

Falhas vacinais: avaliando vacinas febre amarela, sarampo, varicela e caxumba

Vaccine failures: assessing yellow fever, measles, varicella, and mumps vaccines

Fallos en vacunas: evaluando vacunas de fiebre amarilla, sarampión, varicela y parotiditis

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia ^{1,2}

Paula Molinari Cardoso de Mello Farias ³

Glória Regina Silva e Sá ⁴

Eliane Matos dos Santos ³

Deborah Araújo da Conceição ³

Maria de Lourdes de Sousa Maia ³

doi: 10.1590/0102-311X00008520

Resumo

A vacinação é uma das maiores intervenções em saúde pública pela segurança e efetividade, porém nem sempre vacinar significa imunizar. Inúmeros aspectos relacionados tanto ao indivíduo que recebe a vacina, quanto à especificidade de cada imunobiológico administrado compõem o processo para a obtenção de uma adequada imunização, sendo essencial que sejam observados para não culminar em falhas vacinais. A análise dos estudos de imunogenicidade e efetividade para as vacinas sarampo, varicela e caxumba apontam para a necessidade da incorporação de duas doses aos calendários básicos de vacinação para o controle das referidas doenças. Estudos epidemiológicos que analisaram surtos dessas doenças identificaram casos em indivíduos que receberam duas doses da vacina, o que pode apontar provável falha secundária. Para a vacina febre amarela, a discussão atual reside no número de doses ideal para a proteção individual. A Organização Mundial da Saúde recomenda dose única para toda a vida. Apesar dos poucos relatos em literatura a respeito das falhas vacinais, os estudos de imunogenicidade demonstram perda de proteção ao longo dos anos, principalmente na faixa etária pediátrica. Num cenário atual de eliminação e controle de doenças, associado à diminuição da circulação de vírus selvagens, o papel da vigilância epidemiológica é fundamental para aprofundar o conhecimento a respeito dos múltiplos fatores envolvidos, que culminam com falhas vacinais e surgimento de surtos. A ocorrência de surtos de doenças imunopreveníveis impacta negativamente a credibilidade dos programas de imunização, acarretando baixas coberturas vacinais e interferindo no êxito da vacinação.

Imunização; Imunogenicidade da Vacina; Soroconversão; Vacinas

Correspondência

T. C. M. B. Petraglia

Universidade Estácio de Sá.

Av. Presidente Vargas 642, Rio de Janeiro, RJ 20071-906, Brasil.
taniapetraglia@gmail.com

¹ Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, Brasil.

² Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, Hospital Municipal Rocha Maia, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.



Introdução

A vacinação é uma das maiores intervenções em saúde pública pelo custo, efetividade, segurança e eficácia. Poucas outras estratégias conseguem efeito positivo em longo prazo como a vacinação ¹. No entanto, entre vacinar e obter proteção, ou seja, imunidade, cabem análises multifatoriais e o objetivo passa a ser mais complexo. Assim, nesse processo, é mister uma farmacovigilância de monitoramento a reações adversas às vacinas, erros de imunização e falhas vacinais.

A resposta primária é conferida pela produção de anticorpos específicos mediante a apresentação do antígeno vacinal, porém, a qualidade destes anticorpos, sua capacidade de neutralização e avidéz, além da sua manutenção por longos períodos, são importantes para uma resposta vacinal adequada. A proteção a longo prazo também está ligada à indução de memória celular e à resposta secundária de anticorpos, induzida por doses adicionais de vacinas ².

Ainda podendo interferir no processo de imunização, está a manutenção de uma rede de frio de qualidade, com condições adequadas de transporte e armazenamento de imunobiológicos ³.

As falhas vacinais ocorrem quando um ou mais dos fatores citados não acontecem de forma plena. Falha vacinal primária ocorre quando não há soroconversão inicial à vacina, e falha vacinal secundária é quando uma pessoa adquire uma doença contra a qual havia sido previamente vacinada, tendo ocorrido soroconversão inicial ⁴.

O objetivo deste trabalho foi analisar falha vacinal para as seguintes vacinas: febre amarela, sarampo, varicela e caxumba, no Brasil e em outros países, assim como avaliar o número de doses mais adequado, baseado em dados de literatura científica, sites dos programas de imunizações e publicações de relevância relacionadas à vacinação.

A escolha das vacinas para este artigo foi baseada em critérios de relevância epidemiológica e relatos de falhas vacinais para vacinas virais atenuadas, a saber: (1) a febre amarela é uma doença importante para o Brasil, com grande circulação do vírus pelo país, o que justifica estabelecer o esquema vacinal mais adequado ⁵. A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza dose única da vacina febre amarela para todas as faixas etárias, em função da boa eficácia das vacinas e de poucos relatos de falhas vacinais ⁶; (2) vários estudos demonstraram falhas vacinais para outras doenças importantes, como sarampo, varicela e caxumba, suscitando a necessidade de avaliarmos as falhas vacinais e os esquemas vacinais vigentes ^{7,8,9,10}.

Metodologia

A metodologia usada foi de uma revisão integrativa, que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. Utilizou-se como bases de dados: LILACS, MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, *sites* dos programas de imunizações e publicações de relevância relacionadas à vacinação, como livros e manuais. Foram usados os descritores das línguas portuguesa e inglesa: *vacina febre amarela, vacina sarampo, vacina varicela, imunogenicidade, soroconversão, soroproteção*. Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram artigos publicados em português, inglês e espanhol indexados nos referidos bancos de dados no período de 2000 a 2019.

Conceitos no âmbito das falhas vacinais

Várias definições têm sido utilizadas para falhas vacinais, tanto por agências reguladoras como para estudos epidemiológicos. No Brasil, os critérios usados estão publicados no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* ⁷, como descritos a seguir:

- A falha vacinal pode ser definida baseada em critérios clínicos ou imunológicos que correlacionam ou substituem os marcadores de proteção de uma doença imunoprevenível. A falha primária (falha na soroconversão ou soroproteção) necessita ser diferenciada de falha secundária.
- Falha vacinal clinicamente confirmada é a ocorrência de uma doença imunoprevenível em uma pessoa com vacinação comprovada. Requer confirmação clínica e laboratorial ou vínculo epidemiológico de caso confirmado.

- Suspeita clínica de falha vacinal é definida como a ocorrência de doença em pessoa com vacinação comprovada, entretanto, a doença não é confirmada, por exemplo, doença pneumocócica invasiva por sorotipo desconhecido em pessoa comprovadamente vacinada, levando-se em conta o período de incubação e o tempo necessário para a produção de anticorpos após a imunização.
- Falha vacinal imunologicamente confirmada ocorre quando a resposta imunológica é laboratorialmente testada. Um exemplo é a avaliação de soroproteção para a hepatite B.
- Suspeita de falha vacinal imunológica ocorre em situações em que, a dosagem de anticorpos foi realizada somente anos após o esquema vacinal e, devido ao tempo de testagem ser inapropriado, a falha imunológica é possível, porém não confirmada.

Vários fatores podem estar relacionados a falhas de vacinação. Fatores relacionados ao hospedeiro incluem imunodeficiências primárias e secundárias, imunossenescência, interferência por agentes infecciosos (enterovírus não pólio e vacina poliomielite oral), anticorpos maternos ou doenças de base. Dentre os fatores relacionados às vacinas estão a cobertura inadequada de tipos, sorotipos, genótipos, variantes antigênicas ou mutações que podem causar a doença, além de interferência antigênica ou interações entre vacinas coadministradas ⁷.

Correlatos de proteção

A complexidade do sistema imune é refletida ao analisar correlatos de proteção para as vacinas utilizadas correntemente. Para muitas doenças imunopreveníveis não está bem determinado um marcador sorológico confiável, que represente um verdadeiro correlato de proteção. Assim, para algumas doenças utilizamos o termo pressuposto de correlato, caracterizado como um correlato de proteção não totalmente definido, mas estatisticamente relacionado à proteção, como ocorre com as vacinas para pertussis e febre amarela, por exemplo. Na verdade, existe um amplo espectro de correlatos e pressupostos de correlatos, tanto ligado a anticorpos como à resposta celular, variando entre as mais diferentes vacinas ⁸. A seguir discutiremos as falhas vacinais relacionadas às vacinas febre amarela, sarampo, varicela e caxumba.

Vacina febre amarela

A febre amarela é uma arbovirose, endêmica na África Subsaariana e em regiões tropicais da América do Sul. Após um período de incubação de 2 a 9 dias, a doença evolui por três estágios, com viremia de 3 a 4 dias na fase inicial da infecção, seguido de um período de remissão dos sintomas, podendo evoluir para cura ou para um estágio mais grave, com quadro íctero-hemorrágico. O espectro clínico da doença varia de infecção assintomática (55% dos casos), formas leves (33% dos casos), até um quadro mais grave, com a presença de icterícia e hemorragia, sendo fatal em 20-50% nestes casos. A variabilidade de formas clínicas, principalmente as leves e moderadas, torna o diagnóstico mais difícil, principalmente durante a ocorrência de casos esporádicos, quando o grau de suspeição é menor. O tratamento disponível é meramente sintomático, o que torna a prevenção por meio da vacinação de suma importância ^{6,9}.

As vacinas febre amarela atenuadas YFV-17D são consideradas altamente eficazes e apresentam imunidade duradoura, com poucos casos de falha vacinal descritos. As vacinas disponíveis em nosso meio são as 17DD (Bio-Manguinhos/Fiocruz) e 17D204 (Sanofi Pasteur) ^{6,8,9}.

Testes usando um índice de neutralização log₁₀ (LNI) demonstraram que LNI > 0,7 foi fortemente correlacionado com a proteção em modelo animal. É considerado um pressuposto de proteção. O exame *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT) é usado para o diagnóstico e o acompanhamento em estudos, detectando presença ou ausência de anticorpos neutralizantes ⁹. Ainda que os correlatos sorológicos de proteção para febre amarela sejam desconhecidos, a soronegatividade em indivíduos vacinados pode indicar falha primária da vacinação ou diminuição da imunidade em níveis abaixo do limiar de proteção ¹⁰. Dados recentes sugerem que, além de anticorpos neutralizantes, a imunidade inata e mediada por células também contribui para a resposta imune inicial e a manutenção da proteção a longo prazo contra o vírus da febre amarela nas pessoas vacinadas ⁹.

O Grupo Colaborativo para Estudos com a Vacina Febre Amarela, utilizando a vacina 17DD (Bio-Manguinhos/Fiocruz), encontrou soroconversão de 82% em crianças de 6 a 8 meses, 72% de 9 a 11 (vacina sarampo recomendada à época aos 9 meses) e 88% de 12 a 23 meses¹⁰. A soroconversão em adultos foi avaliada em outros dois estudos com a vacina citada, obtendo resultados semelhantes de 98%^{11,12}.

Um trabalho envolvendo a administração simultânea de vacinas contra febre amarela e sarampo/caxumba/rubéola (tríplice viral), em crianças aos 12 meses de idade, encontrou uma diminuição na resposta imune para febre amarela, caxumba e rubéola, quando as vacinas foram administradas no mesmo dia. O estudo sugere que as vacinas febre amarela e tríplice viral devam ser administradas com 30 dias de intervalo durante o segundo ano de vida¹³.

Muitos estudos clínicos encontraram de 80 a 100% de indivíduos com anticorpos neutralizantes, mesmo 10 anos após a vacinação, o que motivou em 2013 a OMS, por intermédio do seu comitê técnico assessor (WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization), a recomendar a aplicação da vacina em dose única, independentemente de faixa etária, suspendendo assim a indicação de doses de reforços^{6,9}. No entanto, outras recomendações, diferenciadas quanto ao número de doses, foram postuladas com base nessa publicação, questionando a utilização de dose única em adultos e principalmente em crianças^{10,14}. Uma recente publicação brasileira, envolvendo 824 crianças de 9 meses a 12 anos de idade, demonstrou que a proporção de soropositividade caiu acentuadamente ao longo dos períodos avaliados, de 86,7% nos recém-vacinados para 59% e 42,2%, respectivamente, nos subgrupos vacinados entre 31-72 meses e 73-100 meses antes¹⁵. Um outro trabalho avaliou o estado imune de adultos que receberam duas ou mais doses da vacina febre amarela 17DD. O grupo de referência, que possuía uma dose da vacina há mais de 10 anos, apresentou 69% de soropositivos antes da segunda dose e 100% após a revacinação. A proporção de soropositivos foi diminuindo de acordo com o aumento do intervalo de tempo entre a primeira e a segunda doses, variando de 90% decorridos de 1 a 5 anos entre as duas doses, até 86% a partir de 6 anos¹⁶.

Em relação às falhas vacinais existem poucos dados da literatura. Durante a vigência do surto de febre amarela no Brasil Central em 1972/1973, com 295 casos confirmados, foram identificados 7,5% de falhas vacinais¹⁷.

Segundo dados de investigação do Ministério da Saúde, de 2007 a 2011 foram notificados 110 casos de febre amarela, sendo dez comprovadamente em vacinados, incluindo um caso com duas doses há mais de 10 anos antes do óbito. Foram 60% de óbitos entre os casos em vacinados. Não foi possível estabelecer um padrão entre a falha vacinal e o tempo decorrido desde o recebimento da vacina¹⁸.

Durante a epidemia de febre amarela em Minas Gerais, no ano de 2017, foram identificados 16 casos de falhas vacinais comprovados com registro de vacinação, por vínculos epidemiológicos com epizootias ou casos em humanos e exames confirmatórios de doença. A mediana de idade foi de 21 anos (7 a 86 anos) e 68,7% eram do sexo masculino. A mediana de recebimento da vacina foi de 15 anos (9 meses a 78 anos), sendo que dois dos vacinados evoluíram para o óbito (12,5%). Um indivíduo recebeu duas doses da vacina¹⁹.

Questiona-se a necessidade de dose de reforço para adultos, mas principalmente para crianças, devido às evidências da necessidade de manutenção de anticorpos protetores no longo prazo, porém o número ideal de doses mantém-se inconclusivo^{15,16}. O Brasil adotou a segunda dose da vacina para crianças no seu calendário vacinal, porém manteve dose única a partir de 5 anos de idade²⁰.

Vacina sarampo

O sarampo é uma doença viral aguda febril, altamente contagiosa, de transmissão respiratória, sendo o agente etiológico um RNA vírus pertencente ao gênero *Morbillivirus*, família Paramyxoviridae. O período de incubação pode variar entre 7 e 21 dias, desde a data da exposição até o aparecimento do exantema. O período de transmissibilidade vai de 4 a 6 dias antes do exantema até 4 dias após, sendo maior de 2 dias antes a 2 dias após o início do exantema. O quadro clínico é caracterizado por febre acima de 38,5°C, exantema maculopapular morbiliforme de direção cefalocaudal, tosse seca (inicialmente), coriza, conjuntivite não purulenta e manchas de Koplik (pequenos pontos brancos na mucosa

oral, na altura do terceiro molar, antecedendo o exantema). Persistência de febre por mais de 3 dias após o aparecimento do exantema é um sinal de alerta e pode indicar o aparecimento de complicações, como infecções respiratórias, otites, doenças diarreicas e neurológicas, podendo ser necessária a hospitalização, principalmente em crianças desnutridas e imunocomprometidas ²¹.

O sarampo em algumas partes do mundo ainda é uma das principais causas de morbimortalidade entre crianças menores de cinco anos de idade. A doença distribui-se facilmente em áreas com alta densidade populacional, não existindo predisposição quanto à raça, sexo e idade. A maior letalidade está associada a condições socioeconômicas desfavoráveis. O vírus do sarampo é altamente contagioso e, na presença de pessoas não imunizadas, pode se manter em níveis endêmicos, com comportamento sazonal, produzindo epidemias recorrentes ²².

Todas as pessoas são suscetíveis ao vírus do sarampo. Lactentes cujas mães já tiveram sarampo ou foram vacinadas podem ter imunidade passiva transitória conferida por anticorpos transmitidos pela via transplacentária. Estima-se que cerca de 85% das crianças perdem esses anticorpos maternos por volta dos 9 meses de idade ²³. Essa imunidade pode perdurar até o final do primeiro ano de vida, podendo haver interferência na resposta à vacinação em menores de 12 meses de idade, razão pela qual no calendário básico de imunização a vacina é administrada aos 12 meses para conferir resposta imunológica protetora.

O comportamento endêmico-epidêmico do sarampo depende basicamente da relação entre o grau de imunidade e a suscetibilidade da população, bem como da circulação do vírus na área. Nos locais onde as coberturas vacinais não são homogêneas e estão abaixo de 95%, a doença tende a se comportar de forma endêmica, com a ocorrência de epidemia a cada 2 a 3 anos, aproximadamente ²⁴.

O desenvolvimento de uma vacina de vírus vivo atenuado efetiva e eficaz contra o sarampo tornou possível a eliminação da doença. O sarampo causado pelo vírus selvagem produz imunidade duradoura e é esperado que a vacina também produza o mesmo tipo de imunidade. Entretanto, uma questão que permanece é o desconhecimento da duração da imunidade entre os vacinados ²⁵.

A vacina contra o sarampo existe nas seguintes apresentações: (i) monovalente (usada no início dos anos 1970) e atualmente não mais recomendada; (ii) combinada com rubéola (vacina dupla viral); (iii) combinada com caxumba e rubéola (vacina tríplice viral); e (iv) combinada com rubéola, caxumba e varicela (vacina tetraviral). A resposta imunológica à vacina combinada é semelhante à da vacina administrada isoladamente. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) recomenda que a vacina tríplice viral seja administrada entre 12 e 15 meses, e entre 4 e 6 anos ^{21,22,24}. No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) preconiza a vacina tríplice viral aos 12 meses de idade e a vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) aos 15 meses ²².

A vacina combinada contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC ou tríplice viral) foi inicialmente utilizada no Brasil em 1992 no Estado de São Paulo e, a partir de 1996, na rotina das salas de imunização do Brasil. A vacina tríplice viral usada pelo PNI é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (cepa Schwarz), caxumba (cepa RIT 4385 derivada da cepa Jeryl Lynn) e rubéola (cepa Wistar RA 27/3). A eficácia dessa vacina no controle ao sarampo foi demonstrada pelo decréscimo da incidência da doença em todo o mundo e, principalmente, nas Américas, a partir da implantação dos programas de vacinação para a eliminação do sarampo iniciado no Brasil em 1992 ²². A vacina contra o sarampo da cepa Schwarz é de referência internacional, com boa imunogenicidade e baixa reatogenicidade. A soroconversão é de aproximadamente 98%, 28 dias após a vacinação em indivíduos soronegativos acima de 15 meses de idade com títulos médios geométricos (TMG) de 1:16, similar ao que se obtém com outras cepas ²⁵.

Existem vários estudos de soroprevalência realizados em países que acompanharam coortes de vacinados com uma e duas doses, demonstrando uma imunidade acima de 95%. Na Austrália, um estudo de seguimento de casos de sarampo reportados ao serviço de vigilância nacional e ocorridos de 2006 a 2012 foram estratificados segundo antecedente vacinal de uma, duas e nenhuma dose de vacina, sendo pareados por controles retirados do sistema de informação do programa de imunização. Nesse estudo, a análise estratificada por faixa etária apontou eficácia da vacina com uma dose de tríplice viral (MMR) de 97,9% (IC95%: 95,8-98,9) em crianças de 0 a 5 anos, 98,6% (IC95%: 91,8-99,8) na faixa etária de 6 a 10 anos e 82,7% (IC95%: 58,9-92,7) na faixa etária de 11 a 15 anos. Entre esses grupos, a estimativa de eficácia da vacina variou de 99,3% a 99,8% para duas doses aplicadas, sugerindo que a vacina foi protetora no nível populacional. Entretanto, foi relatada a existência de bolsões de

suscetíveis que podem ter contribuído para os surtos de sarampo que ocorreram e que representam barreiras para a sustentabilidade da eliminação ²⁶.

Dois trabalhos realizados na Europa de acompanhamento da imunidade duradoura de vacinados por meio da realização de sorologia IgG (ELISA) e dosagens de TMG mostraram, respectivamente, taxas de soropositividade de 98,5% três anos após a imunização e taxa de 90% entre 348 crianças vacinadas ^{27,28}. Em um estudo de soroprevalência em doadores de sangue (n = 174) em que todos haviam sido vacinados previamente com uma ou duas doses de tríplice viral, 163 indivíduos apresentaram 93,7% (IC95%: 89,0-96,8) de IgG antissarampo com títulos protetores; esta proporção de soropositividade não diferiu segundo o número de doses de vacina que haviam tomado. O tempo entre a última dose da vacina e a coleta de amostra de sangue para sorologia foi de aproximadamente 20 anos (6.000,8 ± 2.777 dias). Na análise multivariada, evidenciou-se que a situação sorológica dos anticorpos IgG antissarampo não estava associada com gênero, idade, número de doses de vacina, tempo decorrido da última dose de vacina, porém o TMG mostrou correlação com a idade do indivíduo. Como os TMG podem decrescer progressivamente, com a redução da circulação do vírus, estudos futuros são necessários para responder à questão da correlação entre os TMG e a progressão da idade do indivíduo vacinado na infância ²⁸. Vários estudos de acompanhamento de casos de sarampo no mundo mostraram o acometimento em indivíduos previamente vacinados. Em torno de 10 a 11% dos casos de sarampo diagnosticados e acompanhados durante períodos de 10 a 25 anos ocorreram em indivíduos vacinados com duas doses ^{29,30,31}. Um surto de sarampo em profissionais de saúde na Holanda confirmou que seis casos ocorreram nos que haviam recebido previamente duas doses da vacina, e todos estes profissionais de saúde tinham um baixo nível de anticorpos neutralizantes antes da exposição, sendo a média estimada da eficácia da vacina para o sarampo nos trabalhadores expostos de apenas 52% ³². Outro estudo de persistência de anticorpos de sarampo, rubéola e caxumba em coorte de vacinados na infância com duas doses de tríplice viral e seguimento desta coorte durante 20 anos, com coletas de amostras de sangue subsequentes após 1, 8 e 15 anos depois da segunda dose, demonstrou que os anticorpos induzidos pela vacinação declinam significativamente após a segunda dose ao longo da vida. Nesse estudo de avaliação da imunogenicidade por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA), os autores chamam a atenção para o declínio dos anticorpos protetores para o sarampo na vigência da baixa incidência da doença na Finlândia e a ausência de *booster* natural no nível de anticorpos protetores ganhos pela imunização. Os autores evidenciaram, 15 anos após a segunda dose da vacina tríplice viral, uma taxa de soropositividade de 95% para sarampo, 74% para caxumba e 100% para rubéola. Entretanto, os níveis de TMG de anticorpos contra essas três viroses declinaram significativamente em relação aos títulos adquiridos após a segunda dose de tríplice viral, com uma taxa mais lenta de desaceleração durante os últimos sete anos ³³.

Várias pesquisas sobre a duração da imunidade tentam explicar a causa da suscetibilidade ao vírus do sarampo mesmo após a administração de duas doses de vacina tríplice viral, baseando-se não somente na constatação de baixas coberturas vacinais. A população suscetível para o sarampo cresce na medida em que a cobertura vacinal não atinge 95%, deixando bolsões de suscetíveis a cada ano e diminuindo a imunidade de rebanho.

Vacina varicela

A varicela, doença causada pelo vírus varicela-zoster (VZV), é usualmente benigna e autolimitada, mas em pacientes imunocomprometidos pode apresentar complicações e até levar ao óbito.

A vacina de vírus atenuado para varicela é considerada efetiva na prevenção da doença, porém, casos podem ocorrer em indivíduos vacinados, o que é considerado falha vacinal. A proteção contra varicela moderada ou grave atinge 95% após a primeira dose. Uma segunda dose promove proteção adicional contra qualquer forma da doença. É considerada segura e efetiva, inclusive para contactantes susceptíveis, porém casos de eventos adversos, assim como de falha vacinal, foram reportados.

Antes da vacinação ser instituída, os Estados Unidos apresentavam uma incidência de 4 milhões de casos da doença anualmente, com um número de internações variando entre 11.000 e 15.500 e de óbitos entre 100 e 150 (0,4 a 0,6 por milhão de habitantes). A taxa de letalidade na era pré-vacinação foi de 2,6 para cada 10.000 casos naquele país ⁸.

No Brasil, a vacina foi introduzida em 2013 na rotina do PNI combinada com a tríplice viral aos 15 meses, para a prevenção da doença moderada e grave. Uma segunda dose passou a ser disponibilizada a partir de janeiro de 2018 para crianças de 4 a 6 anos ³⁴. Títulos iguais ou maiores de 5U/mL no gp ELISA seis semanas após a vacinação é um correlato de proteção ³⁵.

A cepa OKA foi desenvolvida em 1974 no Japão e até hoje é utilizada em praticamente todas as formulações de vacina. As vacinas disponíveis contêm uma mistura de variantes da cepa OKA com sequências semelhantes ao vírus selvagem, o que raramente impacta na virulência nos indivíduos vacinados ⁸.

Em um estudo conduzido nos Estados Unidos, a primeira dose conferiu 96% de proteção nos indivíduos vacinados, e a segunda, aplicada 3 meses depois, aumentou a taxa de soroconversão para 99,5% ³⁶. Outros trabalhos demonstraram conversão sorológica entre 80 e 100% após a primeira dose, portanto, apenas uma dose da vacina pode resultar em falha vacinal ^{37,38,39}. A segunda dose, sendo administrada 3 meses ou anos depois resulta em um *booster*, tanto na imunidade humoral quanto na celular.

A imunidade persiste por muitos anos após a vacinação, principalmente em regiões onde o vírus da varicela permanece circulando. Não está claro se a imunidade se mantém por tempo prolongado em locais sem a circulação do vírus selvagem. Em um estudo conduzido na Califórnia (Estados Unidos), 11 mil crianças vacinadas com uma dose foram acompanhadas por vigilância ativa, e dentre as que desenvolveram varicela em um intervalo maior que 5 anos após a vacina a chance de ocorrência de doença moderada ou grave foi maior. A incidência da doença foi de 1,6 caso por 1.000 pessoas/ano em indivíduos que apresentaram varicela em até um ano após a vacinação, de 9 casos por 1.000 pessoas/ano no caso de vacinação até 5 anos antes, e de 58,2 casos por 1.000 pessoas/ano se a vacinação foi feita pelo menos 9 anos antes. Portanto, uma única dose não foi suficiente para conferir proteção contra a doença ⁴⁰.

A efetividade da vacina de varicela já foi avaliada em vários estudos, com diferentes abordagens. Os trabalhos que usam definição clínica de caso a efetividade é subestimada em relação aos que requerem confirmação laboratorial.

Uma dose da vacina é 81% efetiva contra qualquer apresentação clínica e 95% efetiva para varicela moderada ou grave. A segunda dose fornece proteção adicional contra qualquer forma da doença. Entre 15 e 20% das crianças vacinadas com uma dose estão susceptíveis à varicela por não terem respondido ou por terem desenvolvido resposta parcial à vacina ⁴¹.

Tanto o vírus selvagem quanto o vacinal podem causar sintomas em indivíduos vacinados ¹. O período entre a vacinação e o início do quadro clínico é utilizado para diferenciar o quadro causado pelo vírus vacinal, que ocorre em até 42 dias após a vacinação e consiste em um *rash varicela-like* da ocorrência da falha vacinal, do causado pelo vírus selvagem, que ocorre após este período ¹.

O vírus selvagem pode causar doença em indivíduos vacinados, normalmente mais amena tanto na gravidade quanto na duração com relação à varicela em não vacinados. Os sintomas usualmente consistem em exantema maculopapular, com pouca ou nenhuma vesícula (menos de 50 lesões), porém em alguns casos podem ser graves. Apresentações atípicas com quadros leves e poucas lesões também podem ocorrer e o diagnóstico diferencial com varicela deve ser pensado, mesmo em indivíduos vacinados, quando for clinicamente plausível ¹⁸.

Em uma revisão da literatura publicada em 2017, foram encontrados 34 artigos com descrição de casos de falha vacinal com varicela grave, sendo que em 25 deles foram descritos casos de acometimento de outros órgãos além da pele. Nesses casos, os pacientes haviam recebido apenas uma dose da vacina e o quadro clínico foi similar à varicela em indivíduos não vacinados. Houve cinco casos de óbito por varicela em vacinados nos Estados Unidos entre 1997 e 2013; todos os casos haviam recebido apenas uma dose da vacina. De acordo com publicações que trazem dados de vigilância ativa pós-registro, os casos de varicela grave ou com complicações são mais frequentes em indivíduos não vacinados. Apenas quatro casos de hospitalização foram reportados, sem acometimento de outros órgãos, em indivíduos que receberam duas doses. Não foram encontrados relatos de acometimento de outro órgão além da pele nos casos de falha vacinal de indivíduos vacinados com duas doses, já em não vacinados infecções disseminadas com o acometimento de vários sistemas foram descritos. Países que contam com programas de vacinação contra a doença apresentaram declínio de casos, incluindo hospitalizações e óbitos ⁴².

Após a introdução da vacina para a varicela nos Estados Unidos, vários surtos da doença foram identificados em creches e escolas, confirmando os dados que mostravam soroconversão incompleta em alguns indivíduos após a primeira dose. Estudos que permitiram a análise da efetividade da vacina em indivíduos expostos à doença durante surtos demonstraram um decréscimo linear da imunidade com o passar do tempo, o que pode resultar em um aumento na susceptibilidade durante a vida ⁴³. A influência desse fato na chance de aquisição da doença ainda é objeto de discussão, assim como o papel da reexposição ao vírus selvagem para estimular a imunidade em períodos pós-vacina. Nos anos iniciais após a introdução da vacina, as crianças abaixo de 13 anos apresentaram um aumento da média dos títulos de anticorpos IgG, o que pode ser explicado pela exposição ao vírus selvagem que permanecia em circulação ³⁹.

No estudo conduzido nos Estados Unidos após a introdução da vacinação contra varicela, 1.080 desenvolveram quadro clínico compatível com a doença durante 10 anos de vigilância, sendo a frequência de casos moderados ou graves maior nas faixas etárias mais elevadas, tanto em vacinados como em não vacinados. A incidência de falha vacinal apresentou aumento juntamente com o tempo, desde a vacinação. Portanto, a incidência e a gravidade da doença aumentam com o passar dos anos após a vacinação. Um outro fato decorrente da introdução da vacina no calendário vacinal é que os indivíduos não vacinados podem estar susceptíveis quando alcançam a idade adulta pela diminuição da exposição ao vírus ⁴⁰.

No Brasil, um trabalho sobre a efetividade da dose única foi publicado em 2018, com resultados semelhantes aos de outros países. Um estudo prospectivo caso-controle foi conduzido em São Paulo e Goiânia nos dois anos seguintes à introdução da vacina no país ³⁴. A efetividade encontrada com uma dose da vacina aos 15 meses foi de 86% contra qualquer forma de varicela e de 93% contra doença moderada ou grave, resultados comparáveis à metanálise que analisou 42 estudos sobre a efetividade na primeira década após a introdução da vacina, em que a efetividade acumulada foi de 81% contra qualquer forma e de 98% contra a forma grave da varicela ⁴¹. Os casos de falha vacinal no Brasil foram atribuídos à falha primária, uma vez que estes casos foram vacinados em média apenas 9 meses antes ³⁴.

Vacina caxumba

A caxumba, doença causada pelo vírus da caxumba, é transmitida pelo contato direto com saliva ou gotículas das vias aéreas superiores. A transmissão pode ocorrer desde alguns dias antes do edema das glândulas salivares até 5 dias após. Outros sinais e sintomas podem estar associados, como febre, cefaleia, dores musculares, cansaço e perda do apetite.

As complicações são raras e ocorrem especialmente em adultos, como orquite, ooforite e/ou mastite, pancreatite, encefalite, meningite e surdez.

A caxumba pode ser prevenida por vacina, na apresentação monovalente, combinada com sarampo, com sarampo e rubéola (vacina tríplice viral) e com sarampo, rubéola e varicela (vacina tetraviral). A resposta imunológica à vacina combinada é a mesma da vacina administrada isoladamente.

O CDC recomenda que a vacina tríplice viral seja administrada entre 12 e 15 meses, e entre 4 e 6 anos ⁴⁴. No Brasil, o PNI preconiza a vacina tríplice viral aos 12 meses de idade, e a vacina tetraviral aos 15 meses ⁴⁵.

Existem mais de 13 cepas do vírus da caxumba nas vacinas desenvolvidas no mundo, como a Jeryl Lynn, RIT 4385 (derivada da Jeryl Lynn), Urabe, Leningrad-Zagreb, S-12, BBM-18 (derivada da S-12), dentre outras. A via de administração é subcutânea.

Embora as avaliações de anticorpos sejam frequentemente usadas como medida indireta de imunidade, a resposta imune à vacinação para caxumba provavelmente envolve tanto a resposta imune humoral como celular, mas não foram identificados correlatos definitivos de proteção ⁴⁶.

Um estudo mais detalhado revelou que as cepas Jeryl Lynn e Rubini induziram anticorpos neutralizantes e fluorescentes indiretos na maioria dos vacinados, porém, pela metodologia do ELISA, a Rubini induziu baixos títulos de anticorpos. Esse resultado sugere que provavelmente não só os antígenos de superfície do vírus da caxumba são importantes para a proteção. É interessante que a imunização passiva contra a caxumba não tenha sido demonstrada como sendo eficaz, o que sugere novamente que outros fatores são importantes. As respostas das células T à vacina para caxumba

foram demonstradas, mas seu efeito protetor é desconhecido. A necessidade de definir um correlato de imunidade para a caxumba permanece necessária, devido aos recentes surtos em adultos jovens, anteriormente vacinados, e que aparentemente perderam a imunidade prévia ⁴⁷.

Em estudos da vacina combinada com sarampo e rubéola, utilizando a cepa RIT 4385, a soroconversão variou de 92 a 96%. Em um trabalho que avaliou a imunogenicidade da vacina tríplice viral do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz), cepa da caxumba RIT 4385, em lactentes de 12 meses, após uma dose da vacina, a soroconversão foi de 84,5% (IC: 80,5-88,4), já o sarampo foi de 95% (IC: 92,6-97,4) e a rubéola de 96,3% (IC: 94,2-98,4). Esse resultado e de outros trabalhos que avaliaram a imunogenicidade da vacina tríplice viral indicam que o componente caxumba é menos imunogênico em relação ao sarampo e à rubéola. Após a vacina tetraviral, aos 15 meses de idade, no trabalho referido anteriormente, a soroconversão para caxumba foi de 97,8% (IC: 96,2-99,4), sarampo 97,8% (IC: 96,2-99,4) e rubéola 98,8% (IC: 97,5-100,0) ⁴⁸.

Em um estudo soroepidemiológico realizado no Rio de Janeiro, de 2008 a 2009, que avaliou a imunogenicidade em 150 crianças vacinadas com a vacina tríplice viral, aos 12 meses, 30 dias após a vacinação mostrou soroconversão para caxumba de 89,5% (IC95%: 83,3-94,0). Depois da revacinação, altos títulos de anticorpos e soroconversão foram atingidos ⁴⁹.

Estudos clínicos conduzidos antes do licenciamento de vacinas em aproximadamente 7.000 crianças constataram que uma dose da vacina para caxumba é aproximadamente 95% efetiva na prevenção da doença. No entanto, as estimativas de efetividade da vacina foram menores nos estudos pós-licenciatura. Nos Estados Unidos, a eficácia da vacina para caxumba após uma dose foi estimada entre 81% e 91% no ensino fundamental e médio, e entre 64% e 76% entre domiciliares ou contatos próximos. Estudos populacionais e em escolares realizados na Europa e no Canadá relataram estimativas comparáveis para a eficácia da vacina (49% a 92%).

Poucos estudos foram realizados para avaliar a eficácia de duas doses de vacina contendo o componente caxumba. Nos Estados Unidos, a avaliação de surtos entre populações com alta cobertura para duas doses da vacina para caxumba demonstrou efetividade de 80 a 92% na prevenção de doença clínica.

No surto de 1988 a 1989 entre estudantes de escolas secundárias, o risco de caxumba foi cinco vezes maior para os estudantes que receberam uma dose em comparação com os que receberam duas doses. Estudos populacionais e escolares na Europa e no Canadá estimam que duas doses da vacina contendo caxumba têm eficácia de 66% a 95%. Apesar da eficácia relativamente alta da vacina com duas doses, a alta cobertura vacinal de duas doses pode não ser suficiente para prevenir todos os surtos ⁴⁶.

Em uma revisão sistemática foram avaliados 14 ensaios clínicos randomizados com uma dose da vacina tetraviral ou tríplice viral com varicela; a soroconversão da caxumba variou de 84,7 a 100% nos que tomaram a vacina tetraviral e de 91,5 a 100% para a tríplice viral mais a varicela, separada. Em 6 estudos randomizados com uma dose da vacina tetraviral e tríplice viral, a taxa de soroconversão variou de 71,3 a 97,2% no grupo da tetraviral e de 72,8 a 98,6% no grupo da tríplice viral ⁵⁰.

A soroconversão após a vacinação para caxumba não difere entre faixas etárias, após 6 meses de idade, e não tem associação com a prematuridade ⁴⁴.

Estudos indicam que uma dose de vacina MMR pode fornecer anticorpos persistentes para a caxumba. A maioria das pessoas (70-99%) avaliadas, aproximadamente 10 anos após a vacinação inicial, tinha anticorpos detectáveis para caxumba. Além disso, 70% dos adultos que foram vacinados na infância apresentaram imunidade aos linfócitos T contra caxumba, em comparação com 80% dos adultos que adquiriram infecção natural na infância. Em pessoas que tomaram duas doses, os anticorpos para caxumba foram detectados na maioria (74-95%) após 12 anos da administração da segunda dose da vacina MMR, mas os níveis de anticorpos diminuíram com o tempo ⁴⁶.

Um trabalho que avaliou o decréscimo de anticorpos após 12 anos da segunda dose da vacina tríplice viral, administrada aos 4-6 anos, mostrou que a maioria dos participantes era soropositivo para os três antígenos, sendo 96% sarampo, 88% rubéola e 79% caxumba. Foi observado um declínio rápido da taxa de anticorpos para caxumba com grande variação, porém não foram associados fatores demográficos ou clínicos a este declínio ⁵¹.

Os dados sobre o uso e a eficácia de uma terceira dose da vacina MMR para o controle de surto de caxumba são limitados ⁴⁶.

Em 2017, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP) recomendou uma terceira dose de uma vacina MMR para grupos de pessoas que as autoridades de saúde pública determinaram ter maior risco de adquirir caxumba por causa de um surto. Todos os que estão determinados a fazer parte do grupo com risco aumentado de contrair caxumba devem receber uma dose de vacina MMR. Isso inclui pessoas que não têm registros de vacinas que provem que receberam duas doses da vacina MMR no passado e pessoas que têm evidências de imunidade presumida, ou que não tenham o registro de duas doses da vacina MMR. Nenhuma dose adicional é recomendada para pessoas que já receberam três ou mais doses antes do surto ⁵².

Um estudo avaliou a efetividade da terceira dose da vacina MMR para controle de surto de caxumba em estudantes universitários. Foram avaliados 20.496 estudantes matriculados durante o período acadêmico dos anos 2015-2016. A caxumba foi diagnosticada em 259 estudantes. Antes do surto, 98,1% deles haviam recebido pelo menos duas doses da vacina MMR. Durante o surto, 4.783 receberam uma terceira dose. A taxa de ataque foi menor entre os estudantes que receberam três doses do que entre aqueles que haviam recebido duas doses (6,7 vs. 14,5 casos por 1.000 habitantes, $p < 0,001$) ⁵³.

Conclusões

A análise dos estudos de imunogenicidade e efetividade para as vacinas sarampo, varicela e caxumba são inequívocos quanto à necessidade da incorporação de duas doses aos calendários básicos de vacinação para o controle das referidas doenças. Falhas vacinais foram identificadas com duas doses e variaram entre as vacinas, o que caracteriza provável falha secundária. Por conta desses resultados, torna-se necessário o aprofundamento do conhecimento a respeito da interferência do *booster* natural na manutenção da imunogenicidade, principalmente sua ausência em populações vacinadas. Esse cenário impõe também uma vigilância mais acentuada em relação às falhas vacinais pelo PNI.

Para a vacina febre amarela a discussão atual reside no número de doses ideal para a proteção individual. A OMS recomenda dose única para toda a vida. Apesar dos poucos relatos na literatura a respeito das falhas vacinais, os estudos de imunogenicidade demonstram algum grau de perda de proteção ao longo dos anos, principalmente na faixa etária pediátrica. Ainda que as vacinas existentes sejam altamente imunogênicas, a permanência da proteção ao longo dos anos não está determinada e não existe proteção de rebanho para este caso, portanto torna-se necessário que cada indivíduo esteja protegido ao adentrar em regiões de circulação viral. O país optou pela vacinação com duas doses apenas para crianças abaixo de cinco anos, porém cabe uma avaliação quanto ao número de doses preconizado para as demais faixas etárias. Entendemos que com os dados gerados pelos diversos surtos da doença que o país enfrentou nos últimos anos e a vacinação em massa da população, a análise aprofundada dos casos de falhas vacinais pelo PNI poderia agregar um vasto conhecimento sobre o tema e dar subsídios para futuras tomadas de decisão quanto ao calendário nacional de vacinação. De qualquer maneira, o número ideal de doses ainda não foi estabelecido.

As falhas vacinais existem e são variáveis em relação às vacinas e número de doses, porém, num cenário de erradicação e controle de doenças, o papel da vigilância epidemiológica é fundamental e o trabalho conjunto com os laboratórios produtores poderá agregar mais conhecimento a respeito dos múltiplos fatores envolvidos, que culminam em falhas vacinais e surgimento de surtos, que podem impactar na credibilidade e sucesso da vacinação.

Colaboradores

Todos os autores contribuíram na concepção, elaboração, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Informações adicionais

ORCID: Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia (0000-0002-8083-3509); Paula Molinari Cardoso de Mello Farias (0000-0002-1735-7626); Glória Regina Silva e Sá (0000-0003-3634-1643); Eliane Matos dos Santos (0000-0001-9484-9926); Deborah Araújo da Conceição (0000-0003-0320-5397); Maria de Lourdes de Sousa Maia (0000-0003-4223-9151).

Conflito de interesses

Os autores trabalham no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos)/Fiocruz, laboratório produtor de diversas vacinas para o PNI.

Agradecimentos

Sinceros agradecimentos a toda equipe da Assessoria Clínica do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos)/Fiocruz, pelo espírito colaborativo e generosidade durante a realização do trabalho.

Referências

1. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Heijbel H, Heininger U, et al. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case Ddefinitions (and guidelines) for adverse events following immunization. <http://cite.seerx.ist.psu.edu/viewdoc/citations;jsessionid=D601538584C3E6057CAEE910CC04CB27?doi=10.1.1.414.7951> (acessado em 02/Ago/2019).
2. Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM, editores. *Plotkin's vaccines*. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 16-34.
3. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. *Manual de normas e procedimentos para vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
4. Tregnaghi MW, Ceballos A, Martín A, López EL, Arístegui J, O'Ryan M, et al. *Manual de vacinas da América Latina*. Madri: Euro RSCG Life Esquema; 2005.
5. Ramos DG, Alves RV, Domingues CMAS, Romano APM, Castro APB, Barros CP, et al. Febre amarela. *Bol Epidemiol* 2019; 50(n. esp.):26-8.
6. World Health Organization. Background paper on yellow fever vaccine. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf?ua=1.
7. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
8. Plotkin SA, Gilbert P. Correlates of protection. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM, editores. *Plotkin's vaccines*. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 35-40.
9. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper – June 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88:269-83.
10. Caldas IR, Camacho LAB, Martins Filho OA, Maia MLS, Freire MS, Torres CR, et al. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine* 2014; 32:4977-84.
11. Camacho LA, Freire MS, Leal ML, Aguiar SG, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev Saúde Pública* 2004; 38:671-8.
12. Martins RM, Maia ML, Farias RH, Camacho LA, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9:879-88.

13. Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia ML, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; 29:6327-34.
14. Patel D, Simons H. Yellow fever vaccination: is one dose always enough? *Travel Med Infect Dis* 2013; 11:266-73.
15. Noronha TG, Maia MLS, Ribeiro JGL, Lemos JAC, Lima SMB, Martins Filho OA, et al. Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. *Vaccine* 2019; 37:7147-54.
16. Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines. Duration of immunity in recipients of two doses of 17DD yellow fever vaccine. *Vaccine* 2019; 37:5129-35.
17. Santos JB. Inquérito clínico-epidemiológico no surto de febre amarela de 1973, em 19 municípios no Brasil Central. In: Anais do XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e II Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia. Brasília: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 1977. p. 300.
18. Martins RM, Homma A. Há necessidade de doses de reforço para a vacina febre amarela? In: Levi GC, Giamberardino HIG, Kfourri RA, organizadores. *Controvérsias em imunizações*. São Paulo: Segmento Farma; 2013. p. 19-31.
19. Araújo AL. Febre amarela e falha vacinal: o vírus está mudando? In: Levi GC, Giamberardino HIG, Kfourri RA, organizadores. *Controvérsias em imunizações*. São Paulo: Segmento Farma; 2013. p. 95-7.
20. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação. <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao> (acessado em 31/Jul/2019).
21. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. 3ª Ed. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_sau_de_3ed.pdf (acessado em 12/Out/2019).
22. Reef S, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM, editores. *Plotkin's vaccines*. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 970-1000.
23. Godoy I, Meira DA. A seroprevalence of measles antibodies of a children population of Botucatu, São Paulo State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33:259-64.
24. de Quadros CA, Hersh BS, Nogueira AC, Carrasco PA, da Silveira CM. Measles eradication: experience in the Americas. *Bull World Health Organ* 1998; 76 Suppl 2:47-52.
25. Usonis V, Bakasenas V, Kaufhold A, Chitour K, Clemens R. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:42-8.
26. Pillsbury A, Quinn H. An assessment of measles vaccine effectiveness, Australia, 2006-2012. *Western Pac Surveill Response J* 2015; 6:43-50.
27. Knuf M, Zepp F, Helm K, Maurer H, Prieler A, Kieninger-Baum D, et al. Antibody persistence for 3 years following two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Eur J Pediatr* 2012; 171:463-70.
28. Paulke-Korinek M, Fischmeister G, Grac A, Rendi-Wagner P, Kundi M, Mohsenzadeh-Rabbani A, et al. Persistence of antibodies in 4-8 year old Austrian children after vaccination with hexavalent DTaP-HBV-IPV/Hib and MMR vaccines. *Vaccine* 2011; 29:5130-6.
29. Cherry JD, Zahn M. Clinical characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1315-9.
30. Risco-Risco C, Masa-Calles J, López-Perea N, Echevarría JE, Rodríguez-Caravaca G. Epidemiology of measles in vaccinated people, Spain 2003-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35:569-73.
31. Plotkin SA. Measles: breakouts and breakthroughs. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8:289-90.
32. Hahné SJM, Nic Lochlainn LM, van Burgel ND, Kerkhof J, Sane J, Yap KB, et al. Measles outbreak among previously immunized healthcare workers, the Netherlands, 2014. *J Infect Dis* 2016; 214:1980-6.
33. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis* 2008; 197:950-6.
34. Andrade AL, da Silva Vieira MA, Minamisava R, Toscano CM, de Lima Souza MB, Fiaccadori F, et al. Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: a case-control study. *Vaccine* 2018; 36:479-83.
35. Leung J, Bialek SR, Marin M. Trends in varicella mortality in the United States: data from vital statistics and the national surveillance system. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11:662-8.
36. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:132-7.
37. Michalik DE, Steinberg SP, LaRussa PS, Edwards KM, Wright PF, Arvin AM, et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis* 2008; 197:944-9.
38. Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:70-80.
39. Kim SH, Lee HJ, Park SE, Oh SH, Lee SY, Choi EH. Seroprevalence rate after one dose of varicella vaccine in infants. *J Infect* 2010; 61:66-72.
40. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356:1121-9.

41. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137:e20153741.
42. Leung J, Broder KR, Marin M. Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16:391-400.
43. Bayer O, Heining U, Heiligensetzer C, von Kries R. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine* 2007; 25:6655-60.
44. Rubin SA. Mumps vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM, editores. *Plotkin's vaccines*. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1566-72.
45. Ministério da Saúde. Informe técnico de introdução da vacina tetraviral. http://www.sociedadepape.com.br/data/conteudo/arquivos/informe_tecnico_introducao_vacina_tetraviral.pdf (acessado em 11/Nov/2019).
46. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1-34.
47. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:1055-65.
48. Santos EM, Noronha TG, Alves IS, Cruz RLS, Ferroco CLV, Brum RC, et al. Immunogenicity and safety of the combined vaccine for measles, mumps, and rubella isolated or combined with the varicella component administered at 3-month intervals: randomised study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2019; 114:e180517.
49. Santos EM, Silva GR, Siqueira MM, Martins RM, Camacho LAB, Doellinger VRV, et al. Immune response to the mumps component of the MMR vaccine in the routine of immunisation services in the Brazilian National Immunisation Program. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109:335-9.
50. Ma S-J, Li X, Xiong Y-Q, Yao A-L, Chen Q. Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1721.
51. Seagle EE, Bedmarczyk RA, Hill T, Fiebelkorn AP, Hockman JPI, Belongia EA, et al. Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine* 2018; 36:818-26.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps disease during an outbreak. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/mumps.html> (acessado em 14/Jan/2020).
53. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, et al. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med* 2017; 377:947-56.

Abstract

Vaccination is one of the greatest public health interventions, based on its safety and effectiveness, but vaccination does not always mean immunization. Numerous aspects related both to the individual that receives the vaccine and the specificity of each vaccine administered are part of the process of obtaining adequate immunization, and it is essential to observe the aspects in order to avoid vaccine failures. The analysis of immunogenicity and effectiveness studies for the measles, varicella, and mumps vaccines point to the need to incorporate two doses into the basic vaccination calendars in order to control these diseases. Epidemiological studies that analyzed outbreaks of these diseases identified cases in individuals that received two doses of the vaccine, which may indicate likely secondary failure. For the yellow fever vaccine, the current discussion lies in the ideal number of doses for individual protection. The World Health Organization recommends a single dose for life. Despite the few reports in the literature concerning vaccine failures, immunogenicity studies demonstrate waning protection over the years, mainly in the pediatric age bracket. In the current scenario of elimination and control of diseases, associated with the decrease in the circulation of the wild-type viruses, the role of epidemiological surveillance is crucial for expanding knowledge on the multiple factors involved, culminating in vaccine failures and the emergence of outbreaks. Outbreaks of vaccine-preventable diseases negatively impact the credibility of immunization programs, leading to low vaccination coverage rates and interfering in vaccination's success.

Immunization; Vaccine Immunogenicity; Seroconversion; Vaccines

Resumen

La vacunación es una de las mayores intervenciones en salud pública, por su seguridad y efectividad, sin embargo, no siempre vacunar significa inmunizar. Innumerables aspectos relacionados tanto con el individuo que recibe la vacuna, como con la especificidad de cada inmunobiológico administrado, componen el proceso para conseguir una adecuada inmunización, siendo esencial que sean observados para no acabar con fallos en las vacunas. El análisis de los estudios de inmunogenicidad y efectividad para las vacunas sarampión, varicela y parotiditis, apuntan hacia la necesidad de la incorporación de dos dosis a los calendarios básicos de vacunación para el control de las mencionadas enfermedades. Estudios epidemiológicos que analizaron brotes de esas enfermedades identificaron casos en individuos que recibieron dos dosis de la vacuna, lo que puede apuntar un probable fallo secundario. Para la vacuna de fiebre amarilla la discusión actual reside en el número de dosis ideal para protección individual. La Organización Mundial de la Salud recomienda una dosis única para toda la vida. A pesar de los pocos relatos en la literatura, respecto a los fallos en las vacunas, los estudios de inmunogenicidad demuestran una pérdida de protección a lo largo de los años, principalmente en la franja de etaria pediátrica. En un escenario actual de eliminación y control de enfermedades, asociado a la disminución de la circulación de virus salvajes, el papel de la vigilancia epidemiológica es fundamental para profundizar el conocimiento respecto a los múltiples factores implicados, que culminan con fallos en las vacunas y surgimiento de brotes. La ocurrencia de brotes de enfermedades inmunoprevenibles impacta negativamente en la credibilidad de los programas de inmunización, acarreando bajas coberturas de vacunación e interfiriendo en el éxito de la vacunación.

Inmunización; Inmunogenicidad Vacunal; Seroconversión; Vacunas

Recebido em 17/Jan/2020

Versão final reapresentada em 23/Jun/2020

Aprovado em 06/Jul/2020