



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Sarampo, VASPR e Surdez

Cláudia Alexandra Almeida Martins

Maio 2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Sarampo, VASPR e Surdez

Cláudia Alexandra Almeida Martins

Orientado por:

Professor Doutor Augusto Cassul

Maio 2019

Resumo

O seguinte trabalho tem como objetivo recolher e sintetizar a informação disponível acerca do vírus do sarampo, a VASPR (vacina anti-sarampo, papeira e rubéola) e a relação de ambos com a surdez, com o intuito de clarificar e construir uma base para que pais, cuidadores e os próprios profissionais de saúde se tornem mais informados sobre a estreita relação subjacente, possibilitando um tratamento rápido e eficaz da população envolvida. Para isso, abordar-se-á a virologia do Sarampo, síndrome clínico e respetivas complicações, epidemiologia, desenvolvimento da VASPR e a relação da surdez com o sarampo.

The following work has the purpose of collecting and resume the available information about the measles virus, the MMR (measles, mumps and rubella) vaccine and the connection of both with deafness, with the intent of clarifying and building a basis for parents, caretakers and health workers to be more informed about this connection in order to give a fast and effective treatment to the involved population. With that being said, I will approach the virology of measles, clinical syndrome, complications, epidemiology, measles vaccine development and the relation between deafness and measles.

Palavras Chave: sarampo, VASPR, globalização, surdez, evolução

Keywords: measles, MMR, globalization, deafness, evolution

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução	6
Sarampo	7
Virologia	8
Patogénese e Imunidade.....	10
Síndrome Clínico	12
Complicações do Sarampo Típico	14
Epidemiologia	18
Diagnóstico e Testes Laboratoriais.....	22
Tratamento	23
<u>Esquemas Vacinais de Recurso</u>	23
<u>Risco de Exposição em Viagem</u>	24
<u>Profissionais de Saúde</u>	24
<u>Profilaxia Pós-Exposição</u>	25
<u>Infecções Bacterianas Secundárias</u>	26
<u>Toma de Vitamina A</u>	26
<u>Campanha de vacinação de repescagem contra o sarampo em Portugal em crianças e adultos</u>	27
VASPR	28
Desenvolvimento da vacina anti-sarampo	29
Leis Americanas de Assistência às Vacinas (1962-1977)	31
Aparecimento da segunda dose vacinal	33
Políticas de Imunização nos Estados Unidos da América e no Reino Unido (1963-1968)	36
A procura de uma vacina inativada melhorada.....	39
VASPR em Portugal	40
Contraindicações da VASPR	44
<u>1. Gravidez</u>	44
<u>2. Alterações imunitárias</u>	44
Precauções na vacinação com a VASPR	49
Eficácia e Segurança da VASPR	51

Complicações da vacinação com a VASPR.....	52
Recusa Parental face à vacinação pela VASPR.....	53
Surdez Viral: a relação com o Sarampo e a VASPR.....	56
<u>Classificação da Surdez</u>	58
<u>Surdez decorrente de infecção direta pelo vírus do sarampo</u>	59
<u>Surdez após toma da VASPR</u>	60
<u>Surdez associada a infecção intra-uterina</u>	65
<u>Tratamento da surdez</u>	66
Conclusão	68
Agradecimentos	70
Bibliografia	71

Introdução

Recentemente viveu-se um surto de Sarampo em Portugal com 112 casos registados e algumas dezenas por confirmar. Tudo isto decorreu poucos meses depois de ter sido declarado o fim da imunidade de grupo no nosso país, uma vez que os valores da cobertura vacinal já se encontrava abaixo dos 95%, limiar que define um país como imune.

A VASPR, uma vacina combinada que já se encontrava no Plano Nacional de Vacinação português, responsável pela imunização da doença que dá tema a este trabalho, foi alvo de polémica devido a um artigo que, supostamente, a ligava ao aparecimento de autismo em crianças. Isto gerou uma onda de movimentos anti-vacinas, com ênfase para a vacina supracitada, havendo quem abolisse na totalidade a vacinação dos seus filhos, levando ao desaparecimento das imunidades que tantos países se esforçaram para atingir pela saúde pública.

Porém, tanto este vírus como a própria vacina que o combate, não são livres de complicações, entre elas a surdez, sendo esta conexão bastante desconhecida de muitos de nós já que, na atualidade, não temos tanta convivência com estes casos.

Para além disso, com o aumento da globalização, tem havido um aumento do número de casos de sarampo, sendo de elevada importância o reconhecimento da estreita relação entre a perda auditiva e o sarampo para que seja possível um tratamento rápido e eficaz da população envolvida.

Desta forma, considerámos importante fazer uma revisão sistemática sobre o vírus do sarampo em si, virologia, epidemiologia, complicações da infeção, vacinação com a VASPR com a respetiva evolução do seu desenvolvimento e as complicações associadas, a surdez e a relação entre o vírus do sarampo e os casos de perda auditiva documentados.

Sarampo

O sarampo é uma doença altamente contagiosa provocada por um vírus da família *Paramyxoviridae*, género *Morbilivirus*. Este paramixovírus tem um período de incubação variável de 7 a 13 dias, no entanto, o período mediano de incubação desde o momento em que ocorre a infeção até ao aparecimento dos sinais e sintomas é de 12,5 dias, sendo que 95% dos casos ocorrem entre os 11,8 e os 13,2 dias ^[1]. Porém, o período de incubação mais longo alguma vez reportado foi de 23 dias. ^[2]

Os humanos são o único reservatório do vírus do sarampo, sendo este transmitido de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias. As pessoas infetadas constituem uma fonte de contágio importante desde a fase prodrómica até à fase exantemática, inclusive, levando a um quadro inicial de febre alta, tosse, coriza, conjuntivite e fotofobia e, posteriormente, a uma infeção generalizada potencialmente grave caracterizada por um exantema maculopapular.

Virologia

Os paramixovírus são vírus relativamente grandes com genoma de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples numa nucleocápside helicoidal envolvido por um envelope pleomórfico. Este RNA encontra-se associado a uma nucleoproteína (NP), uma fosfoproteína polimerase (P) e uma proteína de grandes dimensões (L) – figura 1, sendo que a proteína L é uma RNA polimerase, a proteína P facilita a síntese de RNA e a proteína NP ajuda a manter a estrutura genómica. A nucleocápside associa-se à proteína da matriz (M), revestindo o interior da cápsula viral. Esta cápsula contém duas glicoproteínas: uma proteína de fusão (F), que promove a fusão dos vírus e das membranas celulares do hospedeiro, e uma proteína viral de ligação (hemaglutinina – H) – figura 2. A fim de expressar a sua atividade de fusão de membranas, a proteína F deve ser ativada por clivagem proteolítica, gerando, desse modo, os glicopeptídeos F1 e F2. [3]

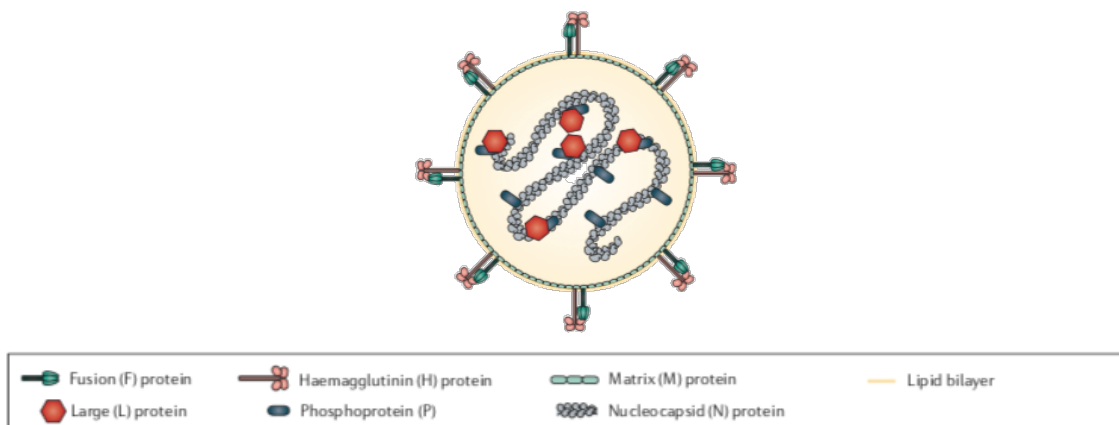


Figura 1 – Esquema da estrutura do vírus do Sarampo [4]

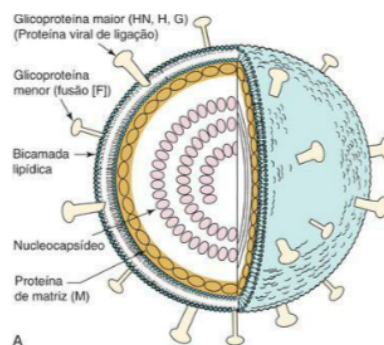


Figura 2 – Modelo de Paramixovírus [5]

A replicação dos paramixovírus inicia-se através da ligação da proteína H da cápsula viral às glicoproteínas da célula hospedeira, havendo uma fusão na sua superfície. Posteriormente, o RNA viral é transportado para o citoplasma da célula hospedeira, passando por um processo de transcrição e tradução, levando à síntese de viriões maduros. Por fim, estes viriões vão emergir da membrana celular da célula hospedeira sem a destruir – figura 3.

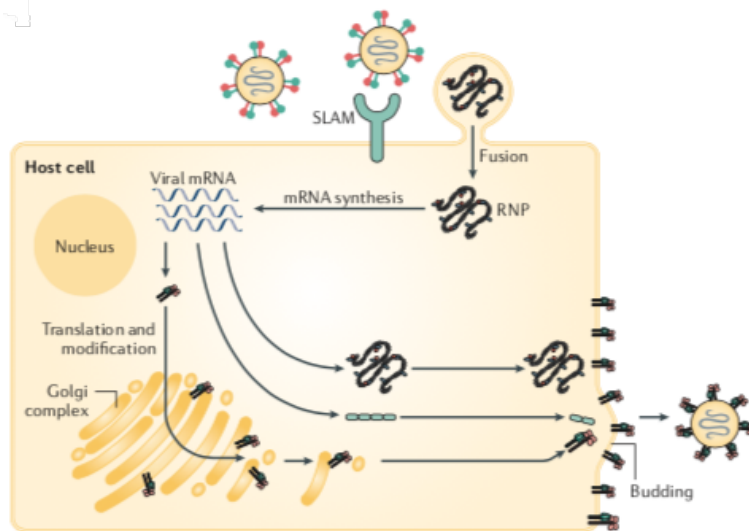


Figura 3 – Replicação dos paramixovírus ^[4]

Patogénese e Imunidade

A infeção inicial pelo vírus do sarampo inicia-se aquando da transmissão de pessoa para pessoa por gotículas respiratórias, tal como foi referido anteriormente. Após transmissão célula a célula, ocorre replicação local do vírus nas células epiteliais do trato respiratório, havendo assim disseminação linfática, levando a amplificação do vírus e viremia aguda. No sangue, ocorre a infeção de monócitos e linfócitos, levando à replicação no tecido linfóide e conseqüente disseminação e replicação virais noutros órgãos, entre eles pele, pulmões, trato gastrointestinal, fígado e rins [6,7,8] – figuras 4 e 5.

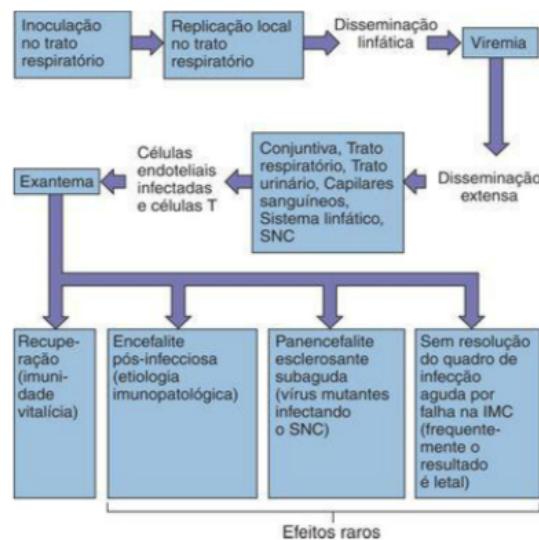


Figura 4 – Mecanismo de disseminação e patogénese do vírus do sarampo. IMC – imunidade mediada por células [3]

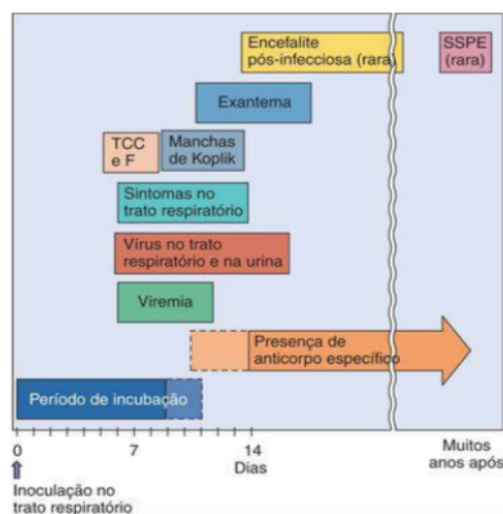


Figura 5 – Duração da infeção pelo sarampo. TCC e F – fotofobia; SSPE – panencefalite esclerosante subaguda [3]

O exantema maculopapular característico do sarampo é causado por células T do sistema imunitário, as quais são direcionadas às células endoteliais infectadas pelo vírus que revestem os capilares sanguíneos. Após este exantema, a maioria dos doentes recupera e desenvolve imunidade vitalícia.

O vírus do sarampo, tal como outros paramixovírus, é um excelente indutor do interferão alfa e beta, ambos ativadores das células *natural-killer* (NK). A imunidade celular, paradoxalmente, é responsável pela maioria da sintomatologia, mas é essencial no controlo da infeção. Podemos, assim, verificar que anticorpos, incluindo anticorpos maternos e imunização passiva, podem bloquear a virémia e prevenir ou amenizar a doença. Em crianças com défice de células T que são infectadas com sarampo, ocorre uma forma atípica de pneumonia causada por células gigantes sem desenvolvimento do exantema característico.

A infeção pelo vírus do sarampo leva a uma diminuição dos monócitos, macrófagos e linfócitos CD4, a qual se inicia anteriormente ao aparecimento do exantema e perdura num intervalo e tempo de até 1 mês, levando a uma diminuição da resposta imunitária contra o vírus do sarampo. Esta diminuição da resposta imunitária ocorre através de dois mecanismos: o primeiro consiste na infeção direta dos monócitos e células B e T e o segundo consiste na diminuição da produção de interleucina 12 (IL-12) e na resposta de células T-*helper* tipo TH-1. ^[9-12]

Síndrome Clínico

O sarampo é uma doença altamente contagiosa que, após o período de incubação, se inicia com sintomas prodrômicos como febre alta (39 a 40,5°C), coriza, tosse, conjuntivite e fotofobia (este último devido à uveíte anterior associada).

Os sintomas prodrômicos vão-se intensificando e, cerca de 2 dias após o seu início, dá-se o aparecimento das manchas de Koplik (lesões típicas na membrana da mucosa – figura 6). Estas manchas são patognomónicas de sarampo, consistindo em lesões branco azuladas irregulares de cerca de 1mm de diâmetro com halo eritematoso, sendo observadas, geralmente na mucosa bucal próximo do primeiro molar. No entanto, podem aparecer ainda noutras mucosas, tais como no palato, na conjuntiva e na vagina.^[14-17] Estas lesões persistem 24 a 48 horas e vão desaparecendo à medida que o exantema se vai desenvolvendo.^[17-20]



Figura 6 – Manchas de Koplik ^[13]

Após o desaparecimento das manchas de Koplik, concomitantemente com um aumento da febre, dá-se o aparecimento do exantema. O exantema característico do sarampo (figura 7) é um exantema eritematoso, maculopapular e não pruriginoso de duração aproximada de 3 a 7 dias que se inicia na linha de implantação do couro cabeludo, atrás dos pavilhões auriculares, propagando-se cerca de 1 a 2 dias depois dos primeiros sinais pelo pescoço, tronco, membros, palmas das mãos e plantas dos pés. Este pode confluir, principalmente a nível da face e do tronco.^[21] Por vezes pode ocorrer descamação, a qual pode passar despercebida pelos pais em crianças que tomem banho diariamente. Já nos casos de crianças malnutridas, é comumente visível uma descamação exagerada da pele.^[16,22,23]

Em pessoas imunocomprometidas o exantema pode ser mais severo e de duração mais duradoura com disseminação visceral, no entanto, em alguns destes doentes, poderá nunca se desenvolver exantema no decurso de um surto de sarampo. Normalmente, a febre persiste por 2 a 3 dias após o início do exantema e a tosse pode persistir por até 10 dias.

No decurso de uma infecção pelo vírus do sarampo são comumente esperados outros sintomas, entre eles odinofagia, dor abdominal e linfadenopatias generalizadas moderadas.

Para além do decurso natural da infecção pelo vírus do sarampo existe ainda o sarampo atípico. Este tipo de sarampo ocorre em pessoas às quais foi administrada a antiga vacina de sarampo inativada, tendo sido expostos ao vírus selvagem e ocorre ainda, apesar de raramente, em pessoas vacinadas com a vacina viral atenuada. Nestes casos a doença inicia-se abruptamente, apresentando um exantema mais intenso (principalmente nas zonas distais) e sendo possível o aparecimento de vesículas, petéquias, púrpura ou urticária, tendo uma apresentação mais grave que o sarampo típico. [24,25]



Figura 7 – Exantema maculopapular no sarampo [26]

Pode analisar-se mais detalhadamente o decurso clínico do Sarampo típico na figura 8.

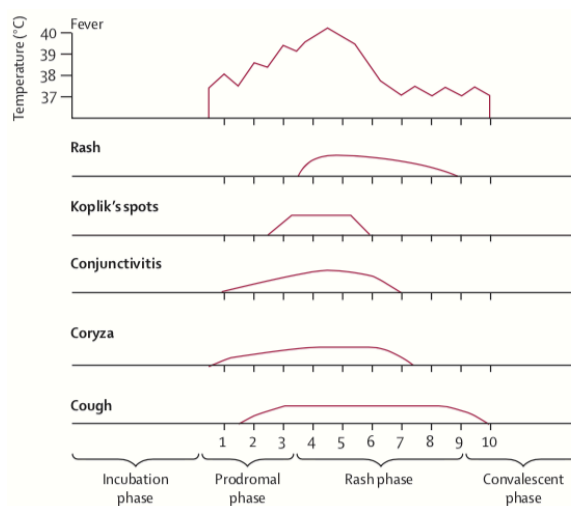


Figura 8 – Decurso clínico do Sarampo [27]

Complicações do Sarampo Típico

O vírus do sarampo infeta múltiplos sistemas de órgãos e tem como alvo as células epiteliais, reticuloendoteliais e os glóbulos brancos, incluindo os monócitos, macrófagos e os linfócitos T. ^[28] Estudos efetuados em crianças que faleceram devido à infeção pelo vírus do sarampo demonstraram a presença de células gigantes multinucleadas nos tratos respiratório e gastrointestinal e na maioria dos tecidos linfóides. ^[29-40]

No decurso de um surto de sarampo há que estar extremamente atento às complicações que podem advir da infeção dos vários órgãos, entre elas otite média aguda, surdez, pneumonia, laringotraqueobronquite ou *croup*, cegueira, superinfeção bacteriana, encefalite pós-infecciosa e panencefalite esclerosante aguda.

As complicações surgem mais comumente em crianças com menos de 5 anos ou em adultos jovens maiores de 20 anos de idade, grávidas, imunocomprometidos e malnutridos, particularmente crianças com défice de vitamina A, exposição intensa ao vírus do sarampo e pessoas não previamente vacinadas. ^[17,41]

O trato respiratório é um local onde ocorrem frequentemente complicações, sendo que a pneumonia é responsável pela maior parte dos casos de mortalidade e morbidade associados ao sarampo. ^[17] A pneumonia é mais frequentemente causada por patogénios virais ou bacterianos secundários, podendo ser, no entanto, causada pelo próprio vírus do sarampo, evoluindo para pneumonia de células gigantes de Hecht. ^[42] Este tipo de pneumonia surge em crianças com níveis deficitários de células T sendo que, na maioria dos casos, não ocorre o aparecimento do exantema maculopapular.

Quanto às convulsões febris, encontram-se descritos casos desencadeados pela febre alta em 0,1 a 2,3% das crianças nos Estados Unidos e no Reino Unido. ^[17]

No que concerne às complicações neurológicas, tais como a encefalite aguda viral ou bacteriana, estas resultam frequentemente em danos cerebrais permanentes, ocorrendo em aproximadamente 1 a 4 em cada 1000 casos. ^[42-45] A encefalite pós-infecciosa surge, normalmente, 2 semanas após o exantema, associando-se à desmielinização dos neurónios através de reações imunopatogénicas, ocorrendo mais frequentemente em

crianças mais velhas e em adultos. Esta complicação caracteriza-se por um quadro de convulsões, febre, cefaleias, irritabilidade e alteração do estado de consciência. ^[46]

Há, ainda, descrição de complicações oculares, tais como a queratite com ulceração corneana, as quais podem cursar com cicatrizes corneanas e cegueira permanente, principalmente em crianças com deficiência de vitamina A.

Após a infecção pelo vírus do sarampo, este pode persistir no sistema nervoso central e causar uma panencefalite esclerosante subaguda (SSPE), sendo que o seu aparecimento se inicia 6 a 10 anos após a infecção primária. Esta é a complicação mais grave associada ao sarampo, apesar de rara (atinge aproximadamente 7 em cada 1 milhão de doentes), caracterizando-se por sequelas neurológicas bastante tardias (aproximadamente 7 anos após o diagnóstico clínico de sarampo), mais prevalentes em crianças infetadas pelo vírus do sarampo até aos 2 anos de idade. A doença é caracterizada ainda por alterações da personalidade, comportamento e de memória, convulsões tónico-clónicas, amaurose e espasmos. ^[47] Felizmente, a incidência de SSPE tem diminuído exponencialmente devido aos programas de vacinação do sarampo, estimando-se que atualmente ocorra entre 1 em cada 2.500 a 1 em cada 10.000 casos de sarampo. ^[48,49] O risco de SSPE é maior quando a infecção vírica ocorre numa idade mais precoce. ^[45,50]

No que respeita à otite média aguda, para além de ser a doença mais comum no trato respiratório superior (8.5 a 25% dos casos, subindo até 50% nos países em desenvolvimento), esta é ainda uma das complicações mais comuns do vírus do sarampo, ocorrendo em 5-50% dos doentes. ^[51-55] O número de casos de otite média aguda vai diminuindo com o aumento da idade do doente, pensando-se estar associado com o aumento do diâmetro da trompa de Eustáquio e pela diminuição do risco de obstrução. ^[17]

Considerava-se que a causa da otite média aguda seria uma infeção bacteriana secundária, no entanto, já houve dois casos reportados em que se isolou o vírus do sarampo diretamente do líquido do ouvido médio de crianças com esse diagnóstico.

No primeiro caso, uma criança de 11 meses iniciou um quadro típico de sarampo onde à otoscopia se verificava uma membrana timpânica direita opaca e com pouca

mobilidade e uma membrana timpânica esquerda normal. Através de miringotomia, foi possível obter o líquido presente no ouvido médio e, após culturas bacterianas e virais tanto deste líquido como do exsudado nasofaríngeo, foi possível o isolamento do vírus do sarampo de ambos. Ao 7º dia foram testados os anticorpos para o vírus do sarampo, tendo a titulação de IgM sido de 13.8 (o valor máximo normal é de 0.80). 6 dias após a alta, a criança foi re-internada, apresentando à otoscopia uma membrana timpânica direita perfurada e uma membrana timpânica esquerda ruborizada e edemaciada. Após obtenção de novos exsudados nasofaríngeo e do líquido do ouvido médio foi possível isolar *Streptococcus pneumoniae* sensíveis à penicilina (SPSP) nas secreções nasofaríngeas, tendo sido realizada miringotomia e prescrita Amoxicilina oral. Apesar de tudo isto, 35 dias após este re-internamento, a criança recorreu novamente ao hospital por otite média aguda bilateral, tendo sido isolados *Streptococcus pneumoniae* com resistência intermédia à penicilina (SPIP) no exsudado nasofaríngeo.

A título de resumo, à data da primeira hospitalização, o vírus do sarampo foi isolado do exsudado nasofaríngeo e do líquido do ouvido médio e não foi isolada nenhuma bactéria concomitante, concluindo-se que o vírus do sarampo foi a causa direta da otite média aguda da criança em causa. No entanto, na segunda e terceira hospitalizações, esta otite média aguda recorreu duas vezes, sendo que ambas se deveram a SPSP e SPIP, respetivamente. Este doente não tinha antecedentes pessoais de otite média aguda nem antecedentes familiares de relevo e seria provável pensar-se que a mucosa do trato respiratório superior, incluindo a trompa de Eustáquio e o ouvido médio, teriam sido danificados pela infeção anterior do sarampo, levando à recorrência da otite média aguda pelas bactérias.

Quanto ao segundo caso documentado, uma criança de 10 meses com antecedentes pessoais de otite média aguda 2 meses antes e sem antecedentes familiares de relevo, iniciou um quadro de otite média aguda concomitante com febre alta e rinorreia purulenta persistente. A visualização por otoscopia revelou uma membrana timpânica esquerda opaca e com pouca mobilidade e uma membrana timpânica direita ligeiramente opaca. Após colheita do exsudado nasofaríngeo foi isolado *Haemophilus Influenzae* não produtor de beta-lactamases resistente à penicilina (BLNAR), tendo sido medicado com Ceftriaxone e Meropenem para a otite média aguda devido a BLNAR. No entanto, 5 dias após o seu internamento, diagnosticou-se sarampo devido ao

aparecimento de manchas de Koplik e de exantema maculopapular. À otoscopia verificou-se que não teria havido nenhuma melhoria do quadro, tendo sido realizadas miringotomias em ambos os ouvidos e, após nova colheita do exsudado nasofaríngeo e do líquido do ouvido médio, foi isolado o vírus do sarampo, sendo a titulação de IgM contra o vírus do sarampo de 13.2.

A título de resumo deste segundo caso, anteriormente à hospitalização, atribuiu-se a causa de otite média aguda à BLNAR isolada, uma vez que este foi o único isolado no exsudado nasofaríngeo. No entanto, por ausência de melhoria do quadro e pelo aparecimento de sinais patognomônicos de sarampo (manchas de Koplik), foi considerado que a otite média aguda se deveu apenas ao vírus do sarampo ou a uma infecção conjunta do vírus do sarampo com BLNAR. ^[56]

Em qualquer um dos dois casos não se conseguiu apurar se o vírus do sarampo invadiu diretamente o ouvido médio através da trompa de Eustáquio, se infetou indiretamente através da virémia associada ou por ambos os mecanismos.

Para além destes dois casos, Bordley e Kapur examinaram amostras de osso temporal de 4 crianças que tiveram uma otite média aguda e faleceram de pneumonia secundária a uma infecção pelo vírus do sarampo, sendo que num dos doentes foram encontradas células gigantes multilobuladas (células de Warthin-Finkelday) na mucosa do ouvido médio, em tudo semelhantes às existentes no tecido linfóide, na traqueia e nos brônquios após infecção pelo vírus, sugerindo assim a invasão pelo mesmo no ouvido médio do doente e conseqüente otite média aguda. ^[57]

No que concerne à surdez provocada após uma infecção pelo vírus do sarampo, a mesma vai ser abordada posteriormente.

Epidemiologia

Previamente ao licenciamento e uso alargado da vacina anti-sarampo através do Programa de Imunização Global, expandido em 1974, os ciclos epidémicos do sarampo ocorriam a cada 2 a 3 anos e praticamente toda a população foi infetada pelo vírus do sarampo durante a sua infância, sendo que mais de 90% dos indivíduos foram infetados entre os 10 e os 15 anos.^[58-60] Em 1980, anteriormente à implementação de programas de vacinação, o sarampo causava mais de 2 milhões de mortes por ano e entre 15.000 e 60.000 casos de cegueira a cada ano.^[61,62] No entanto, devido às melhorias na nutrição, no estado socioeconómico das populações, nos cuidados de saúde e através do aumento da cobertura vacinal, as mortes têm vindo a diminuir substancialmente.^[63]

Este progresso tem levado a que os médicos não estejam familiarizados com o diagnóstico e a gestão de casos de sarampo. Consequentemente, na atualidade, existem casos que foram inicialmente mal diagnosticados, consistindo num problema de saúde pública uma vez que, ao não ser reconhecido o vírus, desenvolvem-se falhas na implementação dos procedimentos de isolamento apropriados, podendo levar a infeções nosocomiais.

Para além disso, é importante reforçar que os casos de sarampo na atualidade ocorrem em pessoas não vacinadas, principalmente entre aqueles que viajam para o estrangeiro, os que se encontram expostos ao vírus do sarampo através do contacto com viajantes infetados ou durante surtos que ocorrem após importação do vírus. É, desta forma, de extrema importância que os médicos estejam atentos ao estado vacinal dos seus doentes e, caso seja detetada alguma falha na vacinação, deve educar a família (criança envolvida e os respetivos progenitores) dos procedimentos que devem seguir caso eles ou a criança desenvolvam sintomas coincidentes com os do síndrome clínico do sarampo, entre os quais evitar a exposição de outras pessoas não infetadas ao vírus. Ademais, os médicos devem sempre ter em consideração o sarampo como um diagnóstico diferencial caso o doente tenha como antecedentes pessoais viagens recentes, vacinação não atualizada ou nunca administrada ou residência numa comunidade com um surto conhecido.^[64]

É, ainda, de elevada importância acrescentar que cerca de 98% da mortalidade provocada pelo vírus do sarampo ocorre nos países em desenvolvimento, contabilizando-se somente em África 500.000 mortes por ano devidos ao sarampo, não havendo assim dúvidas que as complicações desta doença têm diminuído substancialmente devido à vacinação. Nestes países a infeção mostra alguma periodicidade, aumentando a sua incidência no final do Inverno ou início da Primavera e durante os meses mais chuvosos nas comunidades com pobres condições sanitárias nas suas habitações e onde é bastante evidente a sobrelotação populacional. Nos países onde a malnutrição é comum, a mortalidade pelo vírus do sarampo pode disparar até aos 25%. [65]

A Organização Mundial de Saúde publica anualmente a estimativa da cobertura vacinal de ambas as doses da VASPR na Europa (figura 9). Desde o ano de 1980, a cobertura vacinal tem vindo a aumentar globalmente (figura 10), sendo que em 2017 a cobertura vacinal da primeira dose da vacina a nível mundial era de 85% e a cobertura vacinal da segunda dose aumentou para os 67%, podendo-se verificar o aumento da cobertura de ambas as doses no período compreendido entre 2010 e 2017 na figura 12. [27,66-68]

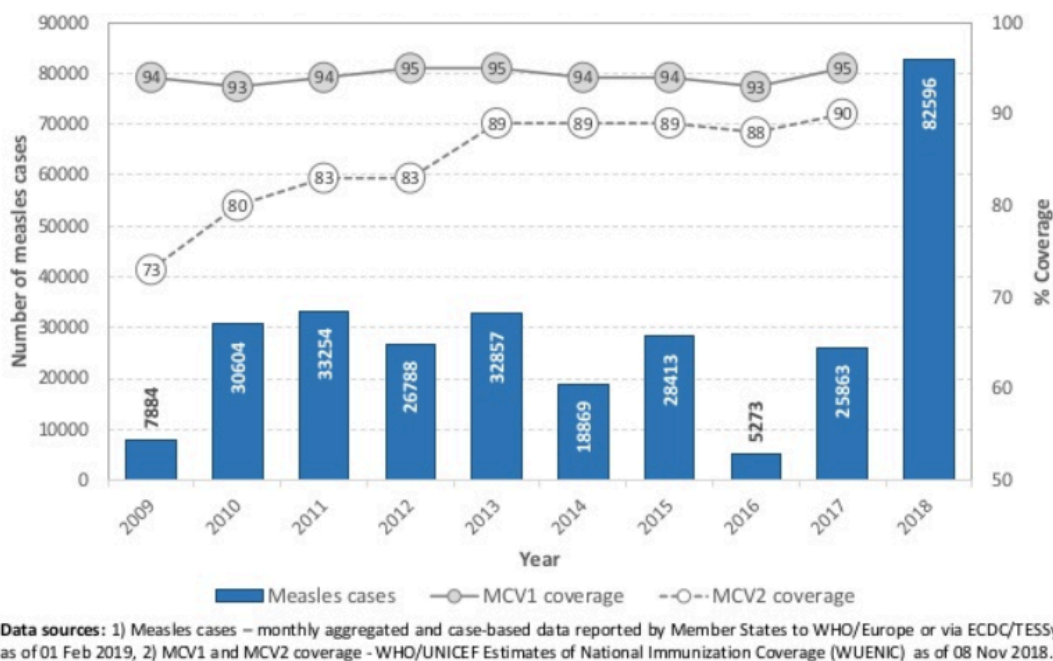


Figura 9 - Número de casos anuais de sarampo e cobertura vacinal de ambas as doses da VASPR na Europa de 2009 a 2018 (MCV1 – primeira dose vacinal; MCV2 – segunda dose vacinal) [68]

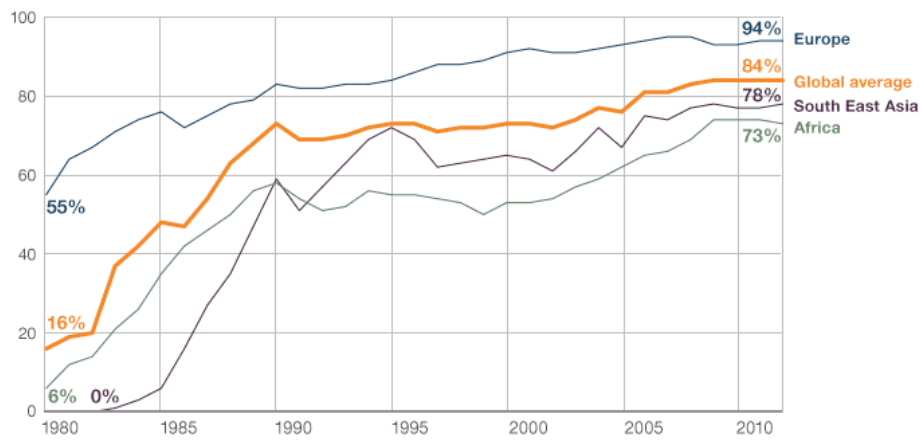


Figura 10 – Cobertura vacinal do Sarampo (%) a nível mundial de 1980 a 2012 [66]

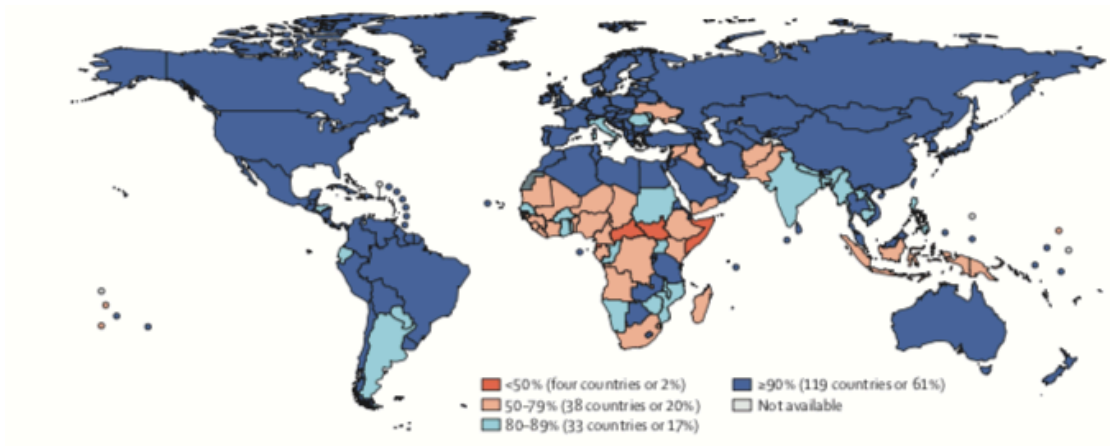


Figura 11 - Cobertura vacinal da primeira dose da vacina contra o sarampo em crianças em 2015 [27]

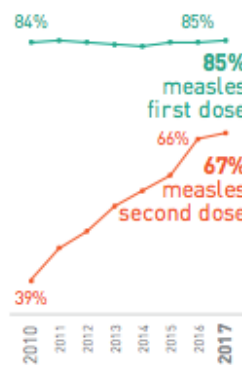


Figura 12 - Cobertura vacinal de ambas as doses da vacina contra o sarampo entre 2010 e 2017 a nível mundial [67]

No período decorrente entre Fevereiro de 2018 e Janeiro de 2019, 13 países tiveram uma incidência de sarampo de mais de 50 casos por cada milhão de habitantes, sendo evidente que o sarampo continua endêmico em alguns países, tais como a Índia, Ucrânia, Paquistão, Filipinas, Iémen, Madagáscar, Brasil, Nigéria, Venezuela, a República Democrática do Congo (figura 13 e quadro 1). No entanto, é de extrema importância a referência a uma elevada incidência em certos países da Europa, tais como a Sérvia, a Geórgia, a Albânia e Montenegro (quadro 2).^[69]

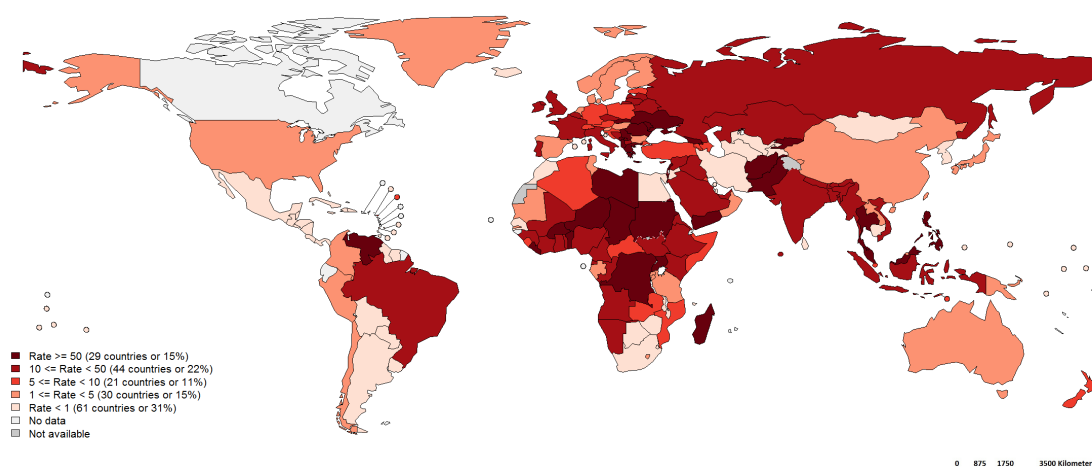


Figura 13 – Casos reportados de sarampo (casos/milhão populacional) entre Fevereiro de 2018 e Janeiro de 2019^[69]

Top 10**		
Country	Cases	Rate
India	64972	49.07
Ukraine	53218	1197.56
Pakistan	33224	171.96
Philippines	20755	200.88
Yemen	12617	457.40
Madagascar	12052	484.12
Brazil	10262	49.42
Nigeria	6836	36.75
Venezuela (Bolivarian Republic of)	5643	178.76
DR Congo	5494	69.78

Other countries with high incidence rates***		
Country	Cases	Rate
Serbia	5076	575.50
Georgia	2203	561.22
Albania	1466	500.97
Liberia	1902	412.24
Israel	2919	356.33
Montenegro	203	322.93

Quadros 1 e 2- À esquerda encontram-se os países com o maior número de casos reportados de sarampo (casos/milhão populacional) entre Fevereiro de 2018 e Janeiro de 2019 e à direita os países com a maior taxa de incidência, excluindo os que se encontram no top 10 no mesmo período^[69]

Diagnóstico e Testes Laboratoriais

O exantema maculopapular e as manchas de Koplik constituem manifestações clínicas típicas que permitem o diagnóstico clínico. No entanto, é necessário um diagnóstico laboratorial para fins epidemiológicos e estatísticos.

O vírus do sarampo é de difícil isolamento e cultura, apesar de crescer bem em culturas de células humanas. O teste serológico mais comum consiste na detecção da imunoglobulina M (IgM) específica para o sarampo através de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), realizando-se para tal uma colheita de secreções do trato respiratório ou de sangue durante a fase prodrômica e até 1 a 2 dias após o início do exantema; caso as duas colheitas anteriores não sejam bem sucedidas pode ser realizada uma colheita de urina. O método de ELISA não é infalível. Nos 3 primeiros dias do exantema, quando a titulação de anticorpos IgM ainda não se encontra em níveis detetáveis, o teste pode dar um falso negativo. Os outros métodos laboratoriais utilizados são a cultura viral, imunofluorescência (para detecção do antígeno viral) e a análise da PCR com transcriptase reversa (RT-PCR; para detecção do genoma viral).

Em pessoas previamente vacinadas em que haja suspeição de infecção pelo vírus do sarampo, não deve ser utilizado um teste IgM negativo isolado como base para ser feito o diagnóstico.^[70]

Tratamento

Uma vez que não há uma terapêutica antiviral específica para o sarampo, a gestão dos casos de sarampo baseia-se na prevenção através da administração da vacina (melhor opção a fim de uma redução significativa na incidência da doença) e no tratamento das complicações e infeções secundárias ao síndrome clínico.

A vacina anti-sarampo utilizada globalmente encontra-se licenciada numa vacina monovalente (vacina VAS em Portugal e MR em inglês) ou numa vacina combinada na formulação sarampo-parotidite-rubéola (VASPR em português e MMR em inglês) ou sarampo-parotidite-rubéola-varicela (MMRV), sendo que a vacina utilizada em Portugal é a vacina combinada VASPR. São recomendadas duas doses vacinais, sendo que o calendário vacinal em Portugal em vigor recomenda a toma da primeira dose aos 12 meses e da segunda dose aos 5 anos, no entanto, a vacina encontra-se indicada na prevenção contra o sarampo e pode ser administrada em maiores de 12 meses, inclusive, durante toda a vida.

Esquemas Vacinais de Recurso

Caso alguma das doses não tenha sido administrada, isto é, em pessoas sem registo de vacinação, sem qualquer dose anterior de uma ou mais vacinas, com esquemas incompletos ou com esquemas diferentes do recomendado, utilizam-se os esquemas vacinais de recurso. No caso da vacina VASPR, em que a 2ª dose constitui uma segunda oportunidade de imunização, recomenda-se que seja respeitado um intervalo de 3 anos entre as duas doses, no entanto, o intervalo mínimo entre as duas doses de VASPR é de 4 semanas e deve ser aplicado o intervalo mais adequado a cada caso, tendo em consideração a idade recomendada para a segunda dose.

Recomenda-se apenas o número de doses necessário para completar o esquema de cada vacina, de acordo com a idade, sendo que no caso da VASPR não existe idade mínima para iniciar a administração, desde que tenham nascido a partir de 1970 (mais de 97% das pessoas nascidas anteriormente a esse ano encontram-se protegidas) e não há idade máxima para completar o plano.

Risco de Exposição em Viagem

Em caso de risco de exposição em viagem, isto é, em caso de viajantes para áreas de risco ou de epidemia, a primeira dose pode ser administrada a partir dos 6 meses de idade, sendo que esta dose é considerada como “dose zero” e o esquema tem que ser reiniciado a partir dos 12 meses de idade.

Idade	Número de doses de VASPR recomendadas ¹
≥6 meses e <12 meses	1 dose ² Considerada dose “zero”, devendo ser administrada a VASPR 1 aos 12 meses de idade
≥12 meses e <18 anos	2 doses Antecipar a VASPR 2, se necessário (intervalo ≥4 semanas entre doses)
≥18 anos (independentemente do ano de nascimento)	1 dose Profissional de saúde: 2 doses

¹ Vacinar apenas pessoas sem história credível de sarampo e que não tenham o número de doses recomendado neste quadro

² Por indicação expressa da DGS, da Autoridade de Saúde ou prescrição do médico assistente

Quadro 3 – PNV: Vacinação Recomendada Contra o Sarampo (VASPR), se houver risco de exposição em viagem ^[71]

Profissionais de Saúde

No que concerne aos profissionais de saúde, a vacinação contra o sarampo é fundamental de modo a garantir a sua adequada proteção e, ainda, a fim de evitar a existência de cadeias de transmissão em serviços de saúde e o subsequente contágio de pessoas com maior risco de complicações. É, assim, necessário que todos os profissionais de saúde, independentemente da idade e sem história credível de sarampo, estejam vacinados com 2 doses da VASPR num intervalo mínimo de 4 semanas. Não se encontra recomendada a determinação de anticorpos contra sarampo (serologia pré-vacinal) a fim de tomar a decisão de vacinar.

Estado vacinal	Número de doses de VASPR recomendadas
Sem registo de vacina (VAS ou VASPR) e sem história credível de sarampo	Esquema de 2 doses (0, 4 semanas)
Registo de 1 dose de vacina (VAS ou VASPR)	VASPR 2, o mais rapidamente possível (intervalo mínimo de 4 semanas entre doses)
Registo de 2 doses (VAS ou VASPR)	0 doses

Quadro 4 – PNV: Procedimentos a adotar na vacinação contra o sarampo (VASPR) em profissionais de saúde sem registo de vacinação, não vacinados corretamente (VAS/VASPR) e sem história credível de sarampo ^[71]

Profilaxia Pós-Exposição

Caso já tenha existido uma exposição, dever-se-á ter em consideração a profilaxia após-exposição, a qual se enquadra na gestão de casos e surtos. Neste caso, encontra-se indicada a vacinação urgente de contactos suscetíveis, e a pós-exposição a casos possíveis, prováveis ou confirmados de sarampo com o objetivo de uma proteção individual (caso a vacinação tenha sido efetuada nas 72 horas após o início da exposição), de modo a atualizar os esquemas vacinais em atraso (*catch-up*) ou ainda a fim de reduzir a circulação do agente na comunidade.

Neste âmbito, as pessoas sem história credível de sarampo que não tenham o número recomendado de doses de vacina isolada ou combinada contra o sarampo são vacinadas com as doses necessárias – quadro 5.

A imunoglobulina humana pode ser administrada nos 6 dias após a exposição com o intuito de prevenir ou mitigar o sarampo numa pessoa suscetível.^[3,71] Para além disso, a imunização passiva com imunoglobulina humana encontra-se recomendada, por prescrição médica, nas seguintes situações em que a VASPR se encontra contraindicada: menores de 6 meses de idade, grávidas e na infeção por HIV com imunodepressão grave.^[71]

Idade/condição	Recomendações VASPR ²
≥6 Meses e <12 meses	1 dose ³ Considerada dose "zero", devendo ser administrada a VASPR 1 aos 12 meses de idade
≥12 Meses e <18 anos de idade	2 doses Antecipar a VASPR 2, se necessário
≥18 Anos e nascidos ≥1970 ⁴	2 doses
≥18 Anos e nascidos <1970 ⁴	1 dose
Profissionais de saúde	2 doses
Infeção VIH sem imunodepressão grave ^{5, 6}	Vacinar de acordo com a idade
Outras: asplenia ⁵ , défice de fatores do complemento ⁵ , doença renal/hepática crónica, diabetes mellitus	Vacinar de acordo com a idade

¹ Vacinar apenas pessoas sem história credível de sarampo e que não tenham o número de doses recomendado neste quadro

² Intervalo ≥4 semanas entre doses

³ Por indicação expressa da DGS, da Autoridade de Saúde ou prescrição do médico assistente

⁴ Segundo o Inquérito Serológico Nacional 2001/2002, >97% dos nascidos antes de 1970 estão protegidos

⁵ Nestas condições a vacina apenas é administrada por prescrição médica

⁶ Considera-se sem imunodepressão grave quando: ≥6 anos de idade - CD4 ≥200/μl, durante >6 meses; 1-5 anos de idade - CD4 ≥500/μl e ≥15% dos linfócitos T, durante >6 meses

Quadro 5 – PNV: Vacinação recomendada contra o sarampo (VASPR) em pós-exposição ^[71]

Infecções Bacterianas Secundárias

Em pacientes com infecções bacterianas secundárias deve-se medicar com antibioticoterapia a fim de diminuir a morbidade e mortalidade. [21] É, ainda, de salientar que não existe nenhum benefício no uso de dexametasona em caso de encefalite. [13]

Toma de Vitamina A

A Organização Mundial de Saúde recomenda a toma de vitamina A por crianças com idade igual ou superior a 12 meses (200.000 UI ao dia durante 2 dias) que se encontrem infetadas com sarampo, uma vez que o défice de vitamina A se encontra relacionado com um risco aumentado de complicações de sarampo e com um aumento da mortalidade. [59,72,73]

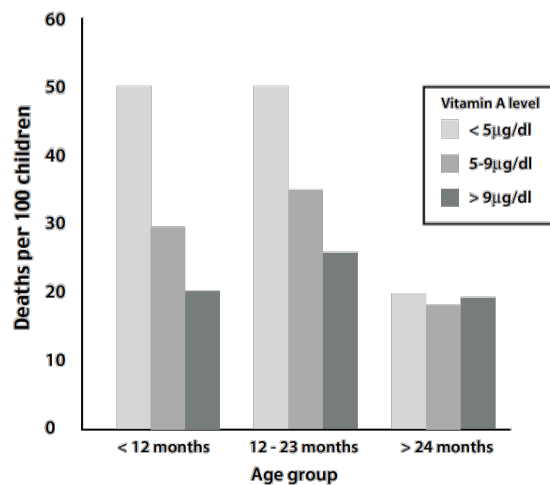


Figura 14 – Mortes causadas pelo sarampo de acordo com a idade e níveis de vitamina A [74]

Campanha de vacinação de repescagem contra o sarampo em Portugal em crianças e adultos

Tendo em consideração o aumento do número de casos de sarampo notificados na Europa desde 2016 e atividade epidémica em Portugal em 2017, é importante o reforço da vacinação em crianças e adultos que não cumpram as recomendações do Programa Nacional de Vacinação (PNV) de 2017. Assim, a 05 de Julho de 2017 foi iniciada uma campanha de vacinação cuja população alvo consiste em pessoas sem história credível de sarampo menores de 18 anos de idade, profissionais de saúde (independentemente da idade) e adultos (maiores de 18 anos) nascidos a partir de 1970 (inclusive).

O esquema vacinal recomendado consiste na atualização do esquema recomendado no PNV, isto é, para menores de 18 anos deve ser administrada uma dose caso a criança tenha uma idade compreendida entre 1 e 4 anos e duas doses caso a criança tenha entre 5 e 17 anos.

No caso de profissionais de saúde que contactam com doentes, independentemente da sua idade e sem história credível de sarampo, devem ser administradas 2 doses.

No caso dos adultos não vacinados com idade superior a 18 anos, que tenham nascido a partir de 1970 (inclusive) e sem história credível da doença, deve ser administrada uma dose. ^[75]

VASPR

O vírus do sarampo apareceu há cerca de mil anos aquando da domesticação do gado. O contacto próximo com o gado durante um longo período de tempo permitiu que o vírus da peste bovina se mutasse o suficiente para transitar do gado bovino para o humano.

O vírus do sarampo possui apenas um serotipo, infeta apenas os humanos e a infeção manifesta-se, geralmente, segundo o seu síndrome clínico, tendo esta propriedade facilitado o desenvolvimento de uma vacina eficaz em 1963.^[76]

Anteriormente à introdução da vacina, o vírus do sarampo infetava 95 a 98% das crianças até aos 18 anos, sendo comum a exposição propositada das crianças nos primeiros anos escolares, já que era conhecido que a infeção pelo vírus do sarampo em adultos seria de maior gravidade.^[17,77-80]

Têm ocorrido, cada vez mais frequentemente, surtos de sarampo nos Estados Unidos^[81] e na União Europeia,^[82] tendo ocorrido em 2017 um surto em Portugal,^[83] numa altura em que se pensava que a doença estaria quase erradicada, uma vez que não havia sido registado nenhum caso desde 2005.^[84] Para uma melhor compreensão, ir-se-á abordar a história da vacina anti-sarampo.

Desenvolvimento da vacina anti-sarampo

A procura da vacina anti-sarampo iniciou-se em 1954 quando a dupla formada pelo cientista biomédico John Franklin Enders e o pediatra Thomas Chalmers Peebles isolou pela primeira vez, com sucesso, o vírus do sarampo numa cultura de células renais humanas utilizando amostras sanguíneas e lavado orofaríngeo de um rapaz infetado pelo vírus do sarampo (Edmonston-B strain).^[85, 86] Nesta altura, Enders decidiu investir na vacina anti-sarampo tendo-se juntado a outra equipa (Samuel L. Katz – infecciólogista pediátrico - e Milan V. Milovanovic - virologista) e desenvolvido a primeira vacina viva contra o sarampo autorizada nos Estados Unidos, em 1963. Porém, após estudos clínicos terem demonstrado que esta vacina era demasiado reactogénica, Enders retirou a patente e encorajou outros cientistas na procura de uma nova vacina viva anti-sarampo atenuada.

Assim, em Março de 1963, foram aprovadas duas vacinas anti-sarampo nos Estados Unidos: uma vacina viva produzida pela *Merck* e uma vacina inativada produzida pela *Pfizer*, com diferentes respostas imunitárias.

Quanto à vacina viva da *Merck* (*Rubeovax*), uma única dose produzia uma resposta dos anticorpos em mais de 95% das crianças, garantindo uma proteção de longa duração, apesar de apresentar diversos efeitos adversos, entre eles febre alta e exantema. No entanto, caso fosse administrada γ globulina, esses efeitos seriam reduzidos.

No que consta à vacina inativada da *Pfizer* (*Pfizer-Vax, Measles-K*), esta era administrada num esquema de 3 doses por mês, levando a que não se desenvolvessem efeitos adversos, porém os níveis de anticorpos eram mais baixos do que os desenvolvidos pela vacina viva, não se sabendo se persistiriam por mais do que 6 meses.

Foi ainda testada uma terceira forma de administração que consistia num calendário combinado, administrando-se a dose da vacina inativada aproximadamente um mês antes da dose da vacina viva, tendo sido demonstrado que os efeitos adversos decorrentes da vacina viva eram amplamente reduzidos.^[87] Após atenuação posterior do

vírus Edmonston-B strain, deixou de ser necessária a administração conjunta da γ globulina com a vacina.

No intervalo de tempo decorrente entre 1963 e 1968 esteve disponível uma nova vacina inativada por formalina, no entanto a mesma foi retirada do mercado devido ao aparecimento de casos de sarampo atípico na população. ^[24,25] Posteriormente, a Edmonston-B strain foi atenuada para a Schwartz strain, utilizada globalmente como vacina anti-sarampo, e ainda mais atenuada para a Enders (Moraten) strain, utilizada nos Estados Unidos. A vacina anti-sarampo utilizada globalmente encontra-se licenciada numa vacina monovalente ou numa vacina combinada na formulação sarampo-parotidite-rubéola ou sarampo-parotidite-rubéola-varicela.

Leis Americanas de Assistência às Vacinas (1962-1977)

No decorrer de 1962, devido a níveis de proteção baixos em grupos mais desfavorecidos que não possuíam meios económicos para pagar as vacinas, o Congresso Americano aprovou a lei de Assistência às Vacinas, autorizando a assistência financeira a programas de vacinação contra a poliomielite, difteria, tosse convulsa e tétano, à qual se juntou o sarampo em 1965.

A vacina anti-sarampo foi introduzida em 1963 com a toma de uma dose, tendo a incidência da doença diminuído. Uma vez que existiam vacinas anti-sarampo eficazes já testadas extensivamente durante 4 anos, ^[88] foi iniciada uma campanha de erradicação do sarampo nos Estados Unidos em 1967, com a distribuição de 11,7 milhões de doses vacinais entre 1967 e 1968, o que levou à diminuição do número de casos de sarampo dos 900.000 para os 250.000. No entanto, devido à autorização pelo Congresso Americano de uma lei que defendia o não financiamento federal para a imunização da comunidade em 1969, o número de doses distribuídas diminuiu para os 9.4 milhões e o número de casos de sarampo voltou a aumentar dos 290.000 em 1969 para os 533.000 em 1970 e 847.000 em 1971.

Este aumento do número de casos de sarampo tornou possível a conexão entre a eficácia da vacina e a diminuição do número de casos da doença, levando à restituição da lei do financiamento estatal, possibilitando uma nova queda do número de casos de sarampo para os 400.000 casos em 1972 – figura 15.

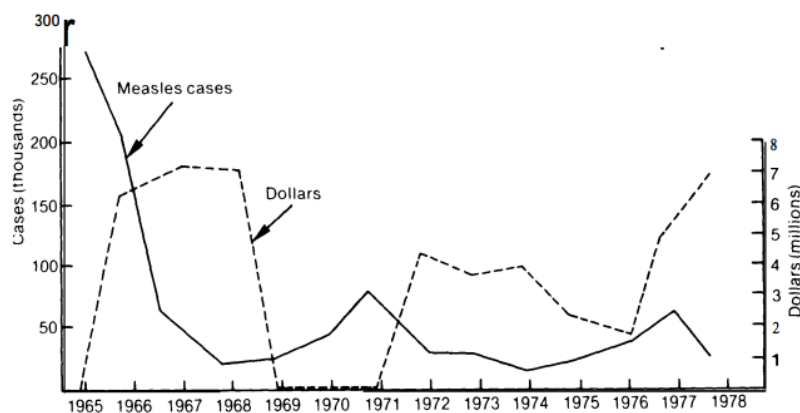


Figura 15 – Casos de Sarampo e Fundos Federais para os programas de controlo do sarampo nos Estados Unidos entre 1965 e 1978 ^[89]

O mesmo aconteceu a partir de 1972, numa era em que o Governo Federal Americano diminuiu o financiamento da vacina em 2 milhões de dólares, voltando a aumentar o número de casos reportados de sarampo de 31.000 em 1972 para 39.000 em 1976 e 60.000 em 1977. Com estes dados, o Governo Federal teve de recuar na sua decisão, aumentando o financiamento em 1977, atingindo aproximadamente 7 milhões de dólares em 1978 e diminuindo a incidência do sarampo nos últimos 3 meses de 1977 e, nas primeiras 26 semanas de 1978. ^[89]

Aparecimento da segunda dose vacinal

No decorrer da década de 80, o sarampo ocorria maioritariamente entre crianças não vacinadas em idade pré-escolar e entre crianças que receberam a primeira dose da vacina em idade escolar. ^[90] Estes surtos em populações escolares altamente vacinadas (com cobertura vacinal superior a 99%) sugeriram que seria necessária uma segunda dose vacinal administrada a todas as crianças, a qual foi recomendada em 1989. ^[91] No entanto, entre 1989 e 1991 houve um aumento do número de casos reportados da doença (53.685 casos), resultando em 11.000 hospitalizações e 123 mortes (figura 16). ^[92] Nesta data, a epidemiologia do sarampo caracterizava-se por surtos em escolas cujos estudantes se encontravam predominantemente vacinados, no entanto, o principal grupo afetado seriam crianças não vacinadas em idade pré-escolar que habitavam em áreas urbanas pobres dentro de grandes cidades, tendo sido destacada a importância da administração da primeira dose da vacina no seu devido período e do rastreio da cobertura em crianças em idade pré-escolar. ^[92]

Em 1990, a cobertura da primeira dose vacinal em crianças dos 19 aos 35 meses atingiu os 90% e a segunda dose da vacina foi rapidamente implementada como pré-requisito para a admissão escolar, levando a uma diminuição dos casos de sarampo de 27.786 em 1990 para 508 em 1996 (figura 16). ^[93] No decorrer da década, os casos permaneceram abaixo dos 150 (incidência superior a 1 milhão), tendo sido a doença declarada como erradicada nos Estados Unidos em 2000. ^[94]

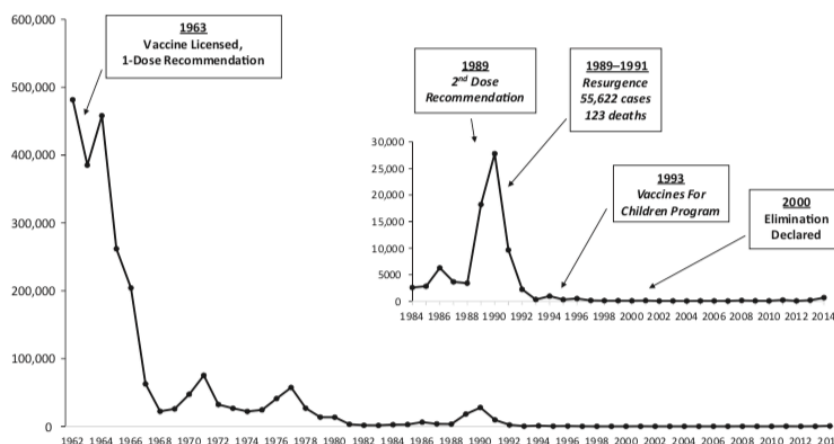


Figura 16 - Casos reportados de sarampo por ano nos Estados Unidos da América de 1962 até 2014 ^[64]

Após a erradicação da doença nos Estados Unidos têm ocorrido anualmente surtos, sendo que o maior reportado entre 2001 e 2010 teve 34 casos. ^[95,96] No entanto, entre 2011 e 2014 houve um aumento do número de casos reportados (figura 17).

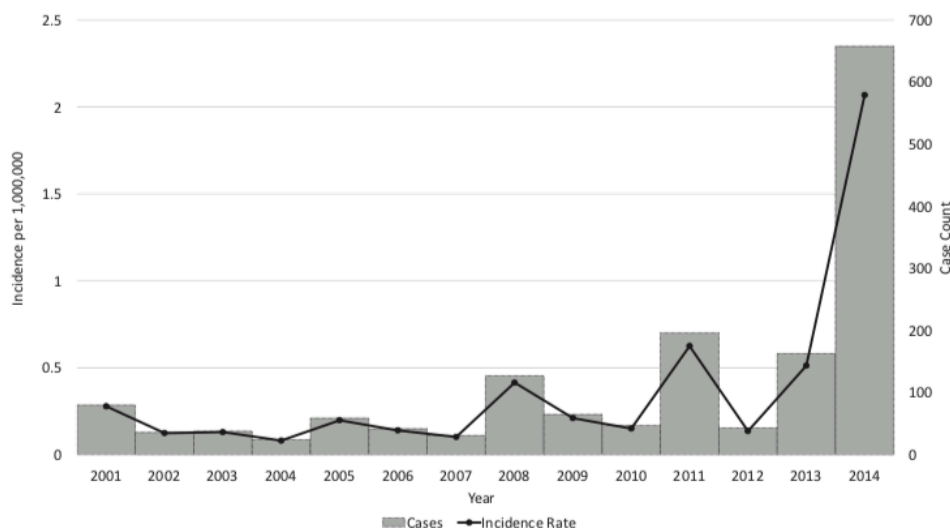


Figura 17 – Casos reportados de sarampo e incidência por ano após erradicação da doença nos Estados Unidos da América de 2001 a 2014 ^[64]

Nesta era pós-erradicação do sarampo, a grande maioria dos infectados pelo vírus do sarampo não se encontram vacinados para o vírus ou desconhecem o seu estado vacinal, sendo que uma grande parte dos doentes não vacinados são eleitos para tal mas escolhem não se vacinar a si ou aos seus filhos por motivos pessoais ou religiosos. ^[97-100]

Devido ao aumento da cobertura vacinal, do estado socioeconómico de certos países e aos esforços na eliminação do sarampo, o número de casos estimados e a mortalidade diminuíram substancialmente (figura 18). Entre 2000 e 2013, a incidência anual global de sarampo diminuiu 72%, de 146 para 40 em cada milhão de pessoas, e o número anual estimado de mortes causadas por sarampo decresceu 75%, de 544.200 para 145.700. ^[2,101] Pode ainda acrescentar-se que neste intervalo de tempo foram prevenidas 15.6 milhões de mortes através da vacinação e de esforços combinados na eliminação do sarampo e que dos 24 genótipos conhecidos do vírus do sarampo, aproximadamente metade desapareceram de circulação, sendo apenas detetados 8 em 2014. ^[101, 102] No entanto, apesar de tudo isto, o sarampo continua com elevadas taxas de incidência em alguns países em desenvolvimento.

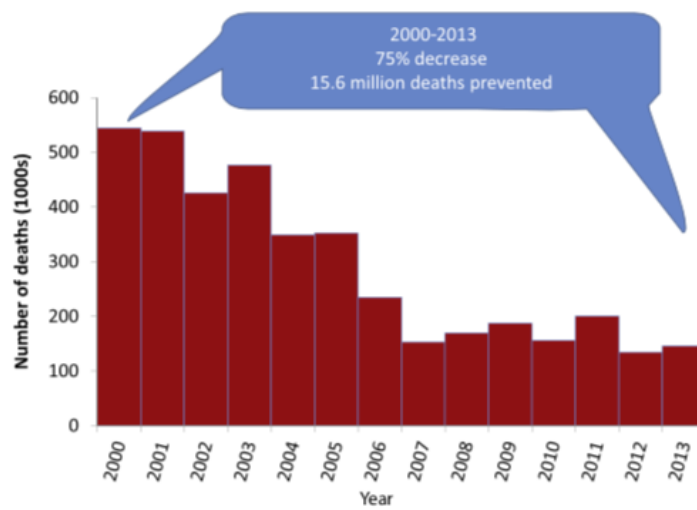


Figura 18 – Mortalidade causada pelo vírus do sarampo globalmente, de 2000 a 2013 ^[64]

Políticas de Imunização nos Estados Unidos da América e no Reino Unido (1963-1968)

No Reino Unido, a introdução da vacina anti-sarampo foi mais demorada uma vez que não era consensual a conveniência do aumento da vacinação. Enquanto algumas pessoas, tais como o editor do *British Medical Journal*, constatavam que o sarampo era normalmente considerado uma parte do desenvolvimento das crianças e que existia um elevado risco de não adesão à vacinação pela população devido ao aumento do número injeções vacinais a que teriam de submeter as suas crianças, uma vez que a administração desta vacina inativada requeria a injeção de mais 3 doses, outras pessoas, como D.L. Miller dos serviços laboratoriais de Saúde Pública centrais do Reino Unido, defendiam a imunização em massa uma vez que, segundo um estudo feito durante um surto de sarampo decorrido de 1 de Janeiro a 30 de Abril de 1963, 1 em cada 15 pessoas que contraíram a doença tiveram complicações graves decorrentes desse síndrome clínico (cuja amostra era de 58.003 pessoas). Neste estudo foi ainda demonstrada uma maior incidência de complicações em crianças, sendo que a bronquite e a pneumonia foram reportadas em 38 por 1.000 casos, a otite média em 25 por cada 1.000 casos e distúrbios neurológicos em 4 por cada 1.000 casos. ^[103]

Apesar de tudo isto, atingiu-se um consenso: a vacinação contra o vírus do sarampo seria mais benéfica do que os riscos associados, continuando a questão de como deveria ser aplicada, uma vez que a vacina viva era problemática, já que produzia muitos efeitos adversos, mas a vacina inativada conferia uma proteção de durabilidade questionável.

No início de 1964, o *Medical Research Council* (MRC) iniciou um estudo sobre o sarampo envolvendo crianças dos 10 aos 18 meses e comparando quatro calendários. Dois grupos de crianças receberam a vacina viva atenuada produzida pela *Glaxo* ou pela *Wellcome Research Laboratories* e outros dois grupos receberam a vacina inativada previamente à vacina viva, tendo-se o estudo focado nas respostas clínicas a curto prazo e nas respostas serológicas. Foi comprovado que as crianças a quem foi aplicada a dose única possuíam os títulos de anticorpos mais elevados, apesar de não se compreender o porquê e de haver necessidade de maior investigação. Porém, uma vez que não havia uma política nacional sobre qual a vacina a administrar em 1966, o ministro da Saúde deixou que essa fosse uma escolha individual de cada médico.

Foram reportados, em 1965, os primeiros casos de uma doença cuja apresentação clínica se comparava à do sarampo em crianças expostas ao vírus do sarampo tanto após receberem a vacina inativada como após receberem a vacina viva posteriormente à inativada, tendo-se pensado mundialmente que a vacina inativada deveria ser evitada. Para isso foram realizadas várias experiências, entre elas por um grupo liderado pelo infectologista pediátrico Vincent Fulginiti, em 1967, onde foram administradas 3 doses da vacina inativada num grupo de crianças e 2 doses da vacina inativada anteriormente a uma dose de vacina viva atenuada a outro dos grupos, tendo sido demonstrado que houve diminuição da imunidade após 6 meses da administração, levando mesmo a 10 internamentos com sintomas de sarampo atípico.^[104]

Foi, ainda, realizada outra experiência no Reino Unido em 36.000 crianças de idades compreendidas entre os 10 meses e os 2 anos, tendo havido um grupo de controlo que não recebeu nenhuma vacina, outro grupo que recebeu uma dose da vacina viva atenuada e outro que recebeu uma dose da vacina viva um mês após a toma da vacina inativada. Após 2 anos conseguiram constatar-se diferenças significativas entre os grupos envolvidos: a vacina viva atenuada conferiu uma proteção de 95% enquanto que o calendário de duas doses (vacina inativada seguida de vacina viva atenuada) conferiu uma proteção de apenas 89%. Após estes resultados, pôde-se concluir que se deveria administrar a vacina viva atenuada em dose única, não só porque conferia uma proteção mais elevada mas também porque era de administração única, sendo, no entanto, necessário informar os pais que a vacina viva atenuada poderia induzir o aparecimento de febre e de uma doença com quadro clínico semelhante ao sarampo apesar de não infecciosa, afim de evitar preocupações aquando do aparecimento destes efeitos adversos. Para além disso, foi ainda referido que não foi reportado nenhum caso de sarampo atípico, tal como na experiência de Fulginiti. Como tal, foi aconselhada a não utilização da vacina inativada até que fossem disponibilizadas mais informações sobre os mecanismos que levam a esse quadro e como se podem evitar.^[105]

O editor do *Lancet* concordou então que o uso único da vacina inativada ou administrada anteriormente à vacina viva atenuada poderia levar a reações adversas não usuais e que a proteção conferida era de curta duração, não devendo ser utilizada esta vacina mas sim a vacina viva atenuada, já que os estudos feitos pela MRC sugeriam que a imunidade conferida por essa vacina durava pelo menos 2 anos.

Desta forma, o *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* do Reino Unido recomendou que todas as crianças maiores de um ano de idade que nunca tinham tido sarampo fossem vacinadas com a vacina viva atenuada, em 1968, ao mesmo tempo que, nos Estados Unidos da América, a vacina inativada foi retirada do mercado e a vacina *Rubeovax* foi substituída pela *Attenuvax*. No entanto, entre Maio e Julho, os recursos disponíveis no Reino Unido eram insuficientes, levando a que apenas as crianças entre 4 e 7 anos e as crianças entre 1 e 7 anos que frequentassem creches, educação pré-escolar fossem vacinadas.

A procura de uma vacina inativada melhorada

Sven Gard, professor de virologia no Instituto *Karolinska* em Estocolmo, defendia que o uso de vacinas vivas deveria ser evitada. Por esse motivo, o seu assistente de investigação científica e, mais tarde, seu sucessor, Erling Norrby, iniciou uma pesquisa da vacina inativada para o Sarampo em 1959. Enquanto que a vacina desenvolvida pela *Pfizer* crescia numa cultura de células renais de macaco, Norrby utilizou uma cultura de células renais de cão e um método de inativação diferente, já anteriormente estudado em porquinhos de laboratório, que demonstrou uma eficácia três a quatro vezes superior. Em vez de utilizar formalina como nos Estados Unidos, Norrby inativou o vírus com um solvente orgânico, *Tween 80* e dietileter (TE), causando uma desintegração viral. Isto seria importante uma vez que o seu objetivo era que a vacina contivesse apenas hemaglutinina purificada (uma proteína de superfície do vírus), sendo expectável que durante este processo fossem removidos os agentes sensibilizantes responsáveis pelas reações adversas observadas nos Estados Unidos.^[106] No entanto, verificou-se que os anticorpos induzidos pelo vírus inativado conferiam uma proteção baixa, sendo necessário incluir outros antígenos de superfície na vacina.

Toda esta demora na produção e introdução da vacina anti-sarampo demonstrava a preocupação pelas implicações de criar um programa de imunização nacional como um todo, receando-se que, ao se introduzir uma vacina que os pais não considerassem necessária, se enfraquecesse a confiança populacional.

VASPR em Portugal

Em Portugal, a vacinação contra o Sarampo iniciou-se em 1973 com a utilização de uma vacina viva atenuada: a vacina anti-sarampo (VAS), a qual foi integrada no Plano Nacional de Vacinação português no ano de 1974 num calendário de apenas uma dose a crianças de 15 meses de idade. ^[107] Após esta primeira campanha de vacinação contra o sarampo, que decorreu até 1977, a vacina passou a ser administrada na forma combinada (vacina tríplice anti-sarampo, parotidite epidémica e rubéola – VASPR). Inicialmente a cobertura vacinal não foi suficiente para impedir a epidemia de 1987, onde foram registados 12.000 casos de sarampo e notificados 30 mortos – figura 19. ^[108] Todavia, em 1990 o calendário vacinal foi alterado, tendo sido introduzida uma segunda dose vacinal aos 11 anos a fim de se ultrapassar as falências vacinais primárias.

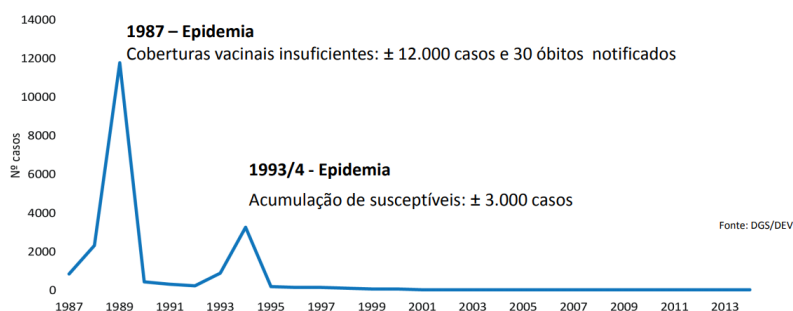


Figura 19 – Casos declarados de sarampo em Portugal, 1987-2011. ^[108]

Apesar de uma boa cobertura vacinal a nível nacional (figura 20), ocorreu uma epidemia em 1993/1994 com cerca de 3.000 casos por acumulação de indivíduos suscetíveis devido a assimetrias nas coberturas vacinais.

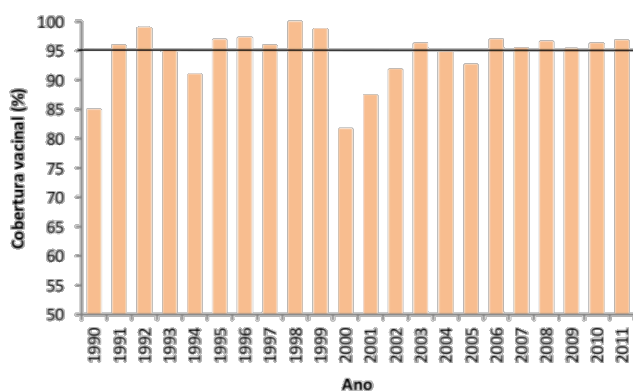


Figura 20 – Cobertura vacinal com a 1ª dose da vacina VASPR em Portugal, 1990-2011. ^[28]

A fim de controlar sustentadamente o sarampo, foram efetuadas algumas alterações no Plano Nacional de Vacinação, entre elas a reativação de medidas complementares de vacinação, o reforço da vigilância epidemiológica do sarampo e a recomendação da administração da primeira dose vacinal aos 12 meses de idade e da segunda dose aos 5 anos de idade. Desta forma, foi atingido, desde 1990, um controlo sustentado do sarampo em Portugal de cerca de 95%, existindo alguns anos em que a cobertura vacinal não atinge esse nível, reforçando-se a necessidade de imunidade de grupo e a importância da vacinação das crianças pelos pais e cuidadores.

As principais estratégias adotadas por Portugal na eliminação do sarampo consistiram na vacinação, gestão de casos e surtos, estratégias de comunicação (entre elas de informação e de formação) e vigilância clínica, laboratorial e epidemiológica. Assim, apesar da existência de casos importados e casos secundários de sarampo entre 2004 e 2011 (quadro 6), não foram notificadas transmissões endémicas em Portugal, tendo a Organização Mundial de Saúde declarado o sarampo como doença eliminada em Portugal em 2015 e 2016. ^[109]

Anos	Casos confirmados	Observações
2004	0	-----
2005	6	- Surto de 6 casos: 1 importado da Roménia + 5 secundários (em comunidade migrante)
2006	0	-----
2007	0	-----
2008	1	- Caso isolado importado do Reino Unido
2009	3	- Surto de 2 casos: 1 importado da Etiópia + 1 secundário - Caso isolado importado de França
2010	5	- Surto de 4 casos: 1 importado da África do Sul + 3 secundários (em profissionais de saúde) - Caso isolado importado do Reino Unido
2011	2	- Caso isolado importado de França - Caso isolado importado de Angola

Quadro 6 – Casos confirmados de sarampo em Portugal, 2004-2011. ^[108]

É de extrema importância ter em consideração que a cobertura vacinal desejável de uma comunidade afim da proteção contra o sarampo através da imunidade de grupo é de cerca de 95%. No entanto, é fácil correlacionar o surto de sarampo que existiu em Portugal com a disparidade existente na cobertura vacinal da segunda dose da VASPR dentro do nosso país (figura 21). De facto, nenhum dos ACES da região do Algarve

registra uma cobertura vacinal superior a 95%, registando o ACES Algarve Central uma cobertura vacinal inferior a 90% (89,4%). Se subirmos até aos ACES da área urbana de Lisboa podemos deparar com o mesmo problema, com os ACES Lisboa Norte (85,5%), Cascais (86,7%) e Amadora (88,0%) a registarem coberturas vacinais particularmente baixas.

Com coberturas vacinais mais elevadas mas ainda inferiores a 95% apuram-se os ACES Lisboa Ocidental/Oeiras (90,2%), Lisboa Central (90,9%), Loures/Odivelas (91,0%), Sintra (93,8%) e Almada/Seixal (94,1%). Na região Centro, o ACES Pinhal Interior Norte regista uma cobertura vacinal de 91,7% e o ACES Baixo Mondego alcança uma cobertura de 94,2%. Quanto à região Norte, o ACES Braga é o único que regista uma cobertura vacinal ligeiramente inferior a 95%. ^[110]

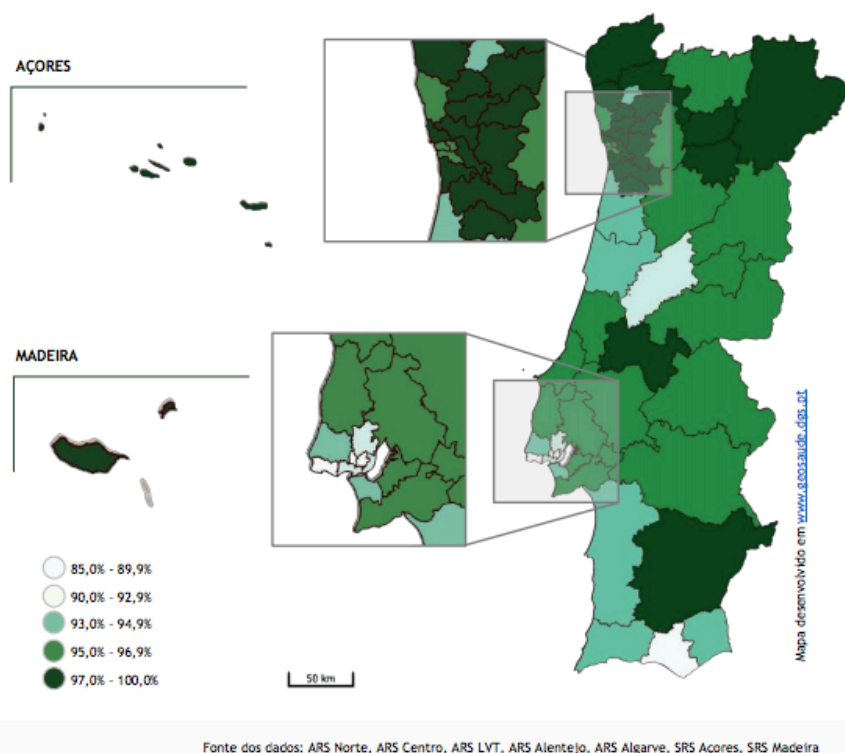


Figura 21 - Cobertura vacinal da 2ª dose da VASPR. Coorte de crianças nascidas em 2011 (completaram 6 anos de idade em 2017), por Agrupamento de Centros de Saúde (Portugal continental) e Regiões Autónomas, Avaliação 2017 ^[110]

Em 2015/2016 foi realizado um Inquérito Serológico Nacional, o qual analisou a imunidade da população relativamente ao vírus do sarampo. Na globalidade, 94,2% dos indivíduos eram imunes ao sarampo. Porém, a percentagem de indivíduos seropositivos

só foi superior a 95% nas crianças com idades entre os 2 e os 9 anos (recentemente vacinadas) e nos adultos com idade superior a 44 anos (que tiveram contacto com o vírus selvagem em criança) – figura 22. Na população estudada, a proporção de indivíduos imunes ao sarampo foi inferior a 90,0% entre os 15 e os 29 anos, sendo de 88,2% entre os 15 e os 19 anos e de 77,9% entre os 20 e os 29 anos (figura 22). Neste estudo, esta susceptibilidade etária foi atribuída ao facto de terem sido vacinados com diferentes estirpes vacinais, por um declínio dos anticorpos ao longo do tempo, que pode ocorrer após vacinação, e ainda à ausência de estímulo natural à imunidade, pelo facto de o vírus do sarampo não circular em Portugal.^[111]

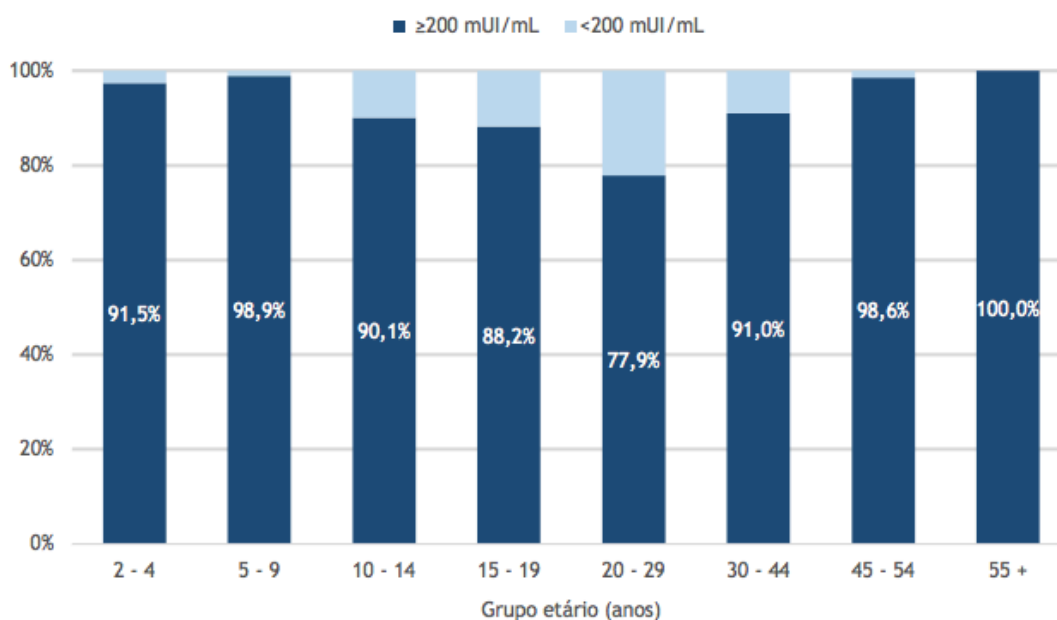


Figura 22 - Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário^[111]

Contraindicações da VASPR

Uma vez que a vacina VASPR é uma vacina viva atenuada, existem certas contraindicações a ter em consideração aquando a sua toma, sendo elas a gravidez, casos de tuberculose ativa não tratada, imunodepressão grave, primária ou adquirida, terapêutica imunossupressora e administrações a dador vivo nas 4 semanas antes do transplante.

1. Gravidez

Começando pela gravidez, qualquer vacina viva se encontra contraindicada na grávida, representando as vacinas vivas atenuadas um risco para o feto. No entanto, em caso de risco elevado de infeção, a vacina pode ser substituída por imunização passiva.

Se for administrada, inadvertidamente, a uma grávida uma vacina que esteja contraindicada na gravidez, a ocorrência deve ser notificada ao INFARMED.

Por precaução, recomenda-se que VASPR seja administrada até pelo menos quatro semanas antes de engravidar.

As grávidas não protegidas, ou seja, aquelas que não se encontram vacinadas ou que apresentem serologias negativas, devem ser acompanhadas clinicamente, já que não podem ser vacinadas com a VASPR. Assim sendo, a grávida não protegida deve ser vacinada com VASPR após o parto.

2. Alterações imunitárias

A vacinação de pessoas com alterações imunitárias deve ser realizada sob a orientação e prescrição do médico assistente, pela eventual necessidade do estabelecimento de esquemas personalizados já que cada doente com imunodeficiência pode apresentar especificidades próprias relativas à vacinação que se podem alterar ao longo da sua vida.

Deve ser antecipada a vacinação perante um declínio do estado imunitário recorrendo, para isso, a esquemas acelerados, sendo que as vacinas vivas devem ser administradas até quatro semanas antes da intervenção imunossupressora. No que

concerne a uma imunodepressão transitória, a vacinação deve ser adiada até se verificar a reconstituição imunitária, caso o adiamento seja seguro.

A terapêutica imunossupressora deve ser reduzida ou suspensa algum tempo previamente à vacinação a fim de obter uma melhor resposta imunitária. No entanto, esta nem sempre é possível e a decisão deve ser ponderada e tomada pelo médico assistente em cada caso.

Também se deve ter em consideração que em alguns casos de imunodeficiência, a eficácia e efetividade da vacinação podem-se encontrar diminuídas, podendo justificar a administração de um maior número de doses de uma vacina.

As pessoas com imunodeficiência, mesmo com o esquema vacinal atualizado, devem ser sempre consideradas como potencialmente suscetíveis às doenças evitáveis pela vacinação. Assim sendo, em caso de exposição, deve ser considerada a administração de imunoprofilaxia passiva (tal como imunoglobulina humana normal ou imunoglobulina humana específica) e/ou de quimioprofilaxia.

Como medida adicional de proteção, as pessoas que convivem com imunodeficientes devem ser vacinados anualmente contra a gripe e devem, ainda, encontrar-se vacinados de acordo com o PNV, sendo que a sua vacinação pode exigir precauções especiais.

2.1. Imunodeficiências primárias

Os doentes com imunodeficiências primárias em tratamento regular com imunoglobulinas podem não responder à VASPR, devido à presença de anticorpos adquiridos passivamente.

As vacinas vivas, entre elas a VASPR, encontram-se contraindicadas nos doentes com deficiência da função linfocitária T. Quanto aos doentes com alterações isoladas de produção de anticorpos, apesar de a resposta imunitária à vacina ser incerta, não há evidência clínica que contraindique a administração da VASPR.

Apesar de tudo isto, não é esperado qualquer benefício da vacinação em doentes com imunodeficiência combinada grave exceto em pessoas transplantadas com células medulares estaminais ou periféricas após reconstituição imunológica.

Seguidamente, no quadro 7, encontram-se apresentadas as contra-indicações relativas à administração de vacinas vivas em situações de imunodeficiência. Contudo, há um número crescente de doentes com imunodeficiências primárias que não se enquadram nos grupos referidos, e para os quais a vacinação deve ser realizada após decisão e prescrição do seu médico assistente.

Tipo de imunodeficiência	Contra-indicação absoluta	Contra-indicação relativa	Observações	
Primárias	Alterações dos linfócitos B (imunidade humoral comprometida)	BCG VAP ¹	VASPR A vacina pode não estar indicada, por não haver resposta imunitária, devido à terapêutica regular com imunoglobulinas	A deficiência seletiva de IgA e de subclasses de IgG não é contra-indicação para as vacinas vivas
	Alterações dos linfócitos T (imunidade humoral e celular comprometidas)	Vacinas vivas	Nenhuma	Nos defeitos completos (ex. SCID) as vacinas podem ser ineficazes
	Alterações do complemento	Nenhuma	Nenhuma	—
	Alterações da função fagocitária	BCG	Nenhuma	—
Adquiridas	Infeção por VIH	BCG	VASPR	A VASPR só está contra-indicada se houver imunossupressão grave
	Cancro, transplantes ou terapêutica imunossupressora	Vacinas vivas (dependendo do estado imunitário)	Nenhuma	A efetividade das vacinas depende do grau de imunossupressão

¹ Apesar de não fazer parte do PNV a administração da VAP está prevista em circunstâncias especiais (controlo de surtos)

Quadro 7 – PNV: Vacinas com contra-indicação absoluta e relativa para diferentes tipos de imunodeficiência ^[71]

2.2 Pessoas transplantadas com células estaminais medulares ou periféricas

Os doentes que serão submetidos a transplante de células estaminais devem completar o esquema vacinal recomendado para a sua idade sempre que possível. No entanto, não devem ser administradas vacinas vivas nas quatro semanas que antecedem o transplante.

Os doentes transplantados com células estaminais apresentam disfunções do sistema imunitário durante vários meses após o transplante. Assim sendo, devem ser considerados como não vacinados independentemente da história vacinal do dador. Na ausência de complicações graves, a VASPR encontra-se indicada em qualquer idade após o transplante num esquema de duas doses, sendo que a primeira dose deve ser

administrada pelo menos 24 meses após o transplante, caso o doente seja imunocompetente, e a segunda dose deve ser administrada seis meses após a primeira.

2.3 Pessoas transplantadas com órgãos sólidos

A vacinação deve ser programada aquando da inscrição do doente em lista de espera para transplante, sendo que deve ser garantido o cumprimento da vacinação da VASPR a todos os candidatos (crianças e adultos) com o esquema adequado à sua idade. No que concerne às crianças, caso haja necessidade, a VASPR pode ser administrada entre os 6 e os 12 meses de idade (inclusive e exclusive, respetivamente), sendo que esta dose é considerada como dose “zero”. Se aos 12 meses a criança ainda se encontrar a aguardar pelo transplante, deve-se administrar outra dose (VASPR 1).

Tal como na transplantação de células estaminais, as vacinas vivas não devem ser administradas nas quatro semanas que antecedem o transplante.

A partir dos 24 meses pós-transplante, a VASPR pode ser administrada mas apenas se o doente estiver imunocompetente.

2.4 Pessoas sob terapêutica imunossupressora e aplasia medular iatrogénica

Os doentes que vão iniciar terapêutica imunossupressora devem cumprir o esquema vacinal recomendado para a idade que possui aquando o início da terapêutica.

Tal como nos casos anteriormente descritos, as vacinas vivas não devem ser administradas nas quatro semanas que antecedem a terapêutica imunossupressora.

Caso não seja possível a vacinação por vacinas vivas antes da terapêutica imunossupressora, a vacinação deve ser adiada para, pelo menos, três meses após conclusão da terapêutica a fim de se diminuir o risco de doença por estirpe vacinal. No que concerne aos fármacos modificadores das respostas biológicas (inibidores de citocinas), a reconstituição imunológica tem um período variável consoante o fármaco utilizado, reforçando-se a necessidade de prescrição pelo médico assistente.

2.5 Pessoas sob terapêutica com corticosteróides

No caso dos corticosteróides sistêmicos é importante realçar que apenas doses elevadas interferem com a resposta imunitária das vacinas. Assim sendo, a administração das vacinas vivas varia consoante o tratamento seja de duração inferior ou superior a 14 dias, com tomas diárias ou em dias alternados dos fármacos. No casos em que o tratamento tem uma duração inferior a 14 dias, as vacinas vivas podem ser administradas logo após cessação do tratamento, preferencialmente após duas semanas. Caso o tratamento seja de duração igual ou superior a 14 dias, as vacinas vivas só podem ser administradas um mês após a cessação do tratamento.

Nos tratamentos com corticosteróides em dose mais baixa, as vacinas vivas podem ser administradas a qualquer altura durante ou após o mesmo.

No que respeita à corticoterapia por via tópica ou inalatória, estas não contraindicam nem limitam a resposta à administração de vacinas vivas, devendo, assim, ser administradas.

2.6 Pessoas com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Nas pessoas infetadas por VIH, a vacinação deve ser efetuada o mais precocemente possível, de modo a ser mais efetiva. Em adultos e crianças com infeção por VIH assintomática e sem imunodepressão grave, deve ser realizada a administração da VASPR de acordo com o esquema vacinal recomendado para a idade.

Em casos de elevado risco de agravamento da doença associada a VIH e/ou risco de exposição ao sarampo, a vacinação deve ser efetuada numa idade mais precoce, isto é, entre os 6 e os 12 meses de idade, sendo esta dose designada por dose “zero”. Neste contexto, deve-se fazer uma segunda dose da VASPR (a VASPR 1) aos 12 meses de idade e deve-se antecipar a toma da VASPR 2, respeitando, no entanto, um intervalo de quatro semanas entre doses.

Precauções na vacinação com a VASPR

As precauções não constituem verdadeiras contraindicações para a vacinação. A decisão de não vacinar por parte do médico assistente deve ser sempre cuidadosamente ponderada, devendo-se balancear os benefícios da prevenção da doença e a raridade das reações adversas graves, sendo que, com frequência, não existe uma relação de causalidade estabelecida entre os efeitos adversos observados e a vacinação. Para que isto não aconteça, em certos casos, deve ser avaliada a possibilidade de vacinar em meio hospitalar.

Se a situação for temporária, pode ser necessário o adiamento da vacinação com o principal intuito de evitar uma associação indevida de sinais e/ou sintomas à toma vacinal.

Em relação à vacinação, em geral, aplicam-se as seguintes precauções:

1. Em pessoas com história de reação anafilática a uma dose anterior da vacina, a qualquer um dos constituintes da vacina ou a substâncias que podem estar presentes mesmo em quantidades vestigiais, como por exemplo neomicina, gelatina e proteínas do ovo, deve haver referência das próprias para uma consulta de imunologia, a fim de uma melhor investigação;

2. Em doenças agudas graves, apiréticas ou piréticas, deve-se protelar a toma da vacina até uma recuperação completa da doença;

3. Em pessoas com trombocitopenia, diátese hemorrágica, alterações da coagulação ou terapêutica anticoagulante existe um risco acrescido de hemorragia caso a vacina seja administrada por via intramuscular. Nestes casos, a VASPR pode ser administrada por via subcutânea. Contudo, para além de esta via se associar com maior frequência a reações locais, a própria resposta imunitária pode ser inferior à obtida com a via intramuscular;

4. Em pessoas com doença neurológica em evolução, não deve ser realizada a administração vacinal até que a situação neurológica se encontre estabilizada ou resolvida;

5. Em pessoas com deficiências imunitárias pode não ser possível atingir uma resposta ótima à vacinação. No entanto, estas podem ser vacinadas tendo em consideração o já descrito anteriormente (vide contra-indicações da VASPR – alterações imunitárias);

6. Em crianças pré-termo, nascidas com menos de 28 semanas de gestação ou com antecedentes de imaturidade respiratória, encontra-se indicada a vacinação aos dois meses de idade em meio hospitalar, uma vez que existe a possibilidade de eventual necessidade de monitorização respiratória durante as 48 a 72 horas após a administração vacinal.

No que concerne à VASPR, para além de terem de ser consideradas as precauções anteriormente descritas, devem ainda ser equacionadas as seguintes:

1. Não deve ser equacionada a hipótese de engravidar durante o mês posterior à vacinação pela VASPR;
2. Os produtos que contêm imunoglobulinas (Ig) interferem com o desenvolvimento da imunidade às vacinas vivas. Deste modo, o intervalo de tempo que deve ser considerado entre a administração de imunoglobulinas e a vacinação com VASPR varia entre 3 e 11 meses, dependendo da dose de Ig e do produto administrado. No entanto, o intervalo mínimo para fins de profilaxia do sarampo é de seis meses entre a administração da Ig e a toma da VASPR. É, ainda, importante referir que existe risco de interferência com a resposta à VASPR quando são administrados produtos contendo Ig nas duas semanas seguintes à administração da vacina. Caso não sejam respeitados os intervalos referidos, a VASPR deve ser repetida após seis meses;
3. A vacina pode provocar uma anergia temporária ao teste tuberculínico, devendo ser administrada quatro semanas antes ou após a leitura do teste;
4. Deve ser identificados os casos de intolerância hereditária à frutose, uma vez que a VASPR contém sorbitol. ^[71]

Eficácia e Segurança da VASPR

A VASPR já provou ser uma vacina segura e eficaz, tendo uma eficácia de 93% após a administração de uma dose vacinal a partir dos 12 meses e de 97% após a toma das duas doses vacinais, sendo que a imunidade induzida pela VASPR fornece uma proteção provavelmente vitalícia. ^[112,113] Embora exista uma diminuição dos níveis de anticorpos ao longo do tempo, estes permanecem em níveis acima dos de proteção na maioria das pessoas vacinadas, não havendo evidência de que a proteção contra o sarampo diminua entre os adultos. ^[114] Contudo, é importante a monitorização contínua da duração da imunidade e a proteção contra a doença.

Para se determinar a eficácia da imunidade conferida pela vacina, devem-se encontrar documentadas duas tomas da VASPR com intervalo entre ambas as tomas de pelo menos 28 dias, sendo que a administração da primeira toma deve ter ocorrido pelo menos aos 12 meses de idade ou, caso não estejam documentadas as tomas das duas doses, deve haver uma confirmação laboratorial por testes serológicos (titulação do sarampo positiva), indicando imunidade. Estes testes serológicos não se encontram recomendados após imunização por questões de eficácia. ^[115]

Complicações da vacinação com a VASPR

De entre as reações adversas mais frequentes, decorrentes nas primeiras 24 horas após a vacinação, encontram-se descritas dor, rubor, tumefação e sensibilidade, com duração aproximada de 2 a 3 dias.

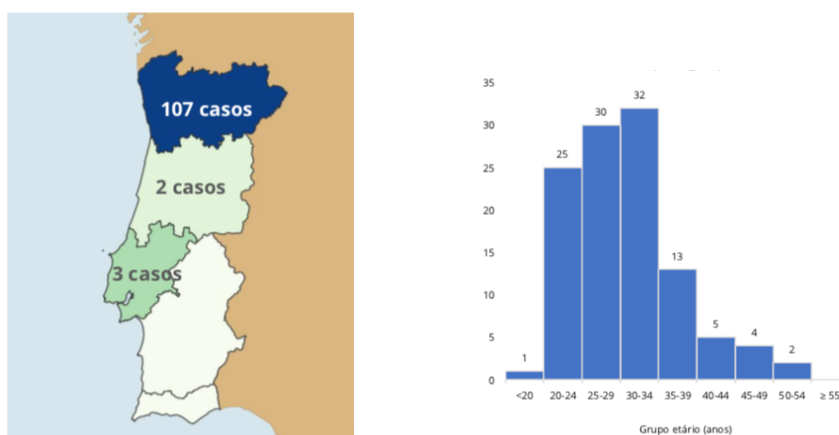
No que toca às reações sistêmicas mais frequentes podem-se esperar febre (temperatura superior a 39,4°C em 5 a 15% dos casos; surge entre 6 a 12 dias após a vacinação e tem duração aproximada de 1 a 2 dias), tumefação das parótidas (surge 10 a 14 dias após a vacinação), artralgias em mulheres (em 25% dos casos; surge 1 a 3 semanas após a vacinação, durando 1 dia a 3 semanas) e exantema transitório (em 5% dos casos).^[71,115] Contudo, estas reações são menos frequentes após a toma da segunda dose vacinal.

No que respeita às reações adversas graves, estas são habitualmente raras ou muito raras, sendo que as raras têm uma prevalência compreendida entre ≥ 1 em 10.000 e < 1 em cada 1.000 casos, encontrando-se descritas surdez, linfadenopatia (menos de 0,2% dos casos), encefalopatia (em 0,0001% dos casos), parestesias, adenomegalias cervicais, artralgias, artrite e/ou artropatias e convulsões febris (aproximadamente 1 em cada 3.000 a 4.000 casos).

Quanto às reações adversas muito raras, cuja prevalência é de < 1 em cada 10.000 casos, encontra-se descrita púrpura trombocitopénica imune temporária (aproximadamente 1 em cada 30.000 a 40.000 casos) após a primeira dose da vacina em crianças.^[59,71,115,116] Estas crianças que desenvolveram trombocitopenia poderão vir a desenvolver trombocitopenia aquando da toma de uma dose subsequente, sendo importante, nestes casos, obter serologias da sua imunidade em virtude de determinar a necessidade de uma dose vacinal adicional.^[112] Caso não tenha sido detetada imunidade serológica, deve ser administrada a segunda dose vacinal.

Recusa Parental face à vacinação pela VASPR

Recentemente, viveu-se um surto de sarampo em Portugal, com 112 casos registados e 26 por confirmar (figuras 23 e 24), à data da última publicação do Boletim Epidemiológico do Sarampo em Portugal pelo Sistema Nacional de Saúde a 28 de Maio de 2018. ^[109] Apesar de o surto ter tido maior incidência nas idades compreendidas entre os 20 e os 39 anos e não na idade pediátrica (apenas foi notificado um caso – figura 24), levantam-se várias questões, entre as quais o papel da recusa parental face à vacinação pela VASPR e o porquê dessa recusa.



Figuras 23 e 24 – Casos confirmados a 28 de Maio de 2018 por região e por grupo etário em Portugal ^[117]

Em Portugal, cerca de 10.000 a 15.000 crianças não se encontram vacinadas com a VASPR. A maioria destas crianças não é vacinada por opção dos pais, compreendendo outras razões a contraindicação médica válida à vacina e a falta de acompanhamento médico (4%).

Quatro fatores foram identificados como influenciadores da decisão dos pais aquando da vacinação: (1) crenças acerca dos riscos e benefícios da VASPR, quando comparados com o risco de desenvolvimento das doenças correspondentes; (2) informação dos media sobre a segurança da VASPR; (3) confiança no sistema de saúde e nos conselhos do médico; (4) ponto de vista sobre a importância da escolha individual dentro das políticas governamentais de vacinação. ^[118]

Foi realizada uma revisão sistemática onde se relatam e estimam resultados de pesquisas sobre decisões parentais relacionadas com a aceitação ou recusa da vacinação pela VASPR. Revendo todos os estudos apresentados, existe uma incapacidade de distinguir entre os pais que se encontram imunizados para o sarampo e os que não o são, levando a dificuldades em concluir sobre os fatores que afetam diretamente as decisões que daí advêm. ^[119] Existem variadas razões pelas quais os pais optam por não vacinar os seus filhos (figura 25), sendo a mais comum a preocupação com os efeitos adversos vacinais, nomeadamente o autismo. A falta de confiança na vacina VASPR surgiu no seguimento de um artigo publicado no *The Lancet* em 1998, que relacionava a vacinação com o desenvolvimento de autismo. O estudo, com uma amostra de 12 crianças, foi considerado fraudulento e o seu autor foi proibido de exercer, todavia a publicação contribuiu para a falta de confiança parental face aos profissionais de saúde e a uma diminuição nas taxas de vacinação.

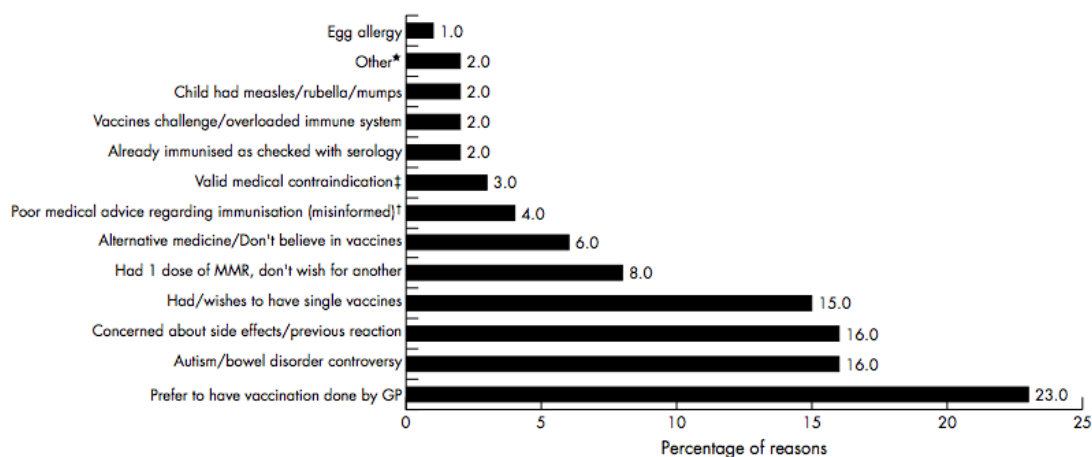


Figura 25 – Razões para a recusa de consentimento da vacinação

*Objetores do processo de fabrico do componente da Rubéola, solicitações de serologias antes da vacinação

‡ Terapêutica imunossupressora (quimioterapia, esteróides em altas doses, medicamentos imunossupressores) e imunoglobulina endovenosa

† Alergia ao ovo, múltiplas alergias alimentares, história familiar ou pessoal de convulsões ^[120]

Contudo, os pais encontram-se pouco informados quanto às conseqüências negativas potenciais da não-imunização. Alguns consideram que a imunização é um processo não-natural que poderia afetar negativamente o natural desenvolvimento do sistema imunitário da criança, outros indicam que as vacinas são administradas numa idade em

que o Sistema Nervoso Central da criança se encontra em desenvolvimento, não compreendendo porque não se administra a vacina numa idade mais tardia. Inclui-se também a crença em medicinas alternativas e a descrença nas vacinas. Por outro lado, alguns pais preferem vacinas em doses individuais, referindo que, já tendo tomado uma dose, a criança não necessita de mais.

A título de resumo, a principal razão para a não vacinação das crianças é a escolha dos pais, geralmente como resultado de falta de informação ou por informação errada sobre a vacina, os seus benefícios e os seus riscos. Para reverter esta situação e evitar o reaparecimento de doenças outrora erradicadas, é necessário garantir uma correta informação dos pais acerca dos efeitos benéficos individuais e de grupo da vacinação, nomeadamente da VASPR.

Surdez Viral: a relação com o Sarampo e a VASPR

O estudo da etiologia da deficiência auditiva em crianças é fundamental a fim de um diagnóstico e intervenção precoces e apropriados. Assim sendo, um dos indicadores do desempenho do sistema de saúde de um país consiste na idade média aquando do diagnóstico da deficiência auditiva na criança. Para além disso, é necessário ter em consideração que, quanto maior for a idade da criança aquando do diagnóstico, menores serão as hipóteses de se realizarem os diagnósticos etiológicos, principalmente nas infeções virais de transmissão congénita e perinatal. ^[121]

A perda auditiva pode ter diversas causas, entre elas a hipóxia perinatal, a hiperbilirrubinémia, causas medicamentosas, etiologia viral e não viral. No entanto, a surdez de etiologia viral representa quase 2% na população pediátrica. É importante ter em consideração que, tal como foi referido anteriormente, algumas etiologias virais podem ser prevenidas através da administração vacinal, podendo-se evitar problemas graves como a surdez e malformações.

A avaliação audiológica das crianças difere da realizada nos adultos em variados aspetos, já que é nas crianças que existe o período crítico para o desenvolvimento, fala e cognição, no qual a habilidade de ouvir ocupa um papel fundamental. A maioria das crianças com perda auditiva manifesta esta condição no seu primeiro ano de vida, cerca de 2.8 em cada 1.000 recém-nascidos apresenta perda auditiva leve a moderada e 1 em cada 1.000 recém-nascidos apresenta perda auditiva bilateral e profunda.

Existem variados fatores de risco para a perda auditiva, diferindo estes no espaço temporal em que decorrem (desde o nascimento até 1 mês de idade ou desde o primeiro mês aos 24 meses) – quadro 8. Caso estes fatores de risco estejam presentes, a prevalência de perda auditiva pode aumentar entre 3 a 5%. ^[122]

Nascimento até ao 1º mês	1º mês até aos 24 meses
História familiar de perda auditiva neurossensorial permanente congénita ou durante a infância	Suspeita de atraso de linguagem e/ou do desenvolvimento
Infeção intra-uterina: toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes	História familiar de perda auditiva na infância
Anormalidades craniofaciais	Características físicas associadas com síndrome relacionado a perda auditiva neurossensorial ou condutora ou disfunção da trompa de Eustáquio
Síndrome associado com hipoacusia	Traumatismo crânio-encefálico
Baixo peso ao nascer (< 1.500g)	Meningite bacteriana ou outras infeções associadas a hipoacusia
Administração de fármacos ototóxicos em recém-nascidos ou durante a gravidez	Administração de fármacos ototóxicos
Hipóxia perinatal	Otite média recorrente ou otite média serosa por, pelo menos, 3 meses
Doença ou condição que requeira admissão em UCI neonatal por pelo menos 48 horas	Doenças neurodegenerativas (Síndrome de Hunter) ou neuropatias sensitivo-motoras (ataxia de Friederich)
Hiperbilirrubinémia com necessidade de transfusão	Infeção intrauterina: toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes
Meningite bacteriana	

Quadro 8 - Fatores de risco para perda auditiva ^[122]

Classificação da Surdez

A surdez pode classificar-se como congénita ou adquirida.

Na surdez congénita, a perda auditiva já se encontra presente aquando do nascimento (perda de 50%) e pode ser sindrómica, quando se encontra associada a outros defeitos também presentes no síndrome, ou não sindrómica, quando a perda auditiva é a única característica presente. No que concerne mais especificamente à surdez congénita viral, o vírus dissemina-se através da placenta até ao embrião/feto. Caso a infeção viral ocorra entre a 3^a e 8^a semanas (período embrionário) levará a uma embriopatia e, após esse período (9^a a 38^a semanas), é definida como uma patologia fetal (período fetal).

Quanto à surdez adquirida, esta caracteriza-se pela surdez que se desenvolve após o nascimento, podendo a perda auditiva caracterizar-se como neurosensorial, condutora ou mista. ^[122]

Encontram-se documentadas três formas diferentes nas quais pode ocorrer uma perda auditiva, sendo elas após uma infeção direta pelo vírus do sarampo, após a toma vacinal da VASPR ou de forma congénita, secundariamente a uma infeção intra-uterina, as quais irei abordar de seguida.

Surdez decorrente de infecção direta pelo vírus do sarampo

A perda auditiva, tal como referido anteriormente, é uma complicação comum da infecção pelo vírus do sarampo, tendo sido responsável por 5 a 10% dos casos de perda auditiva profunda nos Estados Unidos da América previamente à vacinação mundial contra este vírus, constituindo, na atualidade, uma causa comum de perda auditiva profunda em áreas onde a vacinação contra o sarampo é rara. ^[123,124]

O vírus do sarampo é responsável por uma perda auditiva neurosensorial bilateral de intensidade moderada a profunda, sendo esta considerada uma surdez adquirida, de início abrupto, permanente e associada a vertigem, em 70% dos casos, em crianças com menos de 12 meses de idade. Esta perda auditiva ocorre simultaneamente ao exantema maculopapular. ^[65, 122]

Ao refletir sobre a patogênese do vírus do sarampo, sabemos que todas as mucosas do corpo humano são afetadas, pensando-se anteriormente que a perda auditiva ocorreria por condução, já que existiam lesões mucosas extensas no ouvido médio, devendo-se a otites médias agudas e perfurações crônicas. No entanto, estudos realizados em ossos temporais de humanos infetados e em modelos animais demonstraram uma degeneração dos neurónios cocleares, maioritariamente no giro basal, degeneração do órgão de Corti e estria vascular e infiltração celular da cóclea, sendo esta evidência a necessária a favor do componente neurosensorial. ^[123,125] Ademais, existe ainda evidência de sequelas após superinfecções bacterianas em alguns dos casos de perda auditiva associados à infecção pelo sarampo. ^[126]

Surdez após toma da VASPR

A VASPR encontra-se raramente associada a casos de perda auditiva neurosensorial (incidência de **um** caso em cada **6 a 8 milhões de doses vacinais**), cujo início corresponde ao período de incubação do vírus do sarampo em si. Esta perda auditiva pode ser uni ou bilateral, tendo sido reportada tanto em crianças como em adultos. Em alguns destes doentes, previamente à perda auditiva, foram reportados outros sintomas, tais como febre alta, exantema, cefaleias e ataxia, sendo esta informação consistente com o facto de a perda auditiva poder resultar de encefalite induzida pela vacinação. [127,128]

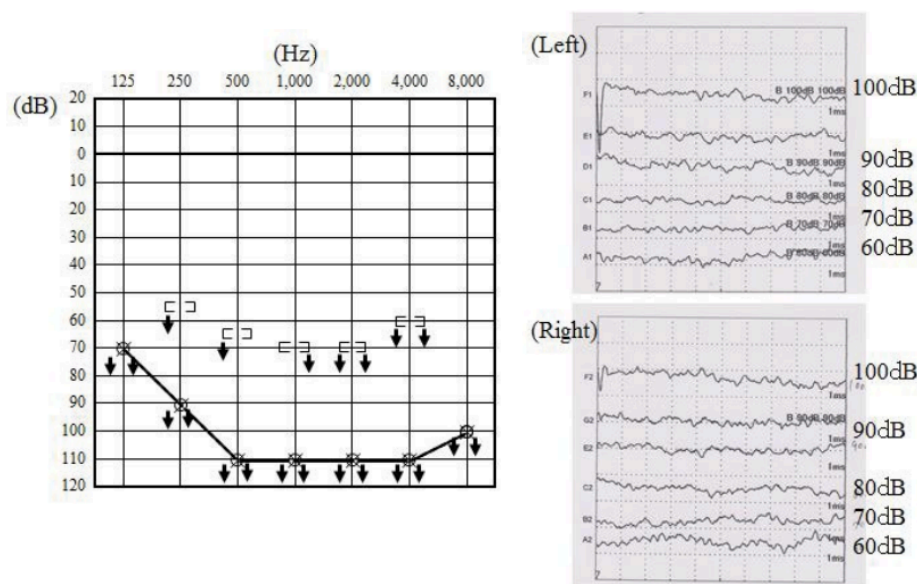
Apesar da indução destes sintomas de infeção pela vacina, os quais, na maioria dos casos, acabam por resolver espontaneamente, já foram reportados variados casos de surdez posteriormente à administração da VASPR.

O primeiro caso que aqui se apresenta consiste numa criança de 5 anos com antecedentes pessoais de convulsões febris com 1 ano de idade e sem antecedentes familiares relevantes, tendo sido administrada a primeira dose da VASPR aos 12 meses. Após 12 dias da vacinação, teve um pico febril de 39°C, vómitos, diminuição do apetite e, após 18 dias, foi detetado por um familiar uma diminuição da capacidade auditiva, tendo recorrido ao serviço de urgência no final do 20º dia após toma vacinal.

No hospital, devido à perda auditiva, a comunicação verbal e escrita encontrava-se dificultada, uma vez que a criança apenas conseguia ler algumas letras. À primeira observação, as membranas timpânicas eram normais, no entanto, na audiometria era possível visualizar-se uma perda auditiva neurosensorial bilateral (figura 26). Foram, ainda, medidos os potenciais auditivos evocados do tronco cerebral (BERA/ABR), tendo-se constatado uma ausência das ondas V bilateralmente, sendo óbvio um padrão de perda auditiva severa (figura 27). No dia seguinte, realizou-se uma tomografia computadorizada do osso temporal e uma ressonância magnética do ouvido interno, os quais não demonstraram nenhuma alteração, tendo sido feito o diagnóstico de perda auditiva neurosensorial bilateral aguda, associando-se como um efeito adverso da administração vacinal.

De seguida, a criança foi internada e tratada com infusões de esteróides, os quais não obtiveram nenhum resultado. Posteriormente, foi utilizado um aparelho de amplificação sonora durante 3 meses, o qual também obteve resultados muito fracos (figura 28). Desta forma, o único tratamento possível consistiu na colocação de um implante coclear, tendo sido este o tratamento utilizado no ouvido direito, realçando a melhoria franca na audiometria realizada após o procedimento (figuras 29 e 30).

A título de conclusão deste caso: nesta perda auditiva bilateral aguda após toma vacinal da vacina contra a parotidite, separadamente da vacina contra o sarampo e a rubéola, numa criança, foi considerada como sendo a vacina da parotidite a causa direta do desenvolvimento da surdez através da análise dos tempos de incubação dos 3 vírus. Tal como neste caso, outros autores como García ou Nabe-Nielsen estabeleceram uma relação direta entre a vacina da VASPR, mais precisamente o vírus da parotidite nela incluída, e o desenvolvimento da surdez profunda, tanto uni como bilateral.^[126-128] Em Portugal não existe a vacina contra a Parotidite isoladamente, apenas se encontra incluída na VASPR.^[132]



Figuras 26 e 27 – À esquerda encontra-se uma audiometria e à direita os potenciais auditivos evocados do tronco cerebral, realizados na primeira visita hospitalar, que demonstram a perda auditiva neurossensorial bilateral severa ^[132]

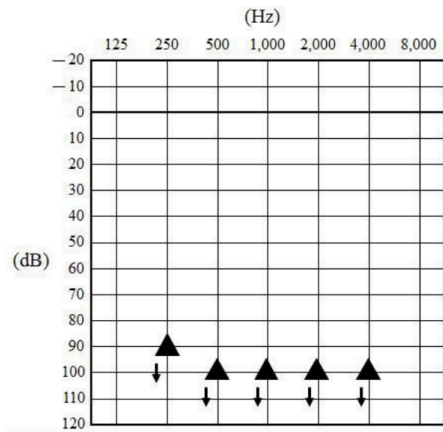
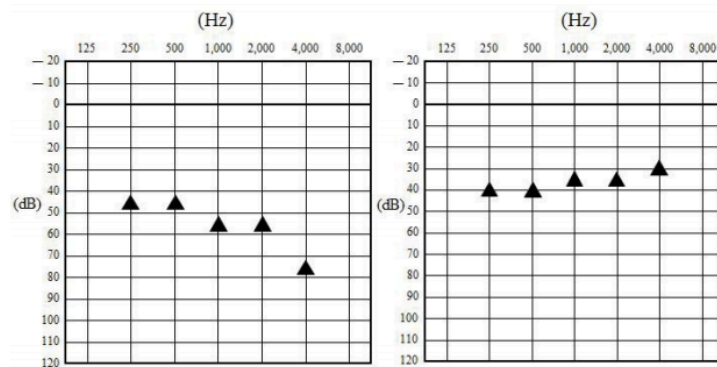


Figura 28 – Audiometria realizada após colocação de aparelho de amplificação sonora, sendo visível a ineficácia do tratamento ^[132]



Figuras 29 e 30 – Audiometrias realizadas 1 e 3 meses após a colocação do implante coclear, respetivamente à esquerda e à direita ^[132]

No que concerne a casos devidos diretamente ao vírus do sarampo em particular, incluído na VASPR, temos o caso reportado por Brodsky de uma criança de 3 anos que se apresentou com uma perda auditiva neurossensorial bilateral severa a profunda, sem antecedentes pessoais nem familiares de relevo. Esta criança falava mais de 20 palavras e formulava frases simples com 1 ano de idade, tendo-lhe sido administrada a vacina da VASPR aos 15 meses, à qual se seguiu uma reação semelhante a uma encefalite passados 10 dias.

Pouco tempo depois, os seus pais começaram a preocupar-se com a sua audição e a sua falta de progressão na linguagem, tendo, aos dois anos e meio de idade, sido diagnosticada com otite média persistente com efusão. Foi realizado um timpanograma que demonstrou uma perda auditiva e, consecutivamente, uma miringostomia.

Seguidamente à miringostomia, aos 2 anos e 8 meses de idade, uma vez que não havia uma melhoria na audição nem desenvolvimentos na linguagem, procuraram novamente ajuda médica, tendo sido diagnosticada uma perda auditiva neurossensorial bilateral severa a profunda (figura 31). Foi, então, realizada uma avaliação pela Otorrinolaringologia e uma avaliação genética, tendo sido possível apurar que o pai, em criança, teria padecido de perda auditiva neurossensorial moderada a severa à esquerda, cuja causa teria sido o vírus da parotidite, e que o tio paterno sofria de otite média crónica com perda auditiva condutora à direita e uma perda auditiva leve a moderada mista à esquerda com um componente neurossensorial. Desta forma, foi utilizado um aparelho de amplificação sonora individual, apresentando a criança um desenvolvimento satisfatório após o tratamento.

Logo, foi possível relacionar o vírus do sarampo incluído na vacina da VASPR como tendo sido a causa da perda auditiva. [128]

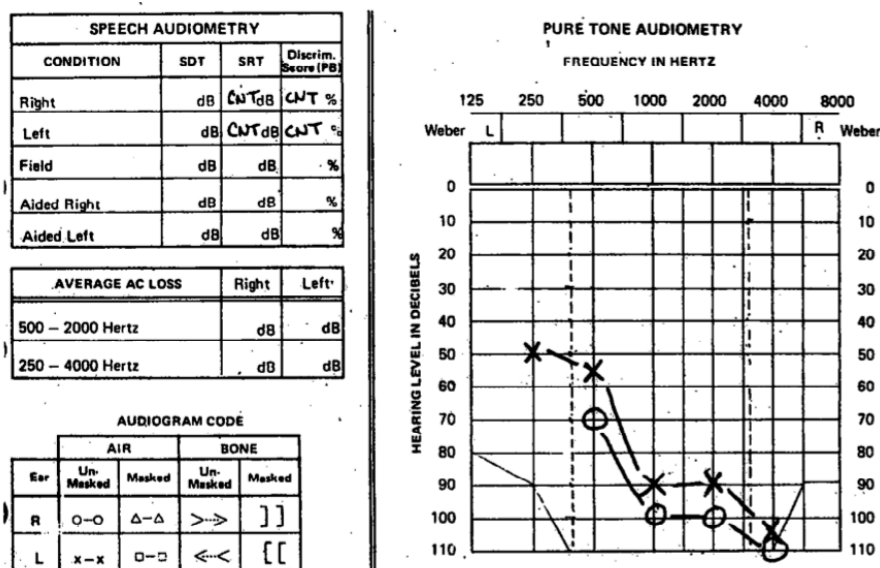


Fig. 1. Bilateral moderately severe to profound sensorineural hearing loss is noted.

Figura 31 – Audiometria realizada, demonstrando perda auditiva neurossensorial moderadamente severa a profunda bilateral [128]

Noutro estudo, efetuado por Barbara Stewart, foram demonstrados 6 casos de surdez de causa desconhecida, tendo sido admitida como uma causa possível a toma vacinal pela VASPR. Nestes casos, o intervalo de tempo decorrente desde a administração vacinal até à documentação da surdez neurossensorial foi de 9 semanas a 14 meses,

tendo estas crianças desenvolvido uma surdez moderada a profunda, uni ou bilateral, como pode ser analisado na quadro 9. ^[133]

<i>Case No</i>	<i>Age of child when immunised (years)</i>	<i>Sex</i>	<i>Vaccine used</i>	<i>Site and degree of sensorineural deafness</i>	<i>Interval from immunisation to documentation of sensorineural deafness</i>	<i>Audiogram recorded before immunisation</i>	<i>Screening tests passed, result of audiograms, and other information</i>
<i>Possible cases</i>							
1	1·2	F	Pluserix	Bilateral profound	9 weeks	No	Acute illness at 25 days
2	3·8	M	Pluserix	Bilateral moderately severe	6 months	No	Other abnormalities
3	1·1	F	Pluserix	Right profound	12 months	No	Distraction 9 months
4	6·2	M	Pluserix	Left profound	8 months	No	Distraction 6 months
5	4·3	M	Pluserix	Left profound	14 months	No	Distraction 9 months, secretory otitis media present
6	4·8	F	Pluserix	Right severe	6 months	Yes	Distraction 6 months, normal audiogram 4·8 years, secretory otitis media present

Quadro 9 – Perda auditiva neurossensorial após imunização pela VASPR ^[133]

Surdez associada a infecção intra-uterina

A perda auditiva decorrente de uma infecção intra-uterina pelo vírus do sarampo (tanto em casos de infecção direta pelo vírus ou após a vacinação com a VASPR) é, geralmente, grave e encontra-se associada a múltiplas anomalias congénitas, aparentemente raras e não relacionadas. Foi possível esta associação em variados estudos, entre eles um estudo de Bordley que envolveu 513 crianças com idades inferiores a 6 anos que teriam sido avaliadas no Johns Hopkins Hospital, 485 das quais com surdez, com o intuito de determinar os fatores etiológicos relacionados, tendo sido diagnosticados 24 casos infecção intra-uterina pelo vírus do sarampo. ^[134]

Para além deste artigo, encontram-se ainda documentados outros estudos em que o sarampo, durante a gravidez, pode ter sido uma forte causa da surdez em casos de etiologia desconhecida, como por exemplo no artigo de Johnston em que foram detetados 9 casos de surdez em crianças cujas mães contraíram sarampo no decorrer da gravidez. ^[135]

Tratamento da surdez

O tratamento da perda auditiva neurossensorial resultante da infecção pelo sarampo depende do grau e do tipo da perda auditiva daí decorrente, encontrando-se disponíveis dois tratamentos: o implante coclear (método cirúrgico) ou o aparelho de amplificação sonora individual (método de protetização coclear).

Quanto ao implante coclear, este é um dispositivo electrónico utilizado em pessoas com perdas auditivas neurossensoriais severas a profundas, nos casos em que o nervo auditivo se encontra íntegro, contornando, para isso as porções danificadas e estimulando diretamente o nervo auditivo. Este dispositivo é constituído por duas porções: uma porção externa que se coloca posteriormente ao pavilhão auricular externo e uma segunda porção interna que é colocada cirurgicamente sob a pele (figura 32).

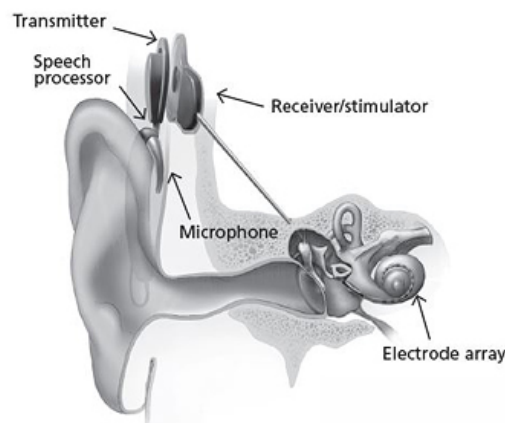


Figura 32 - Ouvido com implante coclear ^[136]

Quanto ao aparelho de amplificação sonora individual, este é um dispositivo electrónico utilizado em pessoas com perdas auditivas neurossensoriais leves a moderadas, sendo colocado posteriormente ao pavilhão auricular. Este aparelho amplifica o som de modo a que uma pessoa com perdas auditivas consiga ouvir, comunicar e participar mais ativamente nas suas atividades de vida diária, existindo variados tipos (figura 33). No entanto, este dispositivo depende da integridade das células do ouvido interno. ^[123,136-140]

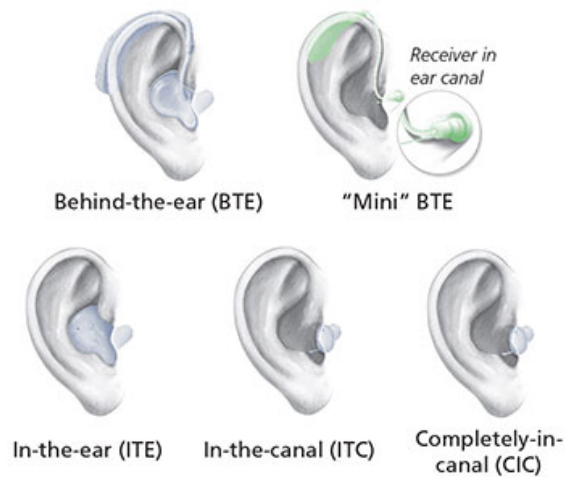


Figura 33 - Tipos de aparelhos de amplificação sonora individual ^[138]

Para além destes dois tratamentos, é importante realçar novamente que o tratamento preventivo através do aconselhamento dos pais, triagem auditiva familiar e pesquisa de fatores de risco paterno e pré-natal (gravidez de risco, triagem auditiva do recém-nascido, prevenção de infeções otológicas e respiratórias) são de extrema importância, assim como o tratamento precoce de doenças sexualmente transmitidas, aleitamento materno, vacinação e evicção de drogas ototóxicas, como por exemplo os aminoglicosídeos, utilizados no tratamento da otite média, muitas vezes secundária a uma infeção pelo vírus do sarampo. ^[122]

Conclusão

Apesar das enormes conquistas no controlo global do sarampo, o vírus ainda deambula, provocando infeções, doenças graves e morte. Sendo altamente contagioso, são necessários elevados níveis de imunidade na população a fim de interromper a transmissão viral. A vacina contra o sarampo é muito eficaz, demonstrando o atingimento de altos níveis de imunidade (superior a 95%) com a cobertura vacinal através da administração de duas doses e ainda após administração em pessoas suscetíveis que podem não ter sido vacinadas no passado ou que tenham faltado a uma toma vacinal.

A importação de casos de sarampo de países em que o mesmo é endémico continua a demonstrar ser um teste à imunidade da população global, sendo que as fontes mais frequentes de importação de sarampo correspondem a pessoas não vacinadas que retornam do exterior, com subsequente transmissão entre grupos de pessoas intencionalmente não vacinadas. É bastante importante os médicos transmitirem a informação de que as pessoas, ao não se vacinarem, se põem a si e aos outros em risco de contraírem sarampo, inclusive crianças e pessoas com contraindicações médicas para a vacinação.

Globalmente, os surtos de sarampo continuam em todas as regiões do Mundo, desacelerando o progresso no sentido da eliminação do sarampo. No ano transato, 13 países reportaram mais de 50 casos de sarampo por cada milhão de habitantes, sendo que continua endémico em alguns países, alguns deles europeus. Em 2013, 21 milhões de crianças falharam, globalmente, a toma rotineira da primeira dose vacinal contra o sarampo.^[101]

Para além disto e após análise de todos os artigos citados neste trabalho, existe evidência suficiente que comprove a relação da surdez tanto com a infeção direta pelo sarampo como com a administração da vacina da VASPR ou com uma infeção intra-uterina, sendo extremamente importante que os profissionais de saúde e os pais se mantenham alerta para estas situações, a fim de um tratamento atempado das nossas crianças.

Apesar de existirem casos em que a surdez se encontra associada a uma toma vacinal da VASPR, após o desenvolvimento deste trabalho torna-se evidente que os benefícios da vacinação ultrapassam largamente os riscos, sendo fulcral a educação dos pais e dos educadores para a vacinação das suas crianças.

Deste modo, é de extrema importância informar largamente a comunidade médica e científica tanto da importância da prevenção da infeção por este vírus através da vacinação como também do seu diagnóstico e tratamento precoces, uma vez que as infeções pelo vírus do sarampo podem cursar com variadas complicações graves, entre elas a surdez, as quais têm um impacto significativo tanto na vida intra como extra-uterina. Para isso, aquando de um diagnóstico de sarampo numa grávida, é necessário valorizar esta infeção nas consultas pré-natais e estar-se atento na altura do nascimento da criança, a fim de um diagnóstico e tratamento precoces que diminuam o impacto das complicações supracitadas na vida da criança.

Agradecimentos

Não poderia deixar de agradecer ao **Professor Doutor Augusto Cassul** por me ter guiado e auxiliado nesta última fase do meu curso de Medicina, desde que iniciei este projeto até à apresentação do produto final, tendo sido um ótimo mentor e, sem o qual, nunca teria conseguido finalizar este projeto.

Agradeço, ainda, ao **Professor Doutor Óscar Dias** por me ter mostrado como seria possível conciliar um tema tão importante para mim quanto o Sarampo com uma das suas complicações, a surdez, demonstrando esta importante conexão para todas as pessoas que, tal como eu, poderão desconhecer esse facto nos dias de hoje.

Quero, ainda, agradecer à minha mãe, **Lurdes Almeida**, por me ter feito companhia em todas as noites de sono perdidas enquanto procurava e compilava informação; ao meu pai, **Fernando Martins**, por ter compreendido que não tinha tanto tempo para lhe dar atenção como gostaria e por, indiretamente, me ter alimentado e ajudado mentalmente nesta etapa da minha vida; aos meus avós (**Maria Teresa Almeida e Fernando Baltasar Almeida**) e tios-avós (**Fernanda Afonso e Manuel Afonso**) por terem compreendido que, muitas vezes, não conseguia ter tempo para estar com eles porque estava a compilar e a conjugar informação para acabar este projeto; e ao meu namorado, o **Francisco Guimarães**, por estar sempre ao meu lado, conectando conhecimentos que, por vezes, seriam difíceis para mim de conectar, através de muitas horas de explicações, por me motivar a cada segundo passado e por continuar ao meu lado, independentemente de tudo o que aconteça nas nossas vidas.

Bibliografia

[1] Lessler, J; Reich, N.G.; Brookmeyer, R; Perl, T.M.; Nelson, K.E.; Cummings, D.A. (2009) *Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review*. Lancet Infect Dis. 9. Pp. 291–300

[2] Fitzgerald, T.L.; Durrheim, D.N.; Merritt, T.D.; Birch, C.; Tran, T. (2012) *Measles with a possible 23 day incubation period*. Commun Dis Intel Quart Report. 36. E277–80

[3] Murray, Patrick R.; Rosenthal, Ken S.; Pfaller, Michael A. (2013) *Medical Microbiology*. 7^a Edição. Philadelphia. Elsevier. Pp. 512-520

[4] Rota, P.A.; Moss, W.J.; Takeda, M.; De Swart, R.L.; Thompson, M.; Goodson, J.L. (2016) *Measles*. Nature Reviews Disease Primers. 2. Art. nr. 16049

[5] Jawetz, E.; Melnick, J. L.; Adelberg, E. A. (1987) *Review of Medical Microbiology*. 17^a Edição. Norwalk, Conn, Apleton e Lange

[6] Yanagi, Y; Takeda, M; Ohno, S. (2006) *Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis*. J Gen Virol. 87(10). Pp. 2767–2779

[7] Tahara, M; Takeda, M; Shirogane, Y et al (2008) *Measles virus infects both polarized epithelial and immune cells by using distinctive receptor-binding sites on its hemagglutinin*. J Virol. 82 (9). Pp. 4630–4637

[8] McChesney, M.B.; Miller, C.J.; Rota, P.A. et al (1997) *Experimental measles. I. Pathogenesis in the normal and the immunized host*. Virology. 233 (1). Pp. 74–84

[9] Auwaerter, P.G.; Rota, P.A.; Elkins, W.R. et al (1999) *Measles virus infection in rhesus macaques: altered immune responses and comparison of the virulence of six different virus strains*. J Infect Dis. 180. Pp. 950-958.

[10] Joffe, M.I.; Sukha, N.R.; Rabson, A.R (1983) *Lymphocyte subsets in measles. Depressed helper/inducer subpopulation reversed by in vitro treatment with levamisole and ascorbic acid*. J Clin Invest. 72. Pp. 971–980.

[11] Moss, W.J.; Ryon, J.J.; Monze, M.; Cutts, F.; Quinn, T.C.; Griffin, D.E. (2002) *Suppression of human immunodeficiency virus replication during acute measles*. J Infect Dis. 185. Pp. 1035-1042.

[12] Okada, H.; Kobune, F.; Sato, T.A. et al (2000) *Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients*. Arch Virol. 145. Pp. 905–920

[13] Battegay, R.; Itin, C.; Itin, P. (2012) *Dermatological Signs and Symptoms of Measles: A Prospective Case Series and Comparison with the Literature*. Dermatology. 224. Pp. 1-4

[14] Baxby, D. (1997) *The diagnosis of the invasion of measles from a study of the exanthema as it appears on the buccal mucous membrane*. Rev. Med. Virol. 7. Pp. 71-74

[15] Krugman, S.; Katz, S.L.; Gershon, A.A.; Wilfert, C.M. (1992) *Measles (rubeola)* Infectious disease of children, 9th ed. St.Louis. Mosby Year Book. Pp. 223-245

[16] Robbins, F.C. (1962) *Measles: clinical features*. Am J Dis Child. Vol 103. Pp. 266-273

[17] Orenstein, W.A.; Perry, R.T.; Halsey, N.A. (2004) *The Clinical Significance of Measles: A Review*, *The Journal of Infectious Diseases*. Volume 189. Issue Supplement 1. Pp S4–S16.

[18] Steichen, O.; Dautheville, S. (2009) *Koplik spots in early measles*. *Canadian Medical Association Journal*. 180 (5). Pp. 583.

[19] Koplik, H.T. (1896) *The diagnosis of the invasion of measles from a study of the exanthema as it appears on the buccal mucosa*. Arch Pediatr. 13. Pp. 918–922.

[20] Suringa, D.W; Bank, L.J.; Ackerman, A.B. (1970) *Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots*. N Engl J Med. 283. Pp. 1139–1142.

[21] Kasper, D. L.; Fauci, A. S.; Hauser, S. L.; Longo, D. L.; Jameson, J. L.; Loscalzo, J. (2017) *Manual de Medicina Interna de Harrison*. 19ª Edição. Porto Alegre. McGraw Hill Education. Pp. 642-643

[22] Scheifele, D.W.; Forbes, C.E (1972) *Prolonged giant cell excretion in severe African measles*. Pediatrics. Vol. 50. Pp. 867-873

[23] Morley, D.C. (1974) *Measles in the developing world*. Proc R Soc Med. Vol. 67. Pp. 1112-1115

[24] Fulginiti, V.A.; Eller, J.J.; Downie, A.W. et al (1967) *Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines*. JAMA. 202 (12). Pp. 1075–1080.

[25] Brodsky, A.L (1972) *Atypical measles. Severe illness in recipients of killed measles virus vaccine upon exposure to natural infection*. JAMA. 222 (11). Pp. 1415–1416

[26] Habif, T.P. (1985) *Clinical Dermatology: Color Guide to Diagnosis and Therapy*. St Louis. Mosby

[27] Moss, W.J. (2017) *Measles*. The Lancet. Volume 390. Issue 10111. Pp. 2490 – 2502

[28] Cherry, J.D. (1998) *Measles*. Textbook of pediatric infectious diseases. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders, Pp. 2054–2074.

[29] Archibald, R.W.; Weller, R.O.; Meadow, S.R. (1971) *Measles pneumonia and the nature of the inclusion-bearing giant cells: a light- and electron-microscope study*. J Pathol. 103. Pp. 27–34.

[30] Corbett, E.U. (1945) *The visceral lesions in measles, with a report of Koplik spots in the colon*. Am J Pathol. 21. Pp. 905–914.

[31] Davidsohn, I.; Mora, J.M. (1932) *Appendicitis in measles*. Arch Pathol. 14. Pp. 757–765.

[32] Degen, J.A. (1937) *Visceral pathology in measles: a clinico-pathological study of 100 fatal cases*. Am J Med Sci. 194. Pp. 104–111.

[33] Denton, J. (1925) *The pathology of fatal measles*. Am J Med Sci. 169. Pp. 531–543.

[34] Herzberg, M. (1932) *Giant cells in the lymphoid tissue of the appendix in the prodromal stage of measles: report of an isolated case*. JAMA. 98. 139–140.

[35] Lucke, B. (1918) *Postmortem findings in measles bronchopneumonia and other acute infections*. JAMA. 70. 2006–2011.

[36] Milles, G. (1945) *Measles-pneumonia (with a note on the giant cells of measles)*. Am J Clin Pathol. 15. Pp. 334–338.

[37] Monif, G.R.; Hood, C.I. (1970) *Ileocolitis associated with measles (rubeola)*. Am J Dis Child. 120. 245–247.

[38] Roberts, G.B.S.; Bain, A.D. (1958) *The pathology of measles*. J Pathol Bacteriol. 76. 111–118.

[39] Sheehy, T.W.; Artenstein, M.S.; Green, R.W. (1964) *Small intestinal mucosa in certain viral diseases*. JAMA. 190. 1023–1028.

[40] Vieth, M.; Dirshmid, K.; Oehler, U.; Helpap, B.; Von Luckner, A.G.; Stolte, M. (2001) *Acute measles gastric infection*. Am J Surg Pathol. 25. 259–262.

[41] Stevens, G.A.; Bennett, J.E.; Hennocq, Q. et al. (2015) *Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys*. Lancet Glob Health. 3. E 528–536.

[42] Enders, J.F.; Mc, C.K.; Mitus, A.; Cheatham, W.J. (1959) *Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash*. N Engl J Med. 261. Pp. 875–881.

[43] Orenstein, W.A.; Halsey, N.A.; Hayden, G.F. et al. (1978) *From the Center for*

Disease control: current status of measles in the United States, 1973–1977. J Infect Dis. 137 (6). Pp. 847–853.

[44] Miller, D.L. (1964) *Frequency of complications of measles, 1963. Report on a national inquiry by the public health laboratory service in collaboration with the society of medical officers of health.* Br Med J. 2 (5401). Pp. 75–78.

[45] Griffin, D.E.; Tselis, A.C.; Booss, J. (2014) *Measles virus and the nervous system.* Handb Clin Neurol. 123. Pp. 577–590.

[46] Longmore, J.; Baldwin, A.; Wallin, E.; Liakos, A.; Hill, M. (2017) *Oxford Handbook of Clinical Medicine. 10ª edição.* Nova Iorque, Oxford University Press Inc. P. 142

[47] Campbell, H.; Andrews, N.; Brown, K.E. et al. (2007) Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. Int J Epidemiol. 36 (6). Pp. 1334–1348.

[48] Bellini, W.J.; Rota, J.S.; Lowe, L.E. et al. (2005) *Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized.* J Infect Dis. 192 (10). 1686–1693.

[49] Schonberger, K.; Ludwig, M.S.; Wildner, M. et al (2013) *Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation.* PLoS One. 8 (7). E68909

[50] Kimberlin, D.W.; Brady, M.T.; Jackson, M.A. et al. (2015) *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th edition. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics.

[51] Hardy, I.R.; Lennon, D.R.; Mitchell, E.A. (1987) *Measles epidemic in Auckland 1984–85.* N Z Med J. 100. Pp. 273–275.

[52] Markowitz, L.E.; Tomasi, A.; Sirotkin, B.I. et al. (1987) *Measles hospitalizations, United States, 1977–84: comparison with national surveillance data.* Am J Public Health. 77. 866–868.

[53] Nolan Jr, T.F.; Goodman, R.A.; Patriarca, P.A.; Hinman, A.R. (1982) *Hospitalizations for measles, 1970–78*. Am J Public Health. 72. Pp. 1037–1039.

[54] Pongrithsukda, V.; Phonboon, K.; Manunpichu, K. (1986) *Measles associated diarrhoea in northeastern Thailand*. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 17. Pp. 43–47

[55] Stephenson, J. (2002). *Will the current measles vaccines ever eradicate measles?*. Expert Review of Vaccines. 1 (3). Pp. 355–362

[56] Yano, H et al (2005) *Isolation of measles virus from middle ear fluid of infants with acute otitis media*. Journal of Infection. Volume 51. Issue 4. Pp e237-e240

[57] Bordley, J.E.; Kapur, Y.P. (1977) *Histopathologic changes in the temporal bone resulting from measles infection*. Arch Otolaryngol. 103. Pp. 162–168.

[58] Edmunds, W.J.; Gay, N.J.; Kretzschmar, M. et al. (2000) *The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies*. Epidemiol Infect Dec. 125 (3). Pp. 635–650.

[59] World Health Organization. (2009) *Measles vaccines: WHO position paper*. Wkly Epidemiol Rec. 84 (35). 349–360.

[60] Langmuir, A.D. (1962) *Medical importance of measles*. Am J Dis Child. 103. Pp. 224–226.

[61] Wolfson, L.J.; Strebel, P.M.; Gacic-Dobo, M. et al. (2007) *Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study*. Lancet. 369 (9557). Pp. 191–200.

[62] Semba, R.D.; Bloem, M.W. et al. (2004) *Measles blindness*. Surv Ophthalmol. 49 (2). Pp. 243–255.

[63] Shanks, G.D.; Waller, M.; Briem, H.; Gottfredsson, M. (2015) *Age-specific measles mortality during the late 19th-early 20th centuries*. Epidemiol Infect. 143. Pp. 3434–3441.

[64] Goodson, J. L.; Seward, J. F. (2015). *Measles 50 Years After Use of Measles Vaccine*. Infectious Disease Clinics of North America. Volume 209. Issue 4. Pp. 725-743

[65] Olusanya, B. (2006) *Community Ear And Hearing Health*. 3. 7,8. Issue no. 3

[66] Walsh, F.; Walton, J.; Domfeh, S.; Rees, M.; Shannon, C. (2013) *The growth of global immunisation*. *BBC News*. Consultado em Março de 2019 em: <https://www.bbc.com/news/health-24519949>

[67] World Health Organisation (2018) *Assessment report of the Global Vaccine Action Plan*. Consultado em Março de 2019 em: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2018_EN.pdf

[68] World Health Organisation (2019) *Measles in Europe: record number of both sick and immunized*. Consultado em Março de 2019 em <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized>

[69] World Health Organisation (2019) *Global Measles and Rubella Monthly Update*. Consultado em Março de 2019 em https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/

[70] Kutty, P.; Rota, J.; Bellini, W. et al. (2013) *Manual for surveillance of vaccine preventable diseases*. 6th edition. CDC. Consultado em Fevereiro de 2019 em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.pdf>

[71] Programa Nacional de Vacinação 2017. Norma da DGS nº 16/2016 atualizada em 31 de julho de 2017

[72] Kimberlin, D.W.; Brady, M.T.; Jackson, M.A. et al. (2015) *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th edition. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics.

[73] Lindberg, C.; Lanzi, M. (2015) *Measles: Still a Significant Health Threat*. The American Journal of Maternal/Child Nursing. Volume 40. Issue 5. Pp. E21–E22

[74] *World Health Organisation* (1997) *Global Programme for Vaccines and Immunization. Treating Measles in Children*. Geneva: *World Health Organization*.

[75] Programa Nacional de Vacinação 2017. Norma da DGS nº008/2017

[76] *Centers for Disease Control and Prevention* (2018) *Measles History*. Consultado em Fevereiro de 2018 em <https://www.cdc.gov/measles/about/history.html>

[77] Black, F.L. (1959) *Measles antibodies in the population of New Haven, Connecticut*. *J Immunol*. Vol. 83. Pp. 74-83

[78] Hedrich, A.W. (1933) *Monthly estimates of the child population "susceptible" to measles 1900–1931*. Baltimore. Maryland. *Am J Hyg*. Vol. 17. Pp. 613-636

[79] Langmuir, A.D. (1962) *Medical importance of measles*, *Am J Dis Child*. Vol. 103. Pp. 224-226

[80] Snyder, M.J.; McCrumb, F.R.; Bigbee, T.; Schluederberg, A.E.; Togo, Y. (1962) *Observations on the seroepidemiology of measles*. *Am J Dis Child*. Vol. 103. Pp. 250-251

[81] *Centers for Disease Control and Prevention* (2018) *Measles Cases and Outbreaks*. Consultado em Fevereiro de 2019 em: <https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>

[82] *European Centre for Disease Prevention and Control* (2018) *Measles outbreaks still ongoing in 2018 and fatalities reported from four countries*. Consultado em Fevereiro de 2019 em: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/measles-outbreaks-still-ongoing-2018-and-fatalities-reported-four-countries>

[83] Serviço Nacional de Saúde (2018) *Portugal: Surto de Sarampo*. Consultado em Maio de 2018 em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/03/21/portugal-surto-de-sarampo/>

[84] George, F. et al (2017) *Measles outbreak after 12 years without endemic transmission, Portugal, February to May 2017*. Eurosurveillance. 22 (23). P. 30548

[85] Enders, J. F.; Peebles, T. C. (1954) *Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles*. Proc Soc Exp Biol Med. 86 (2). Pp. 277–286

[86] Krugman, S. (1983). *Further-Attenuated Measles Vaccine: Characteristics and Use*. Reviews of Infectious Diseases. 5 (3). Pp. 477-481.

[87] Hendriks, J.; Blume, S. (2013) *Measles Vaccination Before the Measles-Mumps-Rubella Vaccine*. American Journal of Public Health, 103(8). Pp. 1393–1401

[88] Sencer, D. J.; Dull, H. B.; Langmuir, A. D. (1967) *Epidemiologic basis for eradication of measles in 1967*. Public Health Reports, 82(3), pp. 253–256

[89] US Government (1979) *A Review of Selected Federal Vaccine and Immunization Policies*. Washington DC. Pp. 182–183

[90] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1984) *Measles outbreak among vaccinated high school students—Illinois*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 33 (24). Pp. 349–351.

[91] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1989) *Measles prevention*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 38 (Suppl 9). Pp. 1–18.

[92] Atkinson, W.L.; Orenstein, W.A.; Krugman, S. (1992) *The Resurgence of Measles in the United States, 1989–1990*. Annu Rev Med. 43. Pp. 451–463

[93] Papania, M.J.; Seward, J.F.; Redd, S.B. et al. (2004) *Epidemiology of measles in the United States, 1997–2001*. J Infect Dis. 189 (Suppl 1). Pp. S61–S68.

[94] Papania, M.J.; Orenstein, W.A. (2004) *Defining and assessing measles elimination goals*. J Infect Dis. 189 (Suppl 1). Pp. S23–S26.

[95] Parker, A.A.; Staggs, W.; Dayan, G.H. et al. (2006) *Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States*. N Engl J Med . 355 (5). Pp. 447–455.

[96] Fiebelkorn, A.P.; Redd, S.B.; Gallagher, K. et al. (2010) *Measles in the United States during the postelimination era*. J Infect Dis. 202 (10). Pp.1520–1528.

[97] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2013) *Measles - United States, January 1-August 24, 2013*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 62 (36). Pp. 741–743.

[98] Sugerman, D.E.; Barskey, A.E.; Delea, M.G. et al. (2010) *Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally undervaccinated*. Pediatrics. 125 (4). Pp. 747–755.

[99] Papania, M.J.; Wallace, G.S.; Icenogle, J.P. et al. (2014) *Elimination of endemic measles, rubella, and congenital rubella syndrome from the Western hemisphere: the US experience*. JAMA Pediatr. 168 (2). Pp.148–155.

[100] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008) *Update: measles–United States, January–July 2008*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 57 (33). Pp. 893–896.

[101] Perry, R.; Gacic Dobo, M.; Dabbagh, A. et al. (2014) *Progress toward regional measles elimination–worldwide, 2000–2013*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 63 (45). Pp. 1034–1038.

[102] World Health Organisation. (2012) *Measles virus nomenclature update: 2012*. Wkly Epidemiol Rec. 87 (9). Pp. 73–81.

[103] Miller, D. L. (1964) *Frequency of Complications of Measles, 1963. Report on a National Inquiry*. British Medical Journal 2. No 5401. Pp. 75–78

[104] Fulginiti, V.A.; Kempe, C. H. (1967) *Killed-Measles-Virus Vaccine*. The Lancet 290. No 7513. P. 468

[105] Medical Research Council (1968) *Vaccination Against Measles: Clinical Trial of Live Measles Vaccine Given Alone and Live Vaccine Preceded by Killed Vaccine. Second Report to the MRC by the Measles Vaccines Committee*. British Medical Journal 2. No 5603. Pp. 449–452

[106] Norrby, E.; Lagercrantz, R.; Gard, S. (1965) *Measles Vaccination IV. Response to Two Different Types of Preparations Given as a Fourth Dose of Vaccine*. British Medical Journal 1. No 5438. Pp. 813–817

[107] Gomes, M.; Gomes, J.; Paulo, A. (1999) *Diphtheria, pertussis, and measles in Portugal before and after mass vaccination: A time series analysis*. European Journal of Epidemiology. Vol 15. Pp. 791-798

[108] Direção-Geral da Saúde (2012) *Boletim de Vacinação nº3*. Consultado em Fevereiro de 2019 em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/boletim-vacinacao-n-3-maio-de-2012-jpg.aspx>

[109] World Health Organisation (2015) *4th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination*. Copenhagen. Who Regional Office for Europe

[110] Conselho Nacional de Saúde (2018) *Gerações Mais Saudáveis: Políticas públicas de promoção da saúde das crianças e jovens em Portugal*. Lisboa. CNS. Consultado em Março de 2019 em <http://www.cns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/12/GERACOES-MAIS-SAUDAVEIS.pdf>

[111] Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (2017) *Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Doenças Evitáveis por Vacinação*. Lisboa. INSA. Consultado em Março de 2019 em http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5401/1/INSA_ISN-2015-2016-DEV_web.pdf

[112] McLean, H.; Fiebelkorn, A.; Temte, J. et al. (2013) *Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep. 62 (RR-04). Pp. 1–34.

[113] Dine, M.; Hutchins, S.; Thomas, A. et al. (2004) *Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination*. J Infect Dis . 189 (Suppl 1). Pp. S123–30.

[114] LeBaron, C.W.; Beeler, J.; Sullivan, B.J. et al. (2007) *Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment*. Arch Pediatr Adolesc Med. 161 (3). Pp. 294–301.

[115] Atkinson, W., Wolfe, S., & Hamborsky, J. (Eds.). (2012). *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases* (12th ed). Washington, DC: Public Health Foundation.

[116] Macartney, K.K.; Gidding, H.F.; Trinh, L. et al. (2015) *Febrile seizures following measles and varicella vaccines in young children in Australia*. Vaccine. 33 (11). Pp. 1412–1417.

[117] Direção-Geral da Saúde (2018) *Boletim Epidemiológico do Sarampo em Portugal a 28 de Maio de 2018*. Consultado em Março de 2019 em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/sarampo-atualizacao-a-28-de-maio-pdf.aspx>

[118] Evans, M.; Stoddart, H.; Condon, L.; Freeman, E.; Grizzell, M.; Mullen, R. (2001) *Parents' perspectives on the MMR immunisation: A focus group study*. The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners. 51. Pp. 904-910

[119] Allan, N., Harden, J. (2015) *Parental decision-making in uptake of the MMR vaccination: a systematic review of qualitative literature*. Journal of Public Health. Volume 37. Pp. 678–687

[120] Hadjikoumi, I., Niekerk, K. V., Scott, C. (2006) *MMR Catch up Campaign: reasons for refusal to consent*. Archives of Disease in Childhood. 91 (7). P. 621

[121] Newton, Valerie (2006) *Community Ear And Hearing health*. 3. Issue no. 3. Pp. 1,2.

[122] Morales, T. M, García, M. A. P., Ramos, S. R (2006) *Surdez Viral na Infância*. V Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO. Capítulo 57. Pp. 275-278

[123] McKenna, M. J. (1997). *Measles, mumps, and sensorineural hearing loss*. Annals of the New York Academy of Sciences. 830. Pp. 291–298.

[124] Dunmade, A. D., Segun-Busari, S., Olajide, T. G., & Ologe, F. E. (2007). *Profound bilateral sensorineural hearing loss in Nigerian children: Any shift in etiology?* Journal of Deaf Studies and Deaf Education. 12(1). Pp. 112–118.

[125] Fukuda, S., Ishikawa, K., & Inuyama, Y. (1994). *Acute measles infection in the hamster cochlea*. Acta Otolaryngologica Supplement. 514. Pp. 111–116.

[126] Suboti, R. (1976). *Histopathological findings in the inner ear caused by measles*. The Journal of Laryngology & Otology. 90 (2). Pp. 173–181.

[127] Asatryan, A., Pool, V., Chen, R. T., Kohl, K. S., Davis, R. L., Iskander, J. K., The VAERS team. (2008). *Live attenuated measles and mumps viral strain-containing vaccines and hearing loss: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1990–2003*. Vaccine. 26 (9). Pp. 1166–1172.

[128] Brodsky, L., & Stanievich, J. (1985). *Sensorineural hearing loss following live measles virus vaccination*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 10. Pp. 159–163.

[129] García Callejo, F.J.; Costa Alcácer, I.; Paula Vernetta, C.; Marco Algarra, J. (2005) *Sudden bilateral deafness after measles, mumps and rubella vaccination*. An Pediatr (Barc). 62. Pp. 482-483.

[130] Nabe-Nielsen, J.; Walter, B. (1988) *Unilateral total deafness as a complication of the measles-mumps-rubella vaccination*. Scand Audiol Suppl. 30. Pp. 69-70

[131] Kaga, K.; Ichimura, K.; Ihara, M. (1998) *Unilateral total loss of auditory and vestibular function as a complication of mumps vaccination*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 43. Pp. 73-5.

[132] Rikitake, M.; Sampei, S.; Komori, M.; Sakura, Y.; Sakura, H. (2018) *Bilateral Deafness as a Complication of the Vaccination-A Case Report*. *Int Tinnitus J.* 22 (1). Pp. 19-22

[133] Stewart, B. J.; Prabhu, P. U. (1993). *Reports of sensorineural deafness after measles, mumps, and rubella immunisation*. *Archives of disease in childhood.* 69 (1). Pp. 153-154.

[134] Bordley, J. E. (1952) *The problem of the preschool deaf child.: (diagnostic methods and the otologist's role in his rehabilitation)*. *The Laryngoscope.* 62. Pp. 514-527

[135] Johnston, P. (1967). *Factors Associated with Deafness in Young Children: An Evaluation*. *Public Health Reports (1896-1970).* 82 (11). Pp. 1019-1024.

[136] National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (2016) *Cochlear Implants*. Consultado em Março de 2019 em <https://www.nidcd.nih.gov/health/cochlear-implants>

[137] London Health Sciences Centre. *Cochlear Implants*. Consultado em Março de 2019 em <https://www.lhsc.on.ca/cochlear-implant-program/hearing-aid-vs-cochlear-implant>

[138] National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (2013) *Cochlear Implants*. Consultado em Março de 2019 em <https://www.nidcd.nih.gov/health/hearing-aids>

[139] Barbosa, M. H. M.; Felix, F.; Ribeiro, M. G.; Tomita, S.; Pinheiro, C.; Baptista, M. M. (2014). *Perfil dos pacientes em avaliação para implante coclear*. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 80 (4). Pp. 305-310

[140] Cohen, B. E.; Durstenfeld, A.; Roehm, P. C. (2014). *Viral Causes of Hearing Loss: A Review for Hearing Health Professionals*. *Trends in Hearing*