PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS CURSO DE MEDICINA ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE MEDICINA



**CARACTERIZAÇÃO DA REVACINAÇÃO DA MMR EM VOLUNTÁRIOS EM GOIÁS**

CAMILA BARIANI VELOSO VIANA

ANA JÚLIA MACHADO MIRANDA

ORIENTADOR: DR CLAYSON MOURA GOMES

**GOIÂNIA, GO**

**2024**

**Resumo:**

Introdução: A vacinação é uma estratégia fundamental de saúde pública, responsável pela redução e controle de diversas doenças infecciosas. A vacina MMR (sarampo, caxumba e rubéola), distribuída no Brasil pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), tem demonstrado um papel importante na prevenção dessas enfermidades. Além disso, estudos recentes indicam que vacinas vivas atenuadas, como a MMR, podem induzir imunidade inata treinada, reprogramando as células imunes para responder mais eficientemente a outras infecções. Isso pode resultar em proteção contra patógenos distintos, como o SARS-CoV-2. No contexto da pandemia de COVID-19, pesquisas sugerem que a MMR pode reduzir a gravidade dos sintomas e oferecer proteção adicional. Não é observado estudos que caracterizam os benefícios e as populações que reforçam a vacinação, o que seria importante e relevante para promoção da saúde e da vacinação. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da revacinação com MMR em adultos de Goiás, caracterizando a população adepta e o perfil de infecções respiratórias. Metodologia: O estudo foi um ensaio clínico randomizado envolvendo 647 adultos de diferentes regiões do estado de Goiás. Todos os participantes responderam a um questionário inicial que avaliou dados pessoais, histórico de saúde, calendário vacinal e condições clínicas prévias. Após a vacinação, eles foram acompanhados por 6 meses e responderam a um novo formulário online sobre sintomas respiratórios, diagnóstico de COVID-19, uso de medicamentos e hospitalizações durante o período. Resultados: Dos 647 participantes vacinados, a idade média foi de 32 anos, com predominância de adultos jovens (18-65 anos). O grupo apresentou um Índice de Massa Corporal (IMC) médio de 26,11 kg/m². Em termos de distribuição étnica, 51% dos participantes identificaram-se como brancos, 29,5% como negros e 17,6% como latino-americanos. Quanto ao local de nascimento, 44,1% eram de Goiânia. A maioria (86,7%) morava com familiares ou amigos, enquanto 13,3% relataram morar sozinhos. Em relação ao calendário vacinal, 42,5% receberam a vacina Pfizer contra COVID-19, seguida por AstraZeneca (32,9%) e Coronavac (20,4%). Entre os 135 participantes que responderam ao acompanhamento, 27,4% relataram diagnóstico de COVID-19, sendo a maioria com sintomas leves. Apenas um participante foi hospitalizado (1%). Entre os sintomas mais relatados, destacaram-se coriza (29,2%), dor de garganta (22,6%) e dor de cabeça (18,2%). Outros 6,7% relataram infecções não respiratórias (ex.: dengue). Discussão: A maioria dos participantes apresentou um perfil de saúde relativamente bom e já estava vacinada contra COVID-19, sugerindo um possível efeito de proteção combinado. Embora a MMR tenha mostrado potencial para induzir imunidade treinada, a redução dos sintomas leves e a baixa taxa de hospitalizações indicam um efeito positivo na modulação da resposta imune. No entanto, a alta taxa de evasão (80% no acompanhamento de 6 meses) limita a generalização dos resultados. Estudos maiores e com adesão prolongada são necessários para validar esses achados e aprofundar a compreensão dos efeitos inespecíficos da vacina MMR. Conclusão: os resultados acima vistos nos permitiram evidenciar a dificuldade de participação e acompanhamento de estudos clínicos, destacamos que o perfil da população que revacinou não apresentou um padrão específico de características demográficas, porém demonstrou redução de infecções respiratórias recentes e sintomas que alertam gravidade.

**Palavras-chave:** Vacina MMR, Imunidade, Infecções Respiratórias.

**Abstract:**

Introduction: Vaccination is a fundamental public health strategy, responsible for reducing and controlling several infectious diseases. The MMR vaccine (measles, mumps, and rubella), distributed in Brazil by the National Immunization Program (PNI), has demonstrated an important role in preventing these diseases. In addition, recent studies indicate that live attenuated vaccines, such as MMR, can induce trained innate immunity, reprogramming immune cells to respond more efficiently to other infections. This may result in protection against distinct pathogens, such as SARS-CoV-2. In the context of the COVID-19 pandemic, research suggests that MMR may reduce the severity of symptoms and offer additional protection. There are no studies that characterize the benefits and populations that reinforce vaccination, which would be important and relevant for health promotion and vaccination. The objective of this study was to evaluate the impact of revaccination with MMR in adults from Goiás, characterizing the population that adheres to it and the profile of respiratory infections. Methodology: The study was a randomized clinical trial involving 647 adults from different regions of the state of Goiás. All participants answered an initial questionnaire that assessed personal data, health history, vaccination schedule, and previous clinical conditions. After vaccination, they were followed for 6 months and answered a new online form about respiratory symptoms, COVID-19 diagnosis, medication use, and hospitalizations during the period. Results: Of the 647 vaccinated participants, the average age was 32 years, with a predominance of young adults (18-65 years). The group had an average Body Mass Index (BMI) of 26.11 kg/m². In terms of ethnic distribution, 51% of the participants identified themselves as white, 29.5% as black, and 17.6% as Latin American. Regarding place of birth, 44.1% were from Goiânia. The majority (86.7%) lived with family or friends, while 13.3% reported living alone. Regarding the vaccination schedule, 42.5% received the Pfizer vaccine against COVID-19, followed by AstraZeneca (32.9%) and Coronavac (20.4%). Among the 135 participants who responded to the follow-up, 27.4% reported a diagnosis of COVID-19, most with mild symptoms. Only one participant was hospitalized (1%). Among the most reported symptoms, runny nose (29.2%), sore throat (22.6%), and headache (18.2%) stood out. Another 6.7% reported non-respiratory infections (e.g., dengue). Discussion: Most participants had a relatively good health profile and were already vaccinated against COVID-19, suggesting a possible combined protective effect. Although MMR showed potential to induce trained immunity, the reduction in mild symptoms and the low rate of hospitalizations indicate a positive effect on modulating the immune response. However, the high dropout rate (80% at 6-month follow-up) limits the generalizability of the results. Larger studies with long-term adherence are needed to validate these findings and to deepen the understanding of the nonspecific effects of MMR vaccine. Conclusion: The results observed above allowed us to highlight the difficulty of participation and follow-up in clinical studies. We emphasize that the profile of the revaccinated population did not present a specific pattern of demographic characteristics, but demonstrated a reduction in recent respiratory infections and symptoms that alert to severity.

**Keywords:** MMR Vaccine, Immunity, Respiratory Infections

**Introdução**

A vacinação é uma das maiores conquistas de saúde pública da história e uma das intervenções mais eficazes e seguras para a prevenção primária. Além disso, as vacinas não só evitam a transmissão de doenças como reduzem o impacto econômico e social dos surtos, diminuindo internações hospitalares e custos com tratamento de doenças que poderiam ser evitadas (1). No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) fundado em 1975 com o intuito de incentivar a vacinação, possibilitou a ampliação da cobertura vacinal, permitindo uma redução ao longo dos anos das manifestações de diversas infecções. Sendo assim, a vacinação é importante para prevenir infecções das vias aéreas superiores que consomem recursos e ocupam cerca de metade dos locais de atendimento de serviços de saúde (2).

Uma das vacinas disponíveis no PNI de forma gratuita e que pode ser encontrada em postos de saúde em todo o país é a MMR (do inglês: *measles, mumps and rubella*), contra o sarampo, caxumba e rubéola, no qual o esquema vacinal é: crianças duas doses, aos 12 e 15 meses; não vacinados até os 29 anos duas doses, com um mês de intervalo entre cada uma e não vacinados entre 30 e 59 anos uma dose. O sarampo, a caxumba e a rubéola são três doenças infecciosas que podem causar morbidade significativa e levar a doenças potencialmente fatais, incapacidade e morte (3). As vacinas vivas atenuadas para MMR foram licenciadas no mercado há quase 50 anos. A vacinação generalizada contra o sarampo evitou cerca de 21,1 milhões de mortes em todo o mundo entre 2000 e 2016 (4).

Por se tratar de uma vacina viva atenuada, contêm uma versão enfraquecida de uma bactéria ou vírus vivo e pode se replicar dentro do corpo, a MMR é capaz de realizar um processo conhecido como imunidade inata treinada, que envolve uma reação imunológica que imita solidamente a resposta contra uma infecção natural e pode incluir efeitos imunológicos inespecíficos (ou NSEs). As NSEs induzidas por vacinas são acompanhadas por alterações epigenéticas e metabólicas nas células imunes inatas, devido a uma reprogramação do seu sistema funcional, que promove uma melhor e mais rápida resposta contra um estímulo secundário (5).

Um estudo recente sugeriu que a infecção por sarampo diminui os anticorpos protetores contra outras infecções (6), e os NSEs da MMR podem ser mediados pela negação desses efeitos imunossupressores, além disso, abrangem a capacidade de mediar citotoxicidade celular dependente de anticorpos, fagocitar patógenos e direcionar respostas rápidas e inespecíficas contra ameaças. Um estudo de Saad et al., demonstrou semelhanças na estrutura do sarampo e do SARS-CoV-2, isso permite que as vacinas MMR induzam proteção heteróloga e parcial contra COVID-19 e o estabelecimento de imunidade de espectador contra o vírus (7).

No geral, os efeitos não específicos das vacinas variam de acordo com: idade, sexo, tempo de administração, última vacina administrada, infecções e imunizações prévias e concorrentes, intervalo entre vacinas, fatores genéticos, sazonalidade e administração de agentes imunomoduladores (8). Apesar do desenvolvimento de vacinas específicas para o SARS-CoV-2, alguns esforços são direcionados para encontrar e aprimorar práticas alternativas, no combate ao novo vírus para reduzir os sintomas, evitar a gravidade da doença, principalmente pós pandemia.

Embora a vacina MMR tenha provado ter proteção relativamente satisfatória, ela demonstrou provocar uma resposta imune apenas até 10 anos após sua administração. Uma grande amostra de indivíduos imunizados com MMR apresentou uma redução nos níveis de anticorpos após 10 anos, conforme relatado em um estudo italiano (9). Isso pode explicar como os adultos mais velhos têm resultados mais graves de COVID-19 e implica que a resposta de memória MMR diminuiu abaixo dos níveis desejados para proteção contra COVID-19. Uma análise interina mostrou que a tríplice viral não impediu a contração da COVID-19, no entanto, a gravidade da doença foi significativamente reduzida entre os participantes vacinados (10).

As vacinas vivas atenuadas são consideradas mais eficazes do que as vacinas inativadas e demonstraram fornecer reações imunológicas mais fortes e prolongadas de base ampla e compõem uma abordagem promissora para proteger e combater doenças infecciosas, as quais vacinas específicas ainda não estão disponíveis ou com acesso limitado (11). Portanto, a vacinação deve ser continuamente incentivada e deve ser incessante a busca, pelos gestores, da manutenção de uma adequada cobertura vacinal em todas as regiões. A análise sobre a capacidade da MMR de fornecer proteção contra o SARS-CoV-2 é particularmente importante no cenário pós-pandêmico, onde busca-se fortalecer a resposta imune da população, especialmente em grupos que possam ter perdido a resposta imunológica ao longo do tempo.

O espectro clínico associado à infecção pelo COVID-19 é variável, variando de infecção subclínica a doença evidente. Os principais sintomas incluem febre, fadiga, tosse e mialgia, no entanto, alguns indivíduos podem apresentar complicações com risco de vida, como pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (12). Sintomas esses que foram buscados nesse estudo com o objetivo de investigar os efeitos inespecíficos da MMR, principalmente pós pandemia, no qual novas doenças e desafios foram encontrados, mas que estratégias como a vacinação e estudos sobre imunidade inata treinada podem trazer benefícios e resoluções para esses obstáculos. Acompanhar e entender o perfil da população vacinada, voluntariamente, mesmo fora do calendário previsto pelo PNI, pode nos indicar se houve ou não infecções respiratórias, sintomas graves, hospitalizações, dando ênfase na proteção heteróloga contra o SARS-CoV-2.

**Metodologia**

Como os dados serão submetidos para uma revista cientifica, os direitos autorais ficarão com os mesmos.

**Resultados**

Como os dados serão submetidos para uma revista cientifica, os direitos autorais ficarão com os mesmos.

**Discussão**

Como os dados serão submetidos para uma revista cientifica, os direitos autorais ficarão com os mesmos.

**Referências**

1. MUNIZ, A. E. V. et al. Análise da cobertura vacinal e a prevalência de internações por doenças do trato respiratório por agentes imunopreveníveis no período de janeiro de 2015 a julho de 2020. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, 2021.

2. DOMINGUES C. A. et al. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. Cadernos de Saúde Pública, 2020.

3. PASQUALE D. A. et al. Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. Elsevier, Volume 34. 2016

4. CARRYN S. et al. Long-term immunogenicity of measles, mumps and rubella-containing vaccines in healthy young children: A 10-year follow-up. Elsevier Vaccine, Issue 36, 2019.

5. COVIÁN C. et al. BCG-induced cross-protection and development of trained immunity: implication for vaccine design. Front Immunol 2019.

6. MINA MJ. et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. Science. 2019

7. RORING R. J. et al. MMR vaccination induces trained immunity via functional and metabolic reprogramming of γδ T cells. J Clin Invest. 2024

8. FRONTEIRA I. Efeitos não específicos das vacinas: revisão rápida dos estudos realizados nos países africanos de língua oficial portuguesa. ihmt, 2022.

9. GORI D. et al. The Impact of Mandatory Vaccination Law in Italy on MMR Coverage Rates in Two of the Largest Italian Regions (Emilia-Romagna and Sicily): An Effective Strategy to Contrast Vaccine Hesitancy. Vaccines (Basel). 2020

10. NOVERR MC. et al. Effect of MMR Vaccination to Mitigate Severe Sequelae Associated With COVID-19: Challenges and Lessons Learned. Med Res Arch. 2023

11. BAYRAM Z. et al. Revisiting the potential role of BCG and MMR vaccines in COVID-19. Sci Prog. 2022

12. GONZALEZ J. N. et al. COVID-19 vaccine acceptance in the general population and under-resourced communities from high-income countries: realist review. BMJ Open. 2024.

13. SATO, A. P. S. et al. Vacinação do sarampo no Brasil: onde estivemos e para onde vamos? Ciência & Saúde Coletiva, v.8, n.2, 2023.

14. SILVA T.M. R. et al. Number of doses of Measles-Mumps-Rubella vaccine applied in Brazil before and during the COVID-19 pandemic. BMC Infect Dis. 2021.

16. PERES, G. P. et al. Cobertura vacinal e o retorno do sarampo no Brasil: uma análise comparativa, 2022.

17. FIDEL P. L. J. Could an Unrelated Live Attenuated Vaccine Serve as a Preventive Measure To Dampen Septic Inflammation Associated with COVID-19 Infection? Research Support, N.I.H., Extramural. mBio. 2020.

18. THINDWA D. et al. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. Vaccine 2020.

19. SHRIVASTAVA J. et al. Measles, mumps and rubella vaccine and heterologous immunity: a way out of the COVID-19 crisis? Sudan J Paediatr. 2022.

20. ANGELIDOU A. et al. Licensed Bacille Calmette-Guérin (BCG) formulations differ markedly in bacterial viability, RNA content and innate immune activation. Vaccine. PMC. 2020