

## Falência vacinal secundária contra o sarampo: casos identificados em 2024

### Secondary vaccine failure to measles: cases identified in 2024

Raquel Neves, Carlos Ribeiro, Paula Palminha

paula.palminha@insa.min-saude.pt

Laboratório Nacional de Referência para as Doenças Evitáveis por Vacinação. Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

#### \_Resumo

Portugal alcançou o estatuto de eliminação do sarampo em 2015, no entanto, continuam a ocorrer surtos esporádicos, incluindo casos em indivíduos previamente vacinados. O teste de avididade das IgG avalia a força de ligação das imunoglobulinas ao seu antígeno específico, a qual aumenta ao longo da resposta imunitária, permitindo assim distinguir infeções primárias de respostas imunes pré-existentes.

Este estudo teve como objetivo identificar casos de falência vacinal secundária contra o sarampo que ocorreram em 2024 utilizando o teste de avididade das IgG. Em 2024 foram confirmados 35 casos de sarampo em pacientes com idades entre 1 e 61 anos. A avididade de IgG foi avaliada em 17 casos (48,6%): 14 vacinados com duas doses de VASPR e 3 com estado vacinal desconhecido. Todos os soros, exceto um, foram colhidos durante a primeira semana após o início do exantema e utilizados reagentes comerciais com ureia como agente desnaturante.

O RNA do vírus do sarampo foi detetado em todos os 16 casos. A IgM foi positiva em 6 pacientes: 5 vacinados e 1 com vacinação desconhecida. IgG de baixa avididade (IA < 40%) ocorreu apenas no paciente com vacinação desconhecida e IgM positiva, indicando infeção primária. Os outros 2 pacientes com vacinação não documentada apresentaram IgG de alta avididade e IgM negativa sugerindo falência vacinal secundária ou reinfeção. Todos os 14 vacinados apresentaram IgG de alta avididade (IA > 60%), sendo 5 também positivos para a IgM.

O estudo identificou uma infeção primária e dois casos de falência vacinal secundária ou reinfeção em indivíduos com status desconhecido. Todos os casos em vacinados ocorreram em adultos, mais de 10 anos após a segunda dose da VASPR, sendo compatíveis com uma falência vacinal secundária e representando 40% dos casos de 2024. Isso reflete o contexto pós-eliminação em Portugal, onde a baixa exposição ao vírus selvagem reduz o reforço natural da imunidade, permitindo sintomas moderados e replicação viral apesar da vacinação prévia.

#### \_Abstract

Portugal achieved measles elimination status in 2015; however, sporadic outbreaks continue to occur, including in vaccinated individuals. The IgG avidity test assesses the net force by which antibodies bind specific antigen, which increases over the course of the immune response, allowing differentiation between primary infections and pre-existing immune responses.

This study aimed to identify cases of secondary measles vaccine failure that occurred in 2024 using the IgG avidity test. In 2024, 35 measles cases were confirmed in patients aged 1–61 years. IgG avidity was assessed in 17 cases (48.6%): 14 fully vaccinated with two MMR doses and 3 with

unknown vaccination status. All sera, except one, were collected during the first week after the onset of the rash and analysed using commercial reagents with urea as a denaturing agent.

Measles RNA was detected in all 16 cases. IgM was positive in 5 patients: 5 vaccinated and 1 with unknown status. Low-avidity IgG (AI < 40%) was observed only in the patient with unknown vaccination and positive IgM, indicating a primary infection. The other 2 patients with undocumented status showed high-avidity IgG and negative IgM, suggesting secondary failure or reinfection. All 14 vaccinated cases had high-avidity IgG (AI > 60%), with 5 also positive for IgM.

The study identified one primary infection and two cases of secondary vaccine failure or reinfection among individuals with unknown status. All vaccinated cases occurred in adults, more than 10 years after MMR second dose which is consistent with a secondary vaccine failure, representing 40% of 2024 cases, reflecting Portugal's post-elimination context, where limited exposure to wild virus reduces natural immune boosting, allowing moderate symptoms and viral replication despite prior vaccination.

#### \_Introdução

O sarampo é uma doença grave e altamente contagiosa, causada por um vírus da família *Paramyxoviridae* <sup>(1)</sup>. A transmissão ocorre predominantemente por via aérea <sup>(1)</sup>. A infeção é adquirida através do trato respiratório superior ou da conjuntiva e, após um período de incubação de cerca de 10 a 11 dias, o doente desenvolve sintomas prodrómicos, como febre, mal-estar, corrimento nasal, conjuntivite e tosse. As manchas de Koplik, patognomónicas do sarampo, surgem na mucosa bucal e na face interna dos lábios. A erupção maculopapular generalizada manifesta-se aproximadamente quatro dias após o início dos sintomas <sup>(1)</sup>.

Em Portugal, a vacina contra o sarampo foi incluída no Programa Nacional de Vacinação em 1974 e, em 1987, passou a integrar a vacina tríplice VASPR, administrada aos 15 meses <sup>(2)</sup>. Em 1990, foram introduzidas duas doses da VASPR, aos

artigos breves\_ n. 5

15 meses e aos 11–13 anos (3); a segunda dose foi antecipada para os 5–6 anos em 2001 (4) e a primeira dose, para os 12 meses em 2012 (5). Desde 2004, as elevadas e consistentes coberturas vacinais da VASPR (>95%) levaram a uma acentuada redução do número de casos de sarampo (6) e, em 2015, após 12 anos sem transmissão endémica do vírus, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou o sarampo eliminado em Portugal (7), estatuto que se mantém até à atualidade (8,9). No entanto, entre 2016 e 2024 registaram-se casos isolados e surtos esporádicos, totalizando 247 casos confirmados, dos quais cerca de 40% ocorreram em indivíduos vacinados contra o sarampo (10-13).

O teste de avidéz das imunoglobulinas G (IgG) baseia-se no princípio de que a afinidade destas moléculas para o seu antígeno específico aumenta progressivamente ao longo do tempo, à medida que a resposta imunológica se desenvolve e consolida. Assim, este teste permite avaliar a força de ligação (avidéz) dos anticorpos IgG ao seu antígeno específico, possibilitando distinguir se as IgG circulantes resultam de uma infeção primária ou de uma resposta imunitária de memória (14). A aplicação deste método em indivíduos vacinados que desenvolvem sarampo permite identificar falhas vacinais primárias ou secundárias, uma vez que indivíduos vacinados que nunca responderam à vacina apresentam IgG de baixa avidéz, enquanto aqueles que produziram anticorpos possuem IgG de alta avidéz (15).

## \_Objetivo

Este estudo teve como objetivo a identificação de falências vacinais secundárias através da determinação da avidéz das IgG específicas para o vírus do sarampo nos indivíduos vacinados ou com estado vacinal desconhecido que desenvolveram sarampo em 2024.

## \_Materiais e métodos

### População em estudo

Em 2024, foram confirmados 35 casos de sarampo, em indivíduos com idades entre 1 e 61 anos. Dezoito casos (51,4%) ocorreram em indivíduos não vacinados, 14 (40,0%) em indi-

víduos com vacinação completa e três (8,6%) em indivíduos com estado vacinal desconhecido. O teste de avidéz das IgG foi realizado em amostras de soro de indivíduos vacinados e indivíduos com estado vacinal desconhecido, totalizando 17 casos de sarampo (48,6%). Todas as amostras biológicas, exceto uma, foram colhidas durante a primeira semana após o início do exantema.

## Métodos

A avidéz das IgG específicas para o vírus do sarampo foi determinada por ensaio imunoenzimático (EIA) realizado na plataforma Analyser I-2P, utilizando reagentes comerciais que usam a ureia como agente desnaturante e lisados virais como antígeno.

O índice de avidéz (IA), expresso em percentagem, foi calculado pela razão entre a reatividade das IgG na presença e na ausência do agente desnaturante, que remove anticorpos de baixa afinidade. A interpretação seguiu as instruções do fabricante, classificando os resultados como:

- IgG com baixa avidéz (IA < 40%): infeção recente ou resposta primária;
- IgG com avidéz intermédia (IA 40–60%): resultado inconclusivo;
- IgG com alta avidéz (IA > 60%): infeção passada ou resposta de memória.

## \_Resultados

Os 17 casos de sarampo incluídos neste estudo apresentavam idades compreendidas entre os 19 e os 54 anos, com uma idade média de 30 anos e uma mediana de 30. Todos os indivíduos tinham uma concentração de imunoglobulina G (IgG) superior a 200 mUI/mL. O RNA viral foi detetado em 16 doentes (94,1%): 13 vacinados e três com estado vacinal desconhecido. A imunoglobulina M (IgM) específica para o vírus do sarampo foi detetada em seis doentes (35,3%): cinco vacinados e um sem registo do estado vacinal (tabela 1).

Tabela 1: Distribuição do número de indivíduos estudados de acordo com os resultados laboratoriais e estado vacinal contra o sarampo, 2024.

|              | RNA viral  |      |                |     |       |       | IgM        |      |                |      |       |       |
|--------------|------------|------|----------------|-----|-------|-------|------------|------|----------------|------|-------|-------|
|              | Detectável |      | Não Detectável |     | Total |       | Detectável |      | Não Detectável |      | Total |       |
|              | n          | %    | n              | %   | n     | %     | n          | %    | n              | %    | n     | %     |
| Vacinados    | 13         | 76,5 | 1              | 5,9 | 14    | 82,4  | 5          | 29,4 | 9              | 52,9 | 14    | 82,4  |
| Desconhecido | 3          | 17,6 | 0              | 0,0 | 3     | 17,6  | 1          | 5,9  | 2              | 11,8 | 3     | 17,6  |
| Total        | 16         | 94,1 | 1              | 5,9 | 17    | 100,0 | 6          | 35,3 | 11             | 64,7 | 17    | 100,0 |

O único caso em indivíduo vacinado em que o resultado da deteção do RNA do vírus do sarampo foi negativo apresentava IgM detetável em soro colhido 15 dias após o aparecimento do exantema. Nos restantes doentes, o soro foi colhido entre o primeiro e o sétimo dia após o aparecimento do exantema, com uma média de 3 dias e uma mediana de 2 dias.

Anticorpos IgG de baixa avidéz ( $IA < 40\%$ ) foram detetados apenas no doente com estado vacinal contra o sarampo desconhecido e resultado positivo para IgM.

Os outros dois doentes sem documentação de vacinação contra o sarampo e com resultado negativo para IgM apresentavam IgG de alta avidéz ( $IA > 60\%$ ).

Em todos os 14 indivíduos vacinados com duas doses da vacina VASPR foram identificados anticorpos IgG de alta avidéz ( $IA > 60\%$ ), quatro dos quais apresentavam igualmente IgM detetáveis (tabela 2).

Tabela 2: Distribuição do número de indivíduos estudados segundo os resultados do teste de avidéz, deteção de RNA viral e IgM e estado vacinal contra o sarampo, 2024.

|                    | Vacinados |       |       |       | Desconhecido |       |       |       | Total |
|--------------------|-----------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|
|                    | RNA +     |       | RNA - |       | RNA +        |       | RNA - |       |       |
|                    | IgM +     | IgM - | IgM + | IgM - | IgM +        | IgM - | IgM + | IgM - |       |
| Alta Avidéz - IgG  | 4         | 9     | 1     | 0     | 0            | 0     | 0     | 2     | 16    |
| Baixa Avidéz - IgG | 0         | 0     | 0     | 0     | 0            | 0     | 1     | 0     | 1     |

## Discussão e conclusão

Este estudo identificou, entre os doentes com estado imunitário desconhecido, um caso de primoinfeção caracterizado por baixa avididade de IgG, positividade para IgM e RNA viral detetável. Os outros dois casos, ambos com história vacinal não documentada, RNA viral detetável e IgM negativa, possuíam IgG de elevada avididade, sugerindo uma falência vacinal secundária ou uma reinfeção.

Os 14 casos de sarampo com registo documentado de vacinação com VASPR, apresentaram IgG de alta avididade, padrão compatível com falência vacinal secundária. Quatro destes doentes possuíam também anticorpos IgM detetáveis.

Estes resultados corroboram a conclusão de que todos os indivíduos vacinados que desenvolveram sarampo o tiveram devido a falência vacinal secundária, representando 40% (14/35) do total de casos de sarampo registados em Portugal em 2024. Todos estes casos ocorreram em adultos cujo intervalo entre a administração da segunda dose da vacina VASPR e o desenvolvimento da doença ultrapassava 10 anos. Esta observação é consistente com o contexto pós-eliminação do sarampo em Portugal, no qual indivíduos vacinados não são expostos ao vírus selvagem e, conseqüentemente, não recebem reforços imunitários naturais, resultando, ao longo do tempo, na diminuição da resposta imunitária vacinal. Nestas situações, a imunidade induzida pela vacina é suficiente para atenuar a replicação viral e a gravidade clínica da doença, mas insuficiente para prevenir a infeção.

## Referências bibliográficas:

- (1) Bellini WJ, Rota JS, Rota PA. Virology of measles virus. *J Infect Dis.* 1994 Nov;170(Suppl 1):S15-23. [https://doi.org/10.1093/infdis/170.Supplement\\_1.S15](https://doi.org/10.1093/infdis/170.Supplement_1.S15)
- (2) Manso HI. Factores que foram determinantes para a melhoria do nível de Saúde em Portugal. (Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2013. <http://hdl.handle.net/10437/3970>
- (3) Direção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários. Normas de vacinação do programa nacional de vacinação. Lisboa: DGCS, 1991.
- (4) Direção-Geral da Saúde. Norma nº 018/2020 de 27/09/2020. Programa Nacional de Vacinação 2020. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>
- (5) Direção-Geral da Saúde. Norma nº 040/2011 de 21/12/2011 atualizada a 26/01/2012. Programa Nacional de Vacinação 2012.
- (6) Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 2011-2014 - vol. 1 Portugal. Lisboa: DGS, 2015. <http://hdl.handle.net/10400.26/15585>
- (7) World Health Organization. Regional Office for Europe. 4th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC): Copenhagen, Denmark, 26-29 October 2015. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016. <https://iris.who.int/handle/10665/375158>
- (8) O'Connor P, Masresha B, Pastor D, et al. Global status report for the verification of measles and rubella elimination, 2022. *Vaccines (Basel).* 2024 Aug 22;12(8):947. <https://doi.org/10.3390/vaccines12080947>
- (9) Muscat M, Ben Mamou M, Reynen-de Kat C, et al. Progress and challenges in measles and rubella elimination in the WHO European Region. *Vaccines (Basel).* 2024 Jun 20;12(6):696. <https://doi.org/10.3390/vaccines12060696>
- (10) Augusto GF, Silva A, Pereira N, et al. Report of simultaneous measles outbreaks in two different health regions in Portugal, February to May 2017: lessons learnt and upcoming challenges. *Euro Surveill.* 2019 Jan;24(3):1800026. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.3.1800026>
- (11) George F, Valente J, Augusto GF, et al. Measles outbreak after 12 years without endemic transmission, Portugal, February to May 2017. *Euro Surveill.* 2017 Jun 8;22(23):30548. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30548>
- (12) Augusto GF, Cruz D, Silva A, et al. Challenging measles case definition: three measles outbreaks in three Health Regions of Portugal, February to April 2018. *Euro Surveill.* 2018 Jul;23(28):1800328. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2018.23.28.1800328>
- (13) Direção-Geral da Saúde. Boletim Epidemiológico N.º 27 – Atividade Epidémica do Sarampo em Portugal 2024. Lisboa: DGS, 2024. [www.dgs.pt/em-destaque/boletim-epidemiologico-n-27-atividade-epidemica-do-sarampo-em-portugal-2024-pdf.aspx](http://www.dgs.pt/em-destaque/boletim-epidemiologico-n-27-atividade-epidemica-do-sarampo-em-portugal-2024-pdf.aspx)
- (14) Wolter T, Gassmann C, Vetter V, et al. Avidity determination: utilization of a basic immunological mechanism allows improvement of the serodiagnosis of infections. *Clinical Laboratory.* 1997;43(3):125-36.
- (15) Mercader S, Garcia P, Bellini WJ. Measles virus IgG avidity assay for use in classification of measles vaccine failure in measles elimination settings. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Nov;19(11):1810-17. <https://doi.org/10.1128/CVI.00406-12>