Cristina Santos Luxo Maia)

A aluna

(Rita Margarida Pais Pereira Morais)

Agradecimentos

Um sincero agradecimento:

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos conhecimentos que me transmitiram ao longo destes anos e que são fundamentais para o exercício profissional da atividade farmacêutica.

À Professora Doutora Paula Cristina Santos Luxo Maia por toda a orientação e disponibilidade ao longo da execução da minha monografia.

À minha família e amigos que sempre me acompanharam na conquista deste grande objetivo de vida, sem o vosso apoio não teria chegado aqui.

Índice

Abreviaturas	- 2 -
Resumo	- 3 -
Introdução.....	- 4 -
I. Vírus do Sarampo	- 4 -
1.1 TAXONOMIA VIRAL – NOMENCLATURA	- 4 -
1.2 ESTRUTURA VIRAL.....	- 4 -
1.3 REPLICAÇÃO DO VÍRUS	- 6 -
1.4 CICLO DE INFEÇÃO DO VÍRUS DO SARAMPO	- 7 -
2. Sarampo: Infeção Viral.....	- 8 -
2.1 ENQUADRAMENTO HISTÓRICO	- 8 -
2.2 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ATUAL	- 8 -
2.3 TRANSMISSÃO DO VÍRUS	- 9 -
2.4 ETAPAS CLÍNICAS DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DO SARAMPO: PERÍODO DE INCUBAÇÃO, PERÍODO PRODRÓMICO, PERÍODO DE ESTADO OU EXANTEMÁTICO E RECUPERAÇÃO	- 9 -
2.5 DIAGNÓSTICO DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DO SARAMPO	- 11 -
2.6 COMPLICAÇÕES	- 12 -
2.7 TRATAMENTO	- 13 -
3. Controlo do sarampo em Portugal	- 13 -
4. Prevenção	- 14 -
4.1 VACINAÇÃO	- 14 -
4.1.1 Vacinação de crianças, adolescentes e adultos	- 14 -
4.1.2 Vacinação de Profissionais de Saúde.....	- 15 -
4.1.3 Vacinação de Viajantes	- 16 -
4.1.4 Vacinação Pós-Exposição.....	- 16 -
5. Vacina (VASPR)	- 16 -
5.1 TIPO DE VACINA E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS	- 16 -
5.2 CONTRAINDICAÇÕES	- 17 -
5.3 LIMITAÇÕES DA VACINA ATUAL E VACINAS DA NOVA GERAÇÃO	- 17 -
6. Vírus do Sarampo no tratamento oncológico.....	- 18 -
7. Conclusão.....	- 20 -
Referências Bibliográficas	- 21 -

Abreviaturas

CTCL – *Cutaneous T-Cell Lymphoma* (Linfoma Cutâneo de Células T)

EMDA – Encefalomielite Disseminada Aguda

ICTV – *International Committee on Taxonomy of Viruses* (Comité Internacional de Taxonomia Viral)

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

MV-EZ – *Measles Virus-Edmonston Zagreb*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

PEES – Panencefalite Esclerosante Subaguda

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PVLR4 – Poliovirus Receptor-Related 4 (Recetor Poliovírus 4)

(-) SSRNA – *negative-sense Single-Stranded RNA* (RNA de cadeia simples com polaridade negativa)

SLAM – *Signaling Lymphocyte Activation Molecule* (Molécula de Ativação de Sinalização de Linfócitos)

VASPR – Vacina contra o Sarampo-Parotidite epidémica-Rubéola

Resumo

O sarampo é uma das infeções virais mais contagiosas e é umas principais causas de morte entre crianças, em todo o mundo.

Normalmente é uma doença com evolução benigna mas pode ser grave ou até mesmo fatal.

O sarampo pode ser prevenido através de vacinação. A vacina é considerada eficaz e segura mas, ainda assim, apresenta algumas limitações.

A utilização do vírus do sarampo em oncologia está a ser alvo de estudo e é promissora no tratamento de vários tipos de cancro.

Neste trabalho realizou-se uma revisão bibliográfica da informação disponível sobre o vírus do sarampo; infeção provocada pelo vírus; prevenção da doença (vacinação) e aplicação terapêutica do vírus em oncologia.

Palavras-chave: sarampo; vacina; oncologia

Abstract

Measles is one of the most infectious contagious and viral infections responsible for children's mortality worldwide.

Usually the disease has a benign evolution but it can have severe or even fatal outcomes.

Nowadays measles can be prevented by vaccination. The vaccine is considered effective and safe but still has some limitations.

The use of the measles virus in oncology is being studied and considered promising for several types of cancer treatment.

This paper conducted a literature review of available information on the measles virus, its infection, disease prevention (vaccination) and therapeutic application in oncology.

Keywords: measles; vaccine; oncology

Introdução

O sarampo é uma das infeções virais mais contagiosas e caracteriza-se por febre, mal-estar, exantema, tosse, coriza e conjuntivite. O único reservatório do vírus é o ser humano.

É uma doença normalmente benigna mas pode originar complicações ou provocar mesmo a morte, uma vez que o vírus induz imunossupressão facilitando assim a ocorrência de sobreinfeções.

O sarampo é uma doença passível de ser eliminada uma vez que o contágio ocorre exclusivamente pessoa-pessoa através de gotículas respiratórias/aerossóis e também pelo facto de existir uma vacina eficaz.

A prevenção da infeção pelo vírus do sarampo é conseguida pela administração de duas doses de uma vacina combinada trivalente, que em Portugal é designada por VASPR e está incluída no Plano Nacional de Vacinação.

Existe um Programa Nacional de Eliminação do Sarampo cuja meta tem vindo a sofrer alterações, estando atualmente definida para o ano de 2015.

O vírus do sarampo é alvo de vários estudos pois parece apresentar aplicações terapêuticas interessantes uma vez que é um vetor oncolítico que se tem revelado muito promissor no tratamento de vários tipos de cancro.

I. Vírus do Sarampo

I.1 Taxonomia Viral – Nomenclatura

De acordo com a nomenclatura formal proposta pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), o vírus do sarampo pertence à ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae*, género *Morbillivirus*, espécie vírus do sarampo.

I.2 Estrutura Viral

O vírus do sarampo é um agente infeccioso de pequeno tamanho (100-200nm de diâmetro). É um vírus envelopado com genoma de RNA de cadeia simples com polaridade negativa ((-) ssRNA- negative-sense single-stranded RNA).^[1]

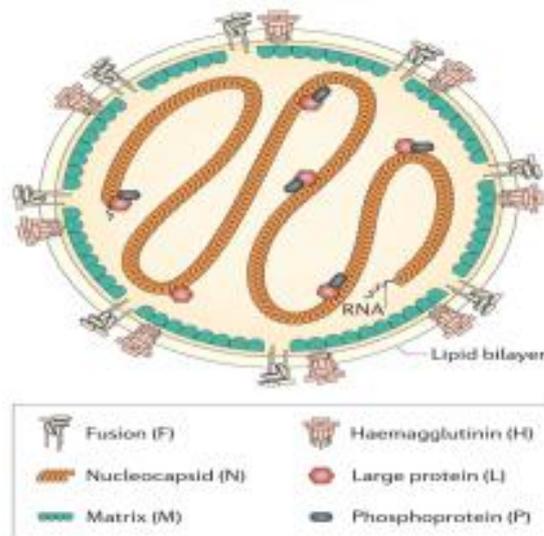


Figura 1. Diagrama esquemático da partícula viral do sarampo. (Adaptado de DIANE E.; WEN-HSUAN LIN.; PAN CHIEN-HSIUNG, 2012 May.) [3]

O seu genoma contém 15 894 nucleótidos, 6 genes (N, P, M, F, H, L) codificam 8 proteínas (N, P, M, F, H, L, V, C). O gene P codifica para a fosfoproteína P e duas outras proteínas não-estruturais, V e C. Os genes N,M,F,H,L codificam para as proteínas N,M,F,H e L, respetivamente. [1]

As proteínas N, P, M, F, H, L são proteínas constituintes do envelope da partícula viral. As proteínas H, F e M são proteínas membranares. A glicoproteína H (hemaglutinina) é transmembranar e é responsável pela ligação do vírus a um dos três recetores celulares conhecidos: a proteína CD150 ou SLAM (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule*), expressa na superfície de linfócitos B e T; a proteína CD46, expressa na superfície de células nucleadas e “sobrexpressa” no interior de células tumorais, e a proteína PVLR4 expressa nas células epiteliais e “sobrexpressa” no interior de células epiteliais tumorais. [1] A proteína F é uma proteína de fusão e a proteína M constitui a matriz que reveste internamente a membrana viral.

O RNA é complexado com a nucleoproteína N. Para ser funcional, a L-polimerase viral tem de ser incorporada num complexo de transcrição formado pelas proteínas N, P e L.

As proteínas não estruturais V e C estão envolvidas na imunossupressão induzida pelo vírus.

[1]

As células infetadas expressam glicoproteínas virais na superfície podendo fundir-se com células não infetadas e produzirem células gigantes multinucleadas, designadas de sincícios, seguido de morte celular por apoptose. Contudo, nem todas as células se fundem para formar sincícios. [2] *In vivo*, são observados sincícios nos pulmões, pele e tecido linfático, mas não no sistema nervoso central. A síntese de proteínas celulares não é significativamente afetada pela infeção pelo vírus do sarampo, mas podem ser alteradas proteínas celulares específicas (ex.: recetores celulares de superfície) e respostas funcionais (ex.: tradução de sinal; expressão de fatores de transcrição) em determinadas células. [2]

I.4 Ciclo de Infeção do Vírus do Sarampo

O vírus entra no organismo através da inalação de aerossóis ou contacto direto com secreções respiratórias. As principais células-alvo são as células do sistema imunitário, tais como linfócitos B e T, macrófagos e células dendríticas que expressam CD150 (ou SLAM). O vírus do sarampo infecta as células epiteliais usando como recetor a proteína PVRL4. As células endoteliais e os neurónios também são infetados pelo vírus mas ainda não são conhecidos os recetores virais. As primeiras células infetadas nos pulmões parecem ser os macrófagos alveolares e as células dendríticas que transportam o vírus para os gânglios linfáticos regionais, onde as células B e T se tornam infetadas. De seguida, ocorre a disseminação do vírus para o baço, tecido linfático, fígado, timo, pele e pulmões. (Figura 3) A infeção de células epiteliais pulmonares permite a transmissão do vírus para outros hospedeiros, por via aérea.

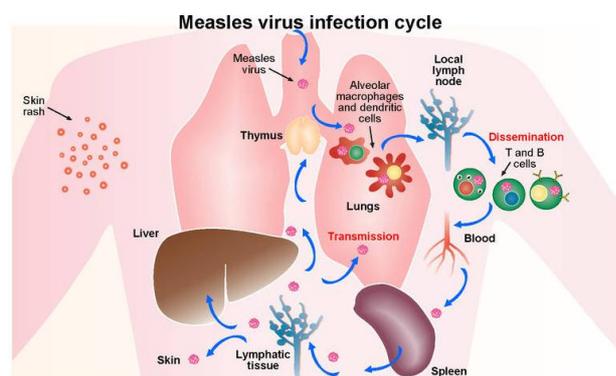


Figura 3. Ciclo de infeção pelo vírus do sarampo. [4] (adaptado da Direção-Geral da Saúde - Programa Nacional de Eliminação do Sarampo – Divulgação 2013)

2. Sarampo: Infecção Viral

2.1 Enquadramento Histórico

Uma das primeiras referências ao sarampo como doença foi feita no século 9 por um médico árabe que identificou as diferenças entre o sarampo e a varíola. ^[5,6]

Em 1757, Francis Casa, médico escocês, demonstrou que o sarampo tinha sido provocado por um agente infeccioso presente no sangue dos doentes. ^[5,6]

Em 1954, o vírus que causa o sarampo foi isolado num laboratório em Boston, Massachusetts, por John F. Enders e Thomas C. Peebles. Este isolado foi obtido a partir dos fluidos orais e exsudado da orofaringe de um menino de 13 anos chamado David Edmonston, tendo esta estirpe sido designada por Edmonston. Foram realizadas culturas em células de rim humano, células amnióticas e subsequentemente em ovos de galinha fertilizados de forma a obter estirpes atenuadas de vírus do sarampo. ^[5,6]

Por exemplo, a estirpe “Schwarz”, que é produzida e utilizada para vacinas na Europa e no Brasil, foi obtida em 1962 por subculturas sucessivas da estirpe Edmonston em fibroblastos de embriões de galinhas.

A vacina contra o sarampo surgiu pela primeira vez nos Estados Unidos, em 1963.

Em 1968, começaram a ser executadas mais culturas em ovos embrionados de galinha o que originou uma estirpe mais atenuada, a estirpe MORATEN (MORE ATtenuated ENders), sendo a única a ser utilizada, até hoje, nos Estados Unidos.

2.2 Situação Epidemiológica atual

No ano de 1998 a OMS (Organização Mundial da Saúde) estabeleceu o ano de 2007 como meta para eliminação do sarampo, tendo esta meta sido alterada, em 2005, para o ano de 2010. Em 2010, os países da Região Europeia da OMS estabeleceram o ano de 2015 como nova meta para eliminação do sarampo e da rubéola. ^[7]

Apesar de terem sido implementadas várias estratégias pela Região Europeia da OMS, nos últimos anos houve um agravamento da situação do sarampo, ocorrendo surtos em quase todos os 29 países europeus sob vigilância. A maioria dos casos ocorreu em pessoas não vacinadas. ^[7]

Atualmente, o sarampo é endémico em diversos países africanos (ex.: Angola) e alguns países asiáticos. ^[7]

2.3 Transmissão do vírus

A transmissão do vírus do sarampo ocorre pessoa-pessoa, através de gotículas, por via aérea (aerossóis) e/ou por contacto direto com secreções nasais ou faríngeas de pessoas infetadas.^[9]

Gotículas infecciosas de secreções respiratórias conseguem permanecer no ar por várias horas não sendo por isso necessário o contacto direto pessoa-pessoa para que ocorra transmissão do vírus, podendo este ser contraído em áreas de grande aglomeração populacional, como por exemplo escolas, hospitais, entre outros.^[4, 10]

O pico de incidência do sarampo em regiões temperadas ocorre no final do inverno e no início da primavera. Contudo, em algumas regiões os casos de sarampo ocorrem durante todo o ano sem sazonalidade específica.^[11]

2.4 Etapas clínicas da infeção pelo vírus do sarampo: Período de incubação, Período prodrómico, Período de estado ou exantemático e Recuperação

O período de incubação do vírus inicia-se após a entrada do vírus através da mucosa respiratória ou conjuntiva, sendo em média de 13 dias, podendo no entanto variar entre 6 a 19 dias.^[9]

O vírus replica-se nas células epiteliais respiratórias, dissemina-se para os tecidos linfáticos locais e posteriormente para células do sistema reticuloendotelial, através da corrente sanguínea.

Por norma, durante o período de incubação os indivíduos infetados são assintomáticos, embora já tenham sido relatados casos nos quais os indivíduos apresentavam sintomas respiratórios transitórios ou febre.^[11, 15]

O contágio ocorre 5 dias antes do aparecimento de exantema a 4 dias depois. A maior probabilidade de contágio ocorre durante a fase prodrómica tardia quando o doente está febril e tem sintomas respiratórios. Os doentes com panencefalite esclerosante subaguda (PEES), doença provocada por infeção persistente pelo vírus do sarampo, não são contagiosos.^[13]

A virémia causa uma vasculite generalizada havendo envolvimento de muitos órgãos e sistemas. Isto parece explicar a variedade de manifestações clínicas e complicações que podem ocorrer com a infeção por sarampo.^[19]

Alguns dias após a primeira virémia ocorre a segunda virémia, que coincide com o aparecimento de sintomas característico do período prodrômico ou catarral.

O período prodrômico ou catarral é caracterizado pelo surgimento de sintomas que incluem, normalmente, febre, mal-estar, anorexia, seguido por conjuntivite, coriza e tosse ^[15] (Figura 4). Alguns doentes desenvolvem sinal de Koplik, sinal patognomónico, na mucosa oral. ^[19] (Figura 4)

As manchas de Koplik, descritas normalmente como grãos de sal circundados por halo avermelhado, são lesões brancas habitualmente pequenas que desaparecem 24-48 horas após o aparecimento do exantema. A duração do período prodrômico é geralmente dois a três dias, mas em algumas situações pode persistir por oito dias. ^[14,19]

O período de estado ou exantemático ocorre normalmente 12 a 24 horas após o sinal de Koplik. ^[19] O exantema é máculo-papular confluyente, sendo o seu aparecimento céfalo-caudal, e é devido a infeção de células endoteliais capilares cutâneas e formação de complexos imunes (Figura 4). Esta progressão é característica do sarampo mas não é um sinal patognomónico. Ao período exantemático está também associada a ocorrência de febre alta; prostração; tosse rouca e persistente; congestão nasal; conjuntivite e fotofobia. ^[19]

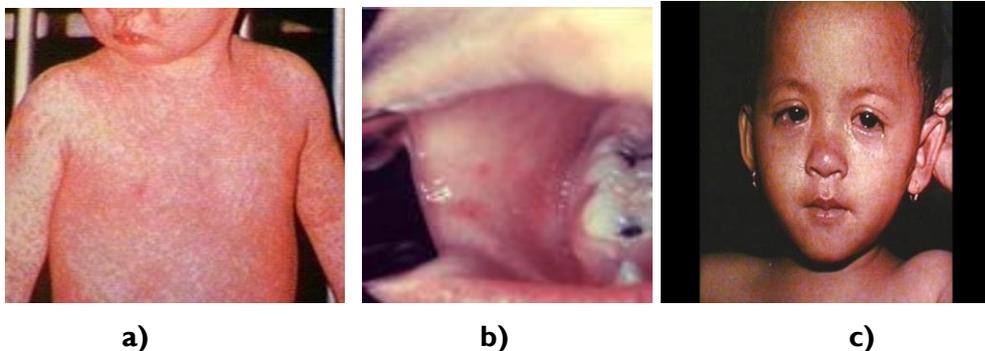


Figura 4. Imagens relacionadas com a infeção pelo vírus do sarampo. **a)** Criança com exantema, **b)** sinais de Koplik na cavidade oral, **c)** criança com conjuntivite. ^[20] (adaptado do Centers for Disease Control and Prevention)

2.5 Diagnóstico da Infecção pelo Vírus do Sarampo

O diagnóstico diferencial do sarampo depende da etapa clínica da infecção.

Durante a fase prodrômica o sarampo pode ser confundido com uma vulgar constipação, exceto quando há febre alta persistente que é típica da infecção pelo vírus do sarampo. ^[12]

Após aparecimento do exantema, as infecções a considerar incluem pneumonia (*mycoplasma*), infecção por HHV-6, mononucleose infecciosa, rubéola, etc. O sarampo pode ser distinguido de outras patologias pelo aparecimento progressivo de exantema, e subsequente cor “avermelhada”, história clínica e outros achados físicos como, principalmente, coriza e conjuntivite. ^[13,14]

O diagnóstico laboratorial inclui, normalmente, serologia, PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e isolamento viral. É necessário se possível realizar a colheita conjunta dos seguintes produtos biológicos, tendo em conta o tempo após o início do exantema: fluidos orais e/ou exsudado da orofaringe, urina e soro se tiverem decorridas 3 semanas ou menos após início do exantema; e soro, se tiverem passado 3 semanas ou mais. ^[15]

Os fluidos orais e o exsudado da orofaringe, para deteção de ácido nucleico e/ou isolamento viral, são colhidos utilizando uma zaragatoa, com meio de transporte viral (meio líquido ou meio em gel); a urina (3 a 5 ml), para deteção de ácido nucleico e/ou isolamento viral é colhida de acordo com os procedimentos para a colheita de urina assética; a deteção de anticorpos IgG e IgM pode ser feita no sangue que foi colhido para um tubo sem anticoagulante ou então são detetados no soro. ^[7]

Após a colheita os tubos têm que ser devidamente vedados, desinfetados exteriormente com hipoclorito a 0.5% e devem ser mantidos refrigerados. ^[7]

O isolamento viral é determinante para a caracterização genotípica da estirpe que permite identificar a origem do vírus. ^[7]

No caso de indivíduos imunodeprimidos (ex.: indivíduos com SIDA, linfomas, etc.), o diagnóstico realizado por serologia não é muito útil dado que estes indivíduos têm deficiente síntese de anticorpos.

A confirmação de um caso de sarampo é feita com base em critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Os critérios clínicos considerados são: febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e exantema máculo-papular e, pelo menos, tosse ou rinite ou conjuntivite. Os critérios laboratoriais que têm que ser observados são pelo menos um dos quatro critérios seguintes: isolamento do vírus num produto biológico; deteção do ácido nucleico do vírus num produto biológico; deteção, no soro ou na saliva, de anticorpos IgM específicos, característicos da infecção aguda; deteção de

seroconversão num par de soros (agudo e convalescente). Os critérios epidemiológicos relacionam-se com a existência de uma ligação epidemiológica a um caso confirmado. [7]

Um caso de sarampo é considerado possível se preencher os critérios clínicos; é provável se preencher critérios clínicos e epidemiológicos e é um caso confirmado se cumprir os critérios clínicos e laboratoriais. [7]

A confirmação laboratorial tem de ser sempre realizada no laboratório de referência para o sarampo, no INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa), onde são realizadas técnicas laboratoriais indiretas (pesquisa de anticorpos) e diretas (deteção de ácidos nucleicos, isolamento e tipificação viral). [7,18]

2.6 Complicações

O risco de complicações associadas ao sarampo é mais elevado em países subdesenvolvidos, variando a percentagem de casos fatais entre 4-10%. [21]

A maioria das mortes ocorre devido a complicações respiratórias e/ou encefalite.

O vírus do sarampo induz imunossupressão facilitando o aparecimento de sobreinfecções.

Indivíduos imunodeprimidos, mulheres grávidas, crianças com menos de dois anos de idade e indivíduos com deficiência de vitamina A e/ou subnutridos, são grupos de risco para a ocorrência de complicações. [13, 22-24]

Persistência de febre por mais de três dias, após o aparecimento do exantema, é sinal de alerta.

As complicações podem envolver diversos sistemas de órgãos, como: sistema respiratório [14] (ex.: otite média aguda, que é frequente e ocorre por norma na segunda semana da doença, mas pode coincidir com o exantema; pneumonia, que pode ser muito grave principalmente se ocorrer em indivíduos subnutridos e nos extremos de idades); neurológico [13] (ex. encefalite, que é uma complicação rara (1:1000) mas está associada a elevada morbidade e mortalidade; panencefalite esclerosante subaguda (PEES) [25,26], é uma doença progressiva do sistema nervoso central que surge, por norma, sete a dez anos após a infeção natural pelo vírus do sarampo, e que se caracteriza por surgirem, inicialmente, alterações intelectuais e comportamentais e posteriormente alterações motoras, convulsões, coma e morte.

A ocorrência de infeção pelo vírus do sarampo em mulheres grávidas pode estar associada a um aumento das taxas de aborto espontâneo, parto prematuro e baixo peso dos bebés à nascença. [27-29]

2.7 Tratamento

Não existe nenhum tratamento antiviral específico contra o vírus do sarampo. [8]

Para que se possa prevenir a ocorrência de complicações graves do sarampo é necessário ter uma alimentação equilibrada e adequada hidratação. Nos casos em que os indivíduos desenvolvam complicações como pneumonia e/o otites, por exemplo, devem ser prescritos antibióticos. [8]

Todas as crianças de países em vias de desenvolvimento a quem seja diagnosticado sarampo, devem receber duas doses de suplementos de vitamina A, com um intervalo de 24 horas entre ambas. Este tratamento é eficaz para repor os níveis de vitamina A, que durante a infeção pelo vírus do sarampo costumam ser baixos, mesmo em crianças bem nutridas, e ajuda a prevenir lesões a nível ocular, incluindo cegueira. [8]

3. Controlo do Sarampo em Portugal

Entre 1973-1977 decorreu em Portugal a primeira campanha de vacinação contra o sarampo, e a vacina começou a fazer parte do PNV (Plano Nacional de Vacinação) em 1974. [7]

Em 1987 a vacina começou a ser administrada numa única dose aos 15 meses de idade. [7]

No ano de 1987-89, apesar de já existir a vacina, ocorreu uma epidemia com cerca de 12.000 casos e 30 mortos notificados, dado que a cobertura vacinal era baixa.

Em 1990 foi introduzida uma segunda dose da vacina VASPR (Vacina contra Sarampo-Parotidite epidémica-Rubéola) aos 11-13 anos de idade, com o intuito de se conseguirem boas coberturas vacinais. [15]

Ainda assim, como as coberturas vacinais não foram homogéneas, existiam indivíduos suscetíveis e entre o ano 1993-1994 ocorreu nova epidemia, com cerca de 3.000 casos. [15]

Para evitar a ocorrência de nova epidemia, em 1998, houve implementação de uma estratégia complementar de vacinação, a qual envolveu a vacinação de cerca de 400.000 indivíduos suscetíveis. [15]

No ano de 2000 a segunda dose da vacina VASPR foi antecipada para os 5-6 anos de idade.

Com base nestas medidas tem sido possível ter um controlo sustentado do sarampo em Portugal, decorrente de coberturas vacinais de cerca de 95% (para a primeira dose da vacina desde pelo menos 1990 e para a segunda dose desde 2006). Contudo, este valor não é

uniforme em todas as regiões e locais, o que faz com que o risco da existência de bolsas de população suscetível aumente. ^[15]

O PNV 2012 contempla que a primeira dose da vacina VASPR seja dada não aos 15 meses de idade mas aos 12 meses. Esta antecipação da idade para administração da primeira dose tem como objetivo obter-se mais precocemente imunidade individual e de grupo. ^[15]

4. Prevenção

4.1 Vacinação

O sarampo é uma doença viral que pode ser grave e provocar diversas complicações, mas esta doença pode ser prevenida recorrendo a vacinação. ^[30]

Com a vacinação pretende-se diminuir o número de indivíduos suscetíveis à infeção pelo vírus do sarampo na população em geral e evitar/reduzir bolsas de população suscetível com o intuito de impedir a circulação do vírus. ^[7]

Estudos serológicos indicam que a vacina induz imunidade de longa duração na maioria das pessoas. ^[31] Aproximadamente 95% das pessoas vacinadas e que foram examinadas 11 anos depois da administração da primeira dose da vacina e, 15 anos após a segunda dose, ainda possuem no soro anticorpos contra o sarampo. ^[30]

4.1.1 Vacinação de crianças, adolescentes e adultos

A vacinação é realizada de acordo com a idade e respeitando o seguinte plano:

População alvo / idade		Vacinação contra o sarampo (número de doses)
<18 Anos (PNV)		2 Doses (1ª dose aos 12 meses e 2ª dose aos 5-6 anos *) (PNV 2012)
≥ 18anos	Nascidos ≥ 1970	1 Dose (se não tiver história credível de sarampo)
	Nascidos < 1970	0 Doses

Tabela I. Vacinação de acordo com a idade. ^[7] (Adaptado do Programa Nacional de Eliminação do Sarampo 2012, Direção Geral de Saúde)

* Até aos 18 anos de idade recomenda-se sempre a administração de uma segunda dose, independentemente da idade de administração da primeira dose (desde que tenha sido administrada ≥ 12 meses de idade), com o intuito de aumentar a eficácia da vacinação, ultrapassando eventuais falências vacinais que possam ter ocorrido com a primeira dose.

Os grupos de risco para infeção pelo vírus do sarampo são: crianças que ainda não foram vacinadas; indivíduos que nunca foram vacinados (por razões religiosas ou filosóficas); indivíduos que não receberam a segunda dose da vacina e indivíduos nos quais a vacina não induziu uma resposta imunitária protetora. [32]

Crianças nascidas de mães vacinadas contra o sarampo têm concentrações de anticorpos maternos mais baixas e perdem proteção mais cedo do que crianças de mães que não foram vacinadas contra o sarampo mas que tiveram infeção natural. [32] Isto ocorre porque a proteção passiva de anticorpos induzida pela vacina diminui mais cedo do que a proteção passiva obtida após infeção natural materna. [33-35] Como resultado, os surtos de sarampo em países com elevada cobertura vacinal demonstraram um aumento da taxa de prevalência da incidência do sarampo para crianças com menos de 12 meses de idade.

4.1.2 Vacinação de Profissionais de Saúde

O sarampo encontra-se eliminado em Portugal pelo menos desde 2004, e já desde 1997 que ocorrem apenas casos esporádicos da doença o que pode originar atrasos no diagnóstico de casos importados. Os profissionais de saúde estando mais expostos ao vírus devido ao contacto com casos importados, têm maior probabilidade de serem infetados e ocorrer eventual disseminação do vírus. [7]

A vacinação, neste caso, e de acordo com o PNV 2012, é realizada da seguinte forma:

Estado Vacinal	Vacinação de profissionais de saúde (nº doses a administrar)
0 Doses	2 Doses ^a (intervalo mínimo de 4 semanas entre as duas)
1 Dose	1 Dose ^a (intervalo mínimo de 4 semanas em relação à dose anterior)
2 Doses	0 Doses

^a Se não tiver história credível de sarampo

Tabela 2. Vacinação de profissionais de saúde contra o sarampo (VASPR) em função do estado vacinal. [7] (adaptado do Programa de Eliminação do Sarampo 2012, Direção Geral de Saúde)

4.1.3 Vacinação de Viajantes

Com o intuito de minimizar a ocorrência de casos de sarampo importados, as pessoas que viajem para países onde ocorrem surtos de sarampo, devem estar devidamente vacinadas de acordo com a seguinte tabela:

Idade/ano de nascimento	Vacinação de viajantes (nº recomendado de doses)
≥ 6 meses e <12 meses	1 Dose ^a (considerada dose “zero”, devendo ser administrada a VASPR 1 aos 12 meses, respeitando o intervalo mínimo de 4 semanas entre doses)
≥ 12 meses e <18 Anos	2 Doses ^a (antecipar a VASPR2, se necessário e possível, cumprindo o intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses)
≥ 18 Anos	Se não vacinado: 1 Dose ^a Se vacinado com 1 dose há mais de 4 semanas: 2ª Dose

^a Se não tiver história credível de sarampo

Tabela 3. Vacinação contra o sarampo de viajantes para a Europa, África ou Ásia, de acordo com a idade. ^[7] (adaptado do Programa de Eliminação do Sarampo, Direção Geral de Saúde)

4.1.4 Vacinação Pós-Exposição

A vacinação de pessoas não protegidas e que contactem com o vírus do sarampo é sempre urgente e tem três objetivos: proteção individual (se administrada nas 72 horas após início da exposição); interrupção de cadeias de transmissão (vacinação “em anel” – “ring vaccination”); aproveitar oportunidades de vacinação para diminuir o número de indivíduos suscetíveis na sociedade. ^[7]

5. Vacina (VASPR)

5.1 Tipo de vacina e Indicações Terapêuticas

Em Portugal, a vacina que é administrada para prevenção do sarampo designa-se VASPR. É uma vacina combinada trivalente contendo vírus vivos atenuados do sarampo, da parotidite epidémica e da rubéola, e é administrada por via subcutânea. ^[7]

5.2 Contraindicações

A administração da vacina está contraindicada nas seguintes situações: ocorrência de reação anafilática a uma dose anterior da vacina, à neomicina, à gelatina ou a outros componentes da vacina; na gravidez; tuberculose ativa; trombocitopenia na sequência de uma dose anterior da vacina; imunodepressão grave, congénita (alterações dos linfócitos B, imunidade humoral comprometida) ou adquirida (infecção por HIV); se o indivíduo estiver a fazer terapêutica imunossupressora. Nestes casos, pode estar indicada a imunização passiva. [7]

É de salientar que ao contrário do que por vezes se possa pensar, uma história de reação anafilática ao ovo não implica uma reação anafilática à vacina produzida em culturas celulares de embrião de galinha, como é o caso da vacina VASPR. Nestes casos, apesar de uma reação anafilática ser improvável, recomenda-se que a vacina seja administrada em meio hospitalar. [7]

5.3 Limitações da Vacina Atual e Vacinas da Nova Geração

Embora a vacina VASPR seja considerada eficaz, ela apresenta algumas limitações. De acordo com dados epidemiológicos verificaram-se casos em que a vacina não induziu resposta imunitária protetora e/ou essa resposta não é mantida ao longo do tempo, apesar de terem sido administradas as duas doses da vacina. [36] Isto pode ter como consequência a acumulação de bolsas suscetíveis de população, originando surtos quando ocorre a exposição ao vírus. [36]

Alguns estudos realizados revelam também que existe variabilidade interindividual na resposta imunitária à vacina, tanto a nível da imunidade humoral como da imunidade mediada por células.

Deste modo, vários investigadores afirmam ser necessário desenvolver novas vacinas contra o sarampo, que permitam ultrapassar as limitações verificadas com a vacina atual, e assim ser possível a erradicação do sarampo. [37-41]

Até então, a vacina contra o sarampo tem sido desenvolvida com base no paradigma “*isolate* → *inactivate/attenuate* → *Inject*”. Investigadores sugerem que a vacina de nova geração seja baseada num paradigma “*vaccinomics*” de “*Discover* → *Replicate* → *Validate* → *Apply*”. Assim, consideram o desenvolvimento de uma vacina baseada no genoma. [42-51]

6. Vírus do Sarampo no Tratamento Oncológico

A viroterapia antitumoral baseia-se na utilização de vírus que têm a capacidade de se replicar, infetar e matar, preferencialmente, células tumorais sem danificar células saudáveis.^[52]

O vírus do sarampo é um dos vírus que está a ser testado em ensaios clínicos para o tratamento de diversos tipos de tumores (ex.: glioblastoma multiforme, mieloma múltiplo e cancro do ovário).^[52]

Na década de setenta surgiu a primeira evidência da atividade oncolítica do vírus do sarampo quando foram relatados casos de remissões espontâneas de leucemias, linfoma de Burkitt e linfoma de Hodgkin após infeção pela estirpe “selvagem” do vírus do sarampo.^[53]

O primeiro estudo clínico onde se utilizou uma estirpe atenuada do vírus do sarampo no tratamento do cancro foi um ensaio clínico onde se usou a estirpe Edmonston-Zagreb. Participaram neste ensaio clínico cinco doentes com linfoma cutâneo das células T, no estadio IIb. Estes doentes foram submetidos a um ou dois ciclos de tratamento viral, no qual cada ciclo consistia em duas injeções intratumorais nos dias 4 e 17. Foram administradas injeções subcutâneas de Interferão-alfa (INF- α), 72 e 24 h antes de cada uma das duas injeções MV-EZ (Measles Vírus-Edmonston Zagreb).^[1,52] O tratamento resultou na regressão completa de um tumor num doente após o primeiro ciclo de tratamento, e uma segunda lesão regrediu no ciclo seguinte de tratamento. Três dos tumores tratados apresentaram regressão parcial, apenas um não demonstrou resposta. O tratamento foi bem tolerado, observando-se apenas uma irritação local ligeira.^[1,52]

Mais recentemente foram também publicados resultados de um ensaio clínico de fase I no qual participaram vinte e um doentes com cancro de ovário resistente à quimioterapia. Os doentes foram submetidos a injeções com vírus atenuados do sarampo, via intraperitoneal e em cinco doentes foram observadas melhorias nos marcadores tumorais séricos.^[52]

Os vírus atenuados do sarampo utilizam preferencialmente o recetor CD46 para entrar nas células. Esta molécula é frequentemente “sobrexpressa” nas células tumorais para que estas consigam escapar à lise pelo sistema complemento, o que permite que o vírus entre facilmente nas células tumorais.^[53]

O vírus mata as células tumorais, causando um efeito citopático característico, com fusão celular e conseqüente formação de células gigantes multinucleadas, os sincícios. A fusão é induzida por alterações da conformação da proteína F. A formação destes agregados celulares pode aumentar significativamente o efeito antitumoral do vírus uma vez que, por

cada célula infetada, 50-100 células vizinhas podem fundir-se e forma sincícios, seguido de morte celular por apoptose. ^[53]

Vários estudos realizados mostraram que a associação do vírus do sarampo com tratamento de quimioterapia e radioterapia tem efeitos tumorais sinérgicos. ^[1]

A utilização de vetores virais oncolíticos na terapêutica do cancro pode aumentar as preocupações relativas à segurança. Em relação ao sarampo, embora a estirpe “selvagem” do vírus possa causar uma doença potencialmente grave, as estirpes atenuadas de Edmonston têm um excelente histórico de segurança. A hipótese de que estirpes atenuadas de Edmonston oncolíticas, incluindo linhagens recombinantes que não se encontram normalmente na natureza, iriam disseminar-se na população também é muito improvável, pois a maioria das pessoas que vivem em países desenvolvidos são imunes ao sarampo, quer devido a infeção natural ou vacinação anterior. ^[52]

Um dos grandes desafios na viroterapia oncolítica relaciona-se com a implementação de métodos não-invasivos para monitorizar a replicação, disseminação e eliminação do vírus *in vivo*, bem como determinar o perfil de expressão de genes virais e cinética ao longo do tempo. Tais dados podem ser fundamentais para determinar os intervalos de tempo ideais entre os ciclos de tratamento e a dose adequada a administrar, permitindo estabelecer protocolos de tratamento individualizado. ^[54]

Outro desafio tem a ver com a melhoria da seletividade antitumoral, para que o vírus infete e mate especificamente células tumorais. ^[1]

A maioria dos doentes com cancro que são candidatos à terapêutica baseada no vírus do sarampo é imune ao vírus devido a infeção natural ou vacinação anterior. ^[1] Assim, a eficácia oncolítica do vírus pode ser diminuída ou até mesmo eliminada, devido à neutralização pelos anticorpos existentes. Para ultrapassar este problema da resposta imune preexistente estão a ser estudadas várias estratégias para que o vírus escape à neutralização pelos anticorpos, como por exemplo: incorporar o vírus dentro de células como monócitos ou células endoteliais que têm a capacidade de se fundir com as células tumorais ^[1]; associar o tratamento viral a uma terapêutica imunossupressora ^[1]; trocar a glicoproteína H do envelope do vírus “original” por uma glicoproteína do paramixovírus de um cão com cinomose ^[1], e mais recentemente surgiu um estudo em que foi avaliada a possibilidade de trocar as glicoproteínas do envelope, a hemaglutinina (H) e a proteína de fusão (F), pelas proteínas do paramixovírus de um Tupaia. ^[54]

7. Conclusão

O sarampo é uma doença muito contagiosa e ocorre a nível mundial.

Apesar de já ter sido erradicado em alguns países como nos Estados Unidos, o sarampo ainda é uma doença endémica em vários países pelo que é necessário implementar medidas preventivas, como uma elevada cobertura vacinal, para evitar que haja disseminação de vírus, ou seja, evitar que haja importação de casos que permitam que o vírus volte a circular em países nos quais já está eliminado.

A vacina contra o sarampo apesar de ser considerada eficaz e segura tem revelado algumas limitações uma vez que se tem verificado que mesmo em países desenvolvidos e com elevada cobertura vacinal ocorrem surtos. Deste modo, investigadores sugerem que o ideal provavelmente será uma vacina nova, baseada no genoma. A vacina de nova geração continua em fase de estudo.

De acordo com estudos realizados o vírus do sarampo parece revelar-se promissor para o tratamento de vários tipos de cancro.

Referências Bibliográficas

1. TOUCHEFEU, Y., SCHICK, U., et al – Le virus de la rougeole – Un future traitement en cancérologie? *Medicine/sciences* n°4, vol. 28, avril 2012 DOI: 10.1051/medsci/2012284016
2. GRIFFIN, D., LIN, W., et al. – Measles virus, immune control and persistence. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 May; 36(3): 649-662. Doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x.
3. DIANE, E., WEN-HSUAN, LIN., et al. – Measles Virus, immune control and persistence. W.Harry Feinstone Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. 2012 May.
4. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde - Programa Nacional de Eliminação do Sarampo – Divulgação 2013. Lisboa: DGS, 2013.
5. ENDERS, J.F., PEEBLES, T.C. – Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1954, 86, 277286.
6. BANKAMP, B., TAKEDA, M., et al. – Genetic characterization of measles vaccine strains. *J. Infect. Dis.* 2011, 204, S533-S548.
7. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde – Programa Nacional de Eliminação do Sarampo 2012. Lisboa: DGS, 2012. 26.
8. Página Oficial World Health Organization – [acedido a 2 de Abril de 2014]. Disponível em <http://who.int/>
9. SIMPSON RE. – Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox, and mumps). *Lancet* 1952; 2:549.
10. RICHARDSON, M., ELLIMAN, D., et al. – Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:380.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: Multiple cases of measles after exposure during air travel-Australia and New Zealand, January 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:851.
12. DARMSTADT, GL., LANE, A., – Disorders of the mucous membranes. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed, WB Saunders, Philadelphia 1996. P. 1888.
13. CHERRY, JD. – Measles vírus. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, et al (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.2427.
14. BERNSTEIN, DI., SCHIFF, GM. – Measles. In: *Infectious Diseases*, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998. p.1296.

15. BLOCH, AB., ORENSTEIN, WA., et al. – Measles outbreak in a pediatric practice: airborne transmission in an office setting. *Pediatrics* 1985; 75:676.
16. BELLINI, WJ., HELFAND, RF. – The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in international setting. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1: S283.
17. MASON, EO. – Use of the serology laboratory. In : *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al, WB SAUNDERS, Philadelphia 2004. P. 3318.
18. Página Oficial – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge – [acedido a 21 de Abril de 2014] .
Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/portallnicio.aspx>.
19. MOSS, WJ., GRIFFIN, DE. – Measles. *Lancet* 2012; 379:153.
20. Página Oficial do Centers Disease Control and Prevention. Disponível em <http://www.cdc.com>. [acedido a 21 de Abril de 2014]
21. NANDY, R., HANDZEL, T., et al. – Case-fatality rate during a measles outbreak in eastern Niger in 2003. *Clin Infect Dis* 2006; 42:322.
22. KAPLAN, LJ., DAUM, RS., et al. – Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992; 267:1237.
23. CHRISTENSEN, PE., SCHMIDT, H., et al. – An epidemic of measles in Southern Greenland, 1951; measles in virgin soil. III. Measles and tuberculosis. *Acta Med Scand* 1953; 144:450.
24. ARYA, LS., TAANA, I., et al. – Spectrum of complications of measles in Afghanistan: a study of 784 cases. *J Trop Med Hyg*; 90:117.
25. GRIFFIN, D., BELLINI, WJ. – Measles virus. In: *Field's Virology*, Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. P.1267.
26. DYKEN, PR. – Viral diseases of the central nervous system. In: *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, Mosby, St.Louis 1994, p. 670.
27. MANNIKKAVASAGAN, G., RAMSAY, M. – The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: a review. *J Obstet Gynaecol* 2009; 572-5.
28. EBERHART-PHILLIPS, JE., FREDERICK, P., et al. – Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993; 82:797-801.
29. SIEGEL, M., FUERST, HT. – Low birth weight and maternal virus diseases. A prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. *JAMA* 1966; 197: 680-4.
30. Centers Disease Control and Prevention – *Recommendation and Reports / Vol.62 / No.4. June 14, 2013.*

31. MARKOWITZ, LE., PREBLUD, SR., et al. – Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 101:10.
32. WAAIJENBORG, S., HAHNÉ, SJ., et al. – Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. *J Infect Dis* 2013; 208:10.
33. MARKOWITZ, LE., ALBRECHT, P., et al. – Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States : impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. *Pediatrics* 1996; 97:53.
34. LEURIDAN, E., HENS N., et al. – Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ* 2010; 340:c1626.
35. CARSON, MM., SPADY, DW., et al. – Measles vaccination of infant in a well-vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:17.
36. HARALAMBIEVA, H., OVSYANNIKOVA, I., et al. – The genetic basis for interindividual immune response variation to measles vaccine: new understanding and new vaccine approaches. *Expert Rev Vaccines*. 2013 January; 12(1): 57–70. doi:10.1586/erv.12.134.
37. MOSS, WJ. – Measles control and the prospect of eradication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009; 330:173–189. [PubMed: 19203110]
38. GRIFFIN, DE., MOSS, WJ. – Can we eradicate measles? *Microbe*. 2006; 1(9):409–413.
39. DAVEY, S., Bull. WHO; 2001. – Measles eradication still a long way off.
40. MOSS, WJ., STREBEL P. – Biological feasibility of measles eradication. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl1):S47–S53. [PubMed: 21666201]
41. DE VRIES, RD., Stittelaar, KJ., et al. – Measles vaccination: new strategies and formulations. *Expert Rev Vaccines*. 2008; 7(8):1215–1223. Summarizes the new measles vaccination strategies and vaccine formulations. [PubMed: 18844595]
42. POLAND, GA., OVSYANNIKOVA, IG., et al. – Vaccinomics and a new paradigm for the development of preventive vaccines against viral infections. *OMICS*. 2011; 15(9):625–636. Summarizes the new vaccinomics approach for vaccine development. [PubMed: 21732819]
43. POLAND, GA., KENNEDY, RB., et al. OVSYANNIKOVA IG. – Vaccinomics and personalized vaccinology: is science leading us toward a new path of directed vaccine development and discovery? *PLoS. Pathog*. 2011; 7(12):e1002344. [PubMed: 22241978]
44. OBERG, AL., KENNEDY, RB., et al. – Systems biology approaches to new vaccine development. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23(3):436-443. [PubMed: 21570272]

45. HARALAMBIEVA, IH., POLAND, GA. – Vaccinomics, predictive vaccinology and the future of vaccine development. *Future Microbiol.* 2010; 5(12):1757–1760. [PubMed: 21155658]
46. POLAND, GA., OBERG AL. – Vaccinomics and bioinformatics: accelerants for the next golden age of vaccinology. *Vaccine.* 2010; 28(20):3509–3510. [PubMed: 20394850]
47. POLAND, GA., OVSYANNIKOVA, IG., et al. – Application of pharmacogenomics to vaccines. *Pharmacogenomics.* 2009; 10(5):837-852. [PubMed: 19450131]
48. POLAND, GA., OVSYANNIKOVA, IG., et al. – Heterogeneity in vaccine immune response: the role of immunogenetics and the emerging field of vaccinomics. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(6):653–664. [PubMed: 17971814]
49. SEIB KL, DOUGAN, G., et al. – The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genet.* 2009; 5(10):e1000612. [PubMed: 19855822]
50. SIRSKYJ, D., DIAZ-MITOMA, F., et al. – Innovative bioinformatic approaches for developing peptide-based vaccines against hypervariable viruses. *Immunol Cell Biol.* 2011; 89(1):81–89. [PubMed: 20458336]
51. RINAUDO, CD., Telford JL., et al. Vaccinology in the genome era. *J Clin Invest.* 2009; 119(9):2515–2525. [PubMed: 19729849]
52. MSAOUEL, P., IANKOV, I.D., et al. – Attenuated oncolytic Measles Virus strains as cancer therapeutics”. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 July 1; 13(9); 1732-1741.
53. GALANIS, E. – Therapeutic Potential of Oncolytic Measles Virus: Promises and Challenges. Volume 88 number 5 | november 2010 |
54. HUDACEK, A., NAVARATNARAJAH, C., et al. – Development of measles virus-based shield oncolytic vectors: suitability of other paramyxovirus glycoproteins. *Cancer Gene Ther.* 2013 February; 20(2); 109-116, doi:10.1038/cgt.2012.92.