

ARTIGO CIENTÍFICO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO - GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

AMNÉSIA IMUNOLÓGICA: considerações sobre o apagamento de memória imunológica pelo vírus do sarampo

Rachel Aguiar Fernandes Delduque de Medeiros¹
Kelly Cristina Rodrigues Simi²

RESUMO

O sarampo é uma doença multissistêmica causada por um vírus do gênero *Morbillivirus*, sendo uma patologia de grande importância médica e histórica devido à sua alta prevalência mundial. Visto que, com o tempo, observou-se que havia uma elevada susceptibilidade de pacientes, especialmente crianças, de contraírem infecções respiratórias e gastrointestinais pós-sarampo, alguns autores sugeriram que essa doença poderia gerar uma imunodepressão de longa extensão. Sendo assim, estudos feitos a partir da análise de amostras de humanos e primatas não-humanos (NHPs) não-vacinados antes e depois da infecção por sarampo evidenciaram que houve uma queda considerável no número de linfócitos T de memória, assim como de linfócitos B e na gama de anticorpos pré-existentes, por um período de até meses após a doença. Entretanto, aqueles controles vacinados mantiveram seu repertório praticamente igual, reforçando a importância da vacinação contra o sarampo até mesmo pelo impacto na mortalidade de outras doenças infecciosas. Esse trabalho tem como objetivo sumarizar as consequências imunológicas conhecidas como amnésia imunológica induzida pelo sarampo e evidenciar a importância da vacinação para essa patologia por meio de uma revisão bibliográfica da literatura disponível.

Palavras-chave: sarampo; amnésia imunológica; vacina; mortalidade infantil.

ABSTRACT

Measles is a multisystemic disease caused by a virus of the genus *Morbillivirus*, being a pathology of high medical and historical importance due to its high worldwide prevalence. Over time, it has been observed that there is a high susceptibility of patients, especially children, to contract respiratory and gastrointestinal infections post-measles. Some authors have suggested that this disease could generate long-term immunodepression. Thus, studies conducted through the analysis of samples from unvaccinated humans and non-human primates (NHPs) before and after measles infection have shown a considerable decrease in the number of memory T lymphocytes, as well as B lymphocytes and the range of pre-existing antibodies, for a period of up to months after the disease. However, vaccinated controls maintained their repertoire almost unchanged, reinforcing the importance of measles vaccination, even for its impact on the mortality of other infectious diseases. This work aims to summarize the immunological consequences known as measles-induced immune amnesia and highlight the importance of vaccination for this pathology through a bibliographic review of the available literature.

Key-words: measles; immune amnesia; vaccine; child mortality.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1 INTRODUÇÃO

O sarampo é uma virose multissistêmica de grande poder de contágio, sendo que sua transmissão acontece por meio do contato direto com secreções respiratórias e urina de indivíduos infectados ou pelo contato com aerossóis e objetos contaminados. No geral, o período de incubação do vírus corresponde a 14 dias, porém, é possível que varie de 10 a 21 dias (SANTOS et al., 2021).

O vírus do sarampo (MV) faz parte do gênero *Morbillivirus*, família *Paramyxoviridae*, que causa a doença não só em humanos, mas também em primatas não humanos (NHPs). Geralmente, para os humanos, a doença acontece durante a infância, manifestando seus primeiros sinais cerca de dez dias após a infecção, à medida que surgem febre e tosse; nesse período, o paciente se torna altamente contagioso. A partir desse momento, lesões brancas ulceradas, conhecidas como manchas de Koplik, sinal patognomônico do sarampo, aparecem na mucosa bucal. A fase sintomática continua alguns dias depois com o surgimento de erupções cutâneas eritematosas e morbiliformes (DE SWART, 2008).

Durante a infecção, o vírus interfere nas células do sistema imune, gerando uma imunossupressão aguda. A partir daí, alguns estudos epidemiológicos sugeriram que o sarampo poderia estar associado à mortalidade anos após a infecção, devido a uma "amnésia imunológica" causada pelo vírus. Segundo esses estudos, o vírus do sarampo é capaz de apagar anticorpos contra diversas infecções, o que deixa o indivíduo exposto a variadas patologias infecciosas e, conseqüentemente, com um risco aumentado de ir a óbito devido a essas infecções indiretamente relacionadas ao sarampo. O vírus do sarampo se liga, infecta e mata as células T de memória CD150+, levando à amnésia imunológica; não se sabe se o MV tem como alvo células T inatas semelhantes à memória (MINA et al., 2019).

Essa infecção é uma patologia presente mundialmente, com exceção de comunidades extremamente isoladas. Em 2000, foi feita uma estimativa pela Organização Pan-Americana de Saúde da Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) que levantaram um total de 562.400 óbitos infantis causados por essa doença, o que corresponde a 5% do índice de mortalidade infantil até 5 anos de idade. Em razão disso, no início dos anos 2000, a OMS, junto aos Centros para Prevenção e Controle de Doenças, Organização das Nações Unidas e outros, lançou a "Iniciativa contra o sarampo e a rubéola", para assim estabelecer um plano de ação com o intuito de acelerar o controle do sarampo. Com isso, a mortalidade conseguiu ser reduzida em 73% já em 2018, porém, desde então, ela tem voltado a subir, devido à baixa adesão à vacinação (SANTOS et al., 2021).

Com o intuito de observar a correlação entre o sarampo e a queda no número de anticorpos, foi realizado um experimento por Mina e sua equipe utilizando amostras de crianças pré e pós-sarampo. Seguido aos testes, foram observadas quedas significativas no repertório de anticorpos das crianças (MINA et al., 2019). Outro estudo realizado por Rudak evidenciou que o vírus do sarampo é capaz de programar um tipo celular de defesa para a morte celular, conhecida como apoptose (RUDAK et al., 2020).

Há várias evidências que o aumento na prevalência do sarampo levou a um aumento na incidência e mortalidade de outras doenças; porém, foi descoberto também que o aumento da cobertura vacinal contra o sarampo diminui esses índices. A vacinação contra o sarampo tem um grande impacto na saúde das crianças, visto que não só reduz a prevalência de casos e mortes por sarampo, mas também pode reduzir potencialmente a

prevalência e as mortes devido a outras doenças (BENN, AABY, 2023). Sendo assim, esse trabalho visa sumarizar os conhecimentos sobre a amnésia imunológica causada pelo sarampo e reforçar a importância da vacinação contra essa patologia.

2 MÉTODO

Para a realização desta revisão narrativa da literatura, foram adotados critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos analisados. Os critérios de inclusão abarcam estudos experimentais e narrativos que abordem o efeito da infecção por sarampo no sistema imunológico, publicados no período de 2010 a 2024. Artigos publicados antes de 2010 foram excluídos da revisão, a fim de focar nas descobertas e avanços mais recentes na área. Para a coleta dos artigos, foram utilizadas palavras-chave específicas: sarampo (*measles*), amnésia imunológica (*immune amnesia*), supressão imunológica (*immune suppression*), mortalidade infantil (*child mortality*), vírus (*virus*), vacina (*vaccine*) e *VirScan*. As bases de dados utilizadas para a busca dos artigos foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed, além de revistas científicas especializadas e livros técnicos.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Importância histórica do sarampo

O sarampo é uma infecção extremamente contagiosa, capaz de causar complicações graves, sequelas irreversíveis e o óbito. Anteriormente à criação das vacinas contra essa patologia, 90% das crianças eram infectadas antes dos 15 anos, o que acredita-se que levava a mais de 2 milhões de mortes por ano, além de 15.000 a 60.000 casos de cegueira por todo o planeta (SANTOS et al., 2021).

A partir dos registros históricos e epidemiologia da doença, entende-se que o vírus passou a atuar ativamente como patógeno por volta de 5.000 anos atrás, no Oriente Médio, sendo introduzido no continente americano no período das navegações e exploração europeia do Novo Mundo, causando morte em massa de populações nativas (SANTOS et al., 2021). É estimado que o sarampo tenha sido responsável por uma média de 2.6 milhões de mortes anualmente até a implementação da vacina em 1963, a qual se acredita ter sido capaz de evitar 23.2 milhões de óbitos apenas no período de 2000 a 2018 (GASTANADUY et al., 2021).

Por esse histórico, o sarampo sempre foi descrito mundialmente como o maior responsável pelos óbitos infantis, visto que acomete principalmente essa faixa etária e apresenta um período de incubação consideravelmente longo, além de causar um quadro de imunossupressão responsável por deixar o indivíduo suscetível a infecções oportunistas (ASHBAUGH et al., 2019). Nesse sentido, há registros de 1908 de pacientes afetados pelo sarampo e acometidos por uma imunodeficiência adquirida devido à doença, em que é descrito que houve falha na medida de tuberculina epidérmica em crianças após o período de infecção (BUHL et al., 2022).

Atualmente, a maior incidência do sarampo acontece nos países em desenvolvimento, havendo casos em países industrializados. Por mais que a vacina contra o sarampo exista há

mais de 40 anos e seja comprovadamente eficaz, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) afirmam que a doença ainda causa um grande número de mortes anualmente. Por isso, uma das metas da OMS é a erradicação do sarampo por meio de campanhas de vacinação, sendo que, no ano 2000, o Brasil foi declarado livre da transmissão do vírus; já em 2016, tanto nosso país quanto o resto das Américas foram declarados livres do sarampo pelas duas instituições. Infelizmente, em 2019, essa certificação foi perdida devido ao diagnóstico de casos de sarampo em território nacional por mais de 12 meses corridos (SANTOS et al., 2021).

3.2 O vírus do sarampo

O vírus do sarampo apresenta genoma de RNA fita simples (RNAfs), linear, não segmentado, sendo sua polaridade negativa e seu envelope glicolipoproteico derivado da célula hospedeira. Ele faz parte da ordem *Mononegavirales*, da família *Paramyxoviridae*, subfamília *Orthoparamyxovirinae*, gênero *Morbillivirus*; sua espécie é conhecida como *Measles morbillivirus* (*Measles virus* - vírus do sarampo, em português). Esse vírus possui forma esférica, variando de 100 a 300 nm, com capsídeo de simetria helicoidal e pleomórfica (Figura 1). Seu RNA genômico é responsável por codificar oito proteínas, das quais seis são estruturais (P, L, N, H, F e M) e as outras duas, não estruturais (V e C) (SANTOS et al., 2021).

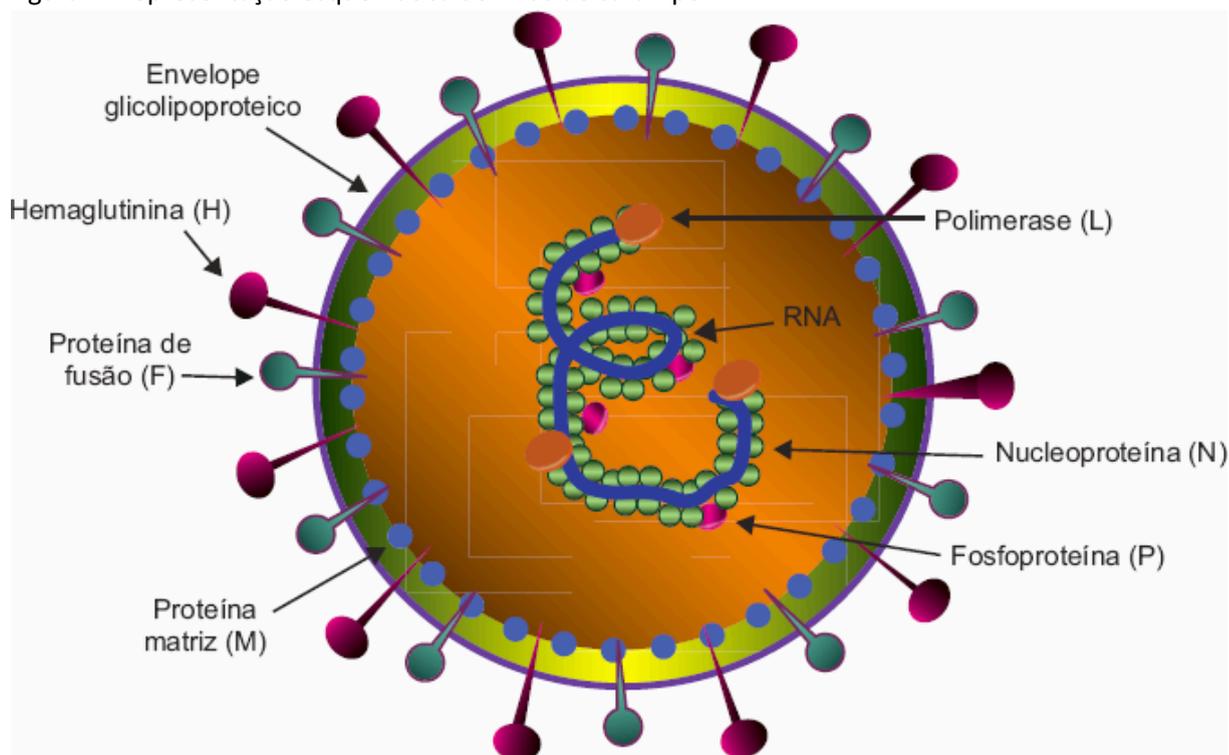
Esse morbillivirus é capaz de infectar diversos tipos celulares a depender da fase em que a doença se encontra. O MV libera seu genoma no interior da célula-hospedeira assim que ocorre a fusão entre a membrana celular e o vírus a partir dos receptores (GASTANADUY et al., 2021).

Os principais receptores do MV selvagem são o CD150 e a nectina-4. O CD150, chamado também de molécula de ativação de linfócitos de sinalização ou SLAMF1, está presente em várias células imunes, como macrófagos, células dendríticas (DCs) e linfócitos. Essa molécula está diretamente ligada à linfopenia causada pelo sarampo e também nas falhas das células apresentadoras de antígenos pós-infecção (AMURRI et al., 2022). Já a nectina-4 é chamada de receptor relacionado ao poliovírus-4 ou PVRL-4; ela está presente no lado basolateral de células epiteliais, fazendo parte do complexo de junção aderente. Ademais, a nectina-4 também é encontrada nos queratinócitos. Ou seja, a expressão de CD150 e nectina-4 evidencia o porquê do tropismo de MV por linfócitos e células epiteliais (MUHLEBACH et al., 2011).

Além desses receptores, o CD46 pode ser associado ao MV, porém não a cepas selvagens do vírus, apenas a variantes manipuladas e as da vacina. O vírus também é capaz de se ligar a receptores como as lectinas tipo-C, as quais são moléculas de adesão intercelular específicas de células dendríticas (DC-SIGN), e a Langerina, presente em células de Langerhans (LAKSONO et al., 2020).

Assim, as células são infectadas, sendo usadas como "cavalos de Tróia" para o transporte e disseminação de virions pelo organismo. Esse papel é realizado especialmente por macrófagos e células dendríticas (HAERYFAR et al., 2020).

Figura 1: Representação esquemática do vírus do sarampo



Fonte: SANTOS et al., 2021

3.3 Imunopatogênese do sarampo

Apesar de vários avanços terem sido feitos nos últimos anos, ainda se sabe pouco sobre as maneiras exatas pelas quais o vírus do sarampo atua no organismo para causar a patologia (ALLEN et al., 2018). Entretanto, sabe-se que a transmissão do vírus acontece por meio da liberação de aerossóis e pequenas gotículas, sendo as primeiras células afetadas pelo vírus aquelas da linhagem mielóide presentes nos pulmões e na submucosa respiratória, como os macrófagos alveolares com presença de CD150+ e as células dendríticas do lúmen respiratório com expressão de DC-SIGN+ (LAKSONO et al., 2020). Essas células não possuem uma barreira epitelial de proteção e, logo, tornam-se altamente acessíveis ao vírus. Porém, outra via de entrada para a infecção acontece por meio das conjuntivas, a qual apresenta uma taxa de sucesso infeccioso menor do que quando há a entrada pelo trato respiratório superior e inferior (DE VRIES et al., 2017).

Após a infecção dessas células, elas são utilizadas como um meio de transporte para a disseminação do vírus pelo organismo, sendo comparadas a um "Cavalo de Troia" (Figura 2). O sarampo é difundido nos tecidos linfóides relacionados pelos linfócitos com presença de CD150+, como dito anteriormente, sendo que essa molécula é altamente expressa em linfócitos do tipo T, com ainda maior presença nas células de memória, enquanto nos linfócitos do tipo B essa diferença não é tão significativa, com a população de memória e a ingênua apresentando altos níveis de CD150+. Ou seja, após a infecção dessas células, o vírus é capaz de percorrer amplamente o organismo, afetando diversos tecidos e órgãos como a medula óssea, fígado, baço e pele (LAKSONO et al., 2018).

A doença geralmente é dividida em três fases, sendo a primeira a fase prodrômica. Nela, os pacientes costumam apresentar sintomas como febre, tosse, vômitos, diarreia e

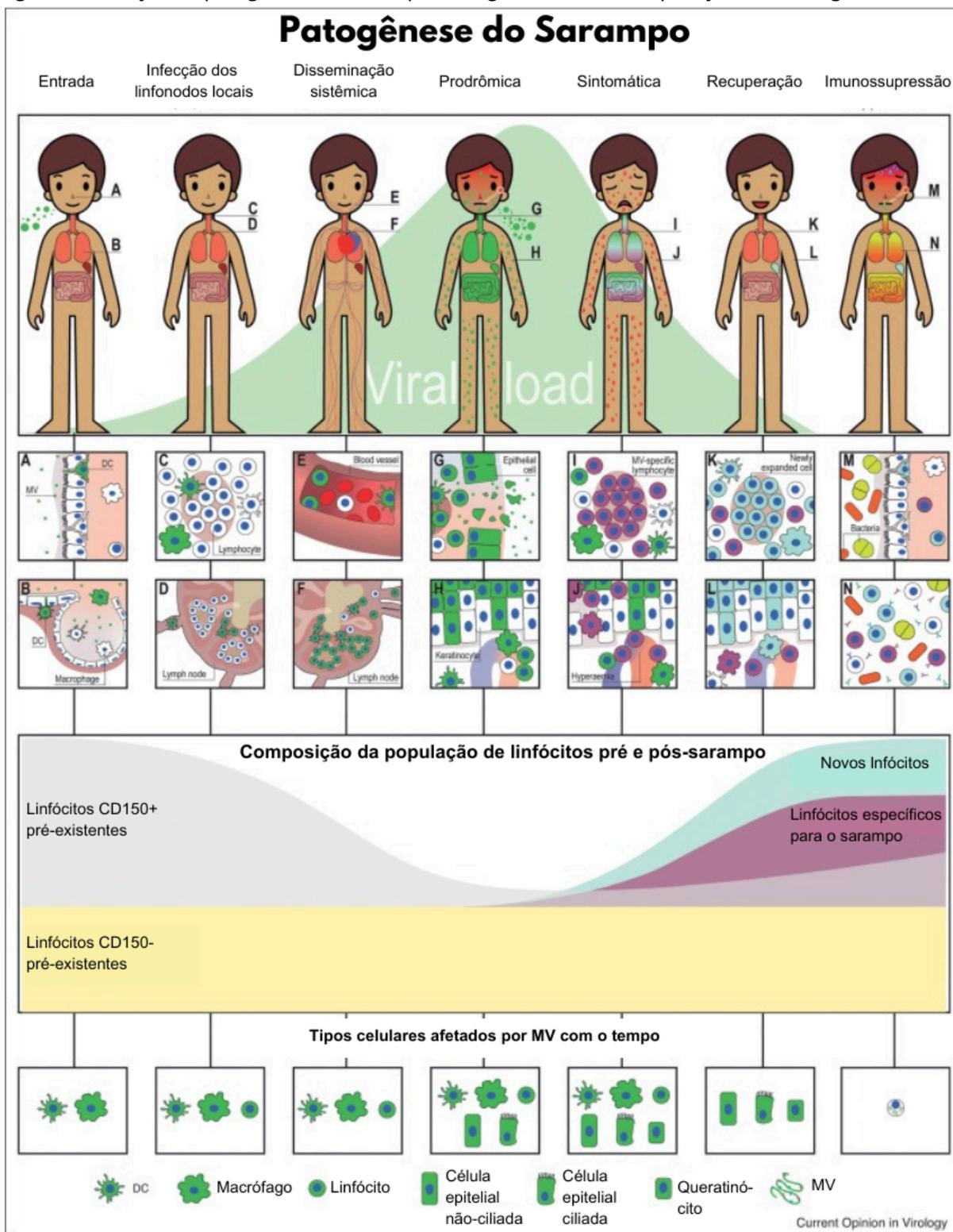
conjuntivite, sendo acompanhados por um mal-estar generalizado (KORSMAN et al., 2014). Durante esse período, o indivíduo afetado é muito contagioso; suas células linfóides e mielóides atingidas pelo MV são capazes de transmitir a carga viral para as células epiteliais do trato respiratório por meio da interação com a nectina-4 presente no lado basolateral dessas células (LAKSONO et al., 2020). Esse processo é conhecido como "disseminação célula a célula", o qual proporciona uma velocidade muito maior de distribuição viral pelos sistemas teciduais, além de aumentar a eficiência da infecção ao repassar o vírus diretamente a outra célula ao invés de precisar liberá-lo arbitrariamente no espaço (CIFUENTES-MUÑOZ et al., 2018). A partir do momento em que o sarampo passa a se replicar no epitélio respiratório, os vírions formados saem das células pela parte apical das mesmas, em direção ao lúmen respiratório, resultando numa grande liberação de carga viral nesse local onde não há expressão de nectina-4, o que leva a saída do vírus pelas gotículas e aerossóis por meio da tosse induzida pela lesão dos brônquios e bronquíolos (MUHLEBACH et al., 2011).

A partir do momento em que o exantema aparece, inicia-se a fase clínica ou sintomática do sarampo, em que o desenvolvimento desse exantema marca a piora do quadro (KORSMAN et al., 2014). Essas manifestações epidérmicas ocorrem devido a interação das células infectadas com as células mielóides e linfóides presentes na pele, especialmente nas áreas onde há alta irrigação sanguínea, como próximo a folículos pilosos e glândulas sebáceas. Assim, o sarampo é capaz de atingir os queratinócitos, multiplicando-se e sendo disseminado pelas partes apicais e laterais a depender da nectina-4 (LAKSONO et al., 2020). Pouco antes do exantema aparecer, surgem as manchas de Koplik, sinal patognomônico da doença, conhecidas por apresentar bordas irregulares e vermelhas, porém de centro esbranquiçado. Já o exantema se caracteriza pelo surgimento de máculas na parte posterior das orelhas e nuca, as quais evoluem para lesões maculopapulares presentes por todo o corpo com exceção da sola dos pés e palmas das mãos; elas podem estar associadas a edema, geralmente em casos graves, sendo possível perceber a produção de anticorpos detectáveis nessa fase. Logo, a não percepção de manifestações cutâneas está relacionada a mau prognóstico, em particular para imunocomprometidos, pois indica falta de resposta imunológica. Conforme o exantema se dissipa, é possível notar um tom amarronzado na pele do paciente, associado a hemorragias capilares, além de descamação com aparência de farinha, chamada de descamação furfurácea (SANTOS et al., 2021).

Por fim, inicia-se a fase de recuperação. Nesse momento, grande parte das células afetadas pelo vírus morre em função da infecção, mas também pela resposta imunológica, como a ação de linfócitos TCD8+ exclusivas contra o sarampo. Ademais, a linfopenia vai sendo estabilizada pelo recrutamento de linfócitos para o sangue periférico pela medula óssea, enquanto são formados novos queratinócitos (LIERSCH et al., 2019). Infelizmente, existe a possibilidade de haver complicações na recuperação da doença, como as relacionadas ao sistema nervoso central (SNC): encefalomielite disseminada aguda ou encefalomielite aguda pós-infecção (ADEM), a qual é a complicação do SNC mais comum relacionada ao MV; encefalite por inclusão do sarampo (MIBE), restrita a indivíduos com imunodeficiências; e a panencefalite esclerosante aguda (SSPE), que pode se manifestar de 6 a 7 anos depois da infecção. Os mecanismos utilizados pelo sarampo para disseminação no SNC ainda são pouco claros (SANTOS et al., 2021). Alguns ensaios sugerem que complexos virais hiperfusogênicos, consequência de trocas de aminoácidos, são capazes de possibilitar a infecção viral sem a necessidade de expressão de CD150+ e nectina-4, além de talvez poder

ocorrer outro processo de "interação célula a célula", por meio da nectina-1-nectina-4, a qual poderia permitir o transporte de carga viral (LAKSONO et al., 2020).

Figura 2: Evolução da patogênese do sarampo no organismo e suas implicações imunológicas



Fonte: adaptado de LAKSONO et al., 2020.

3.4 Amnésia imunológica e o sarampo

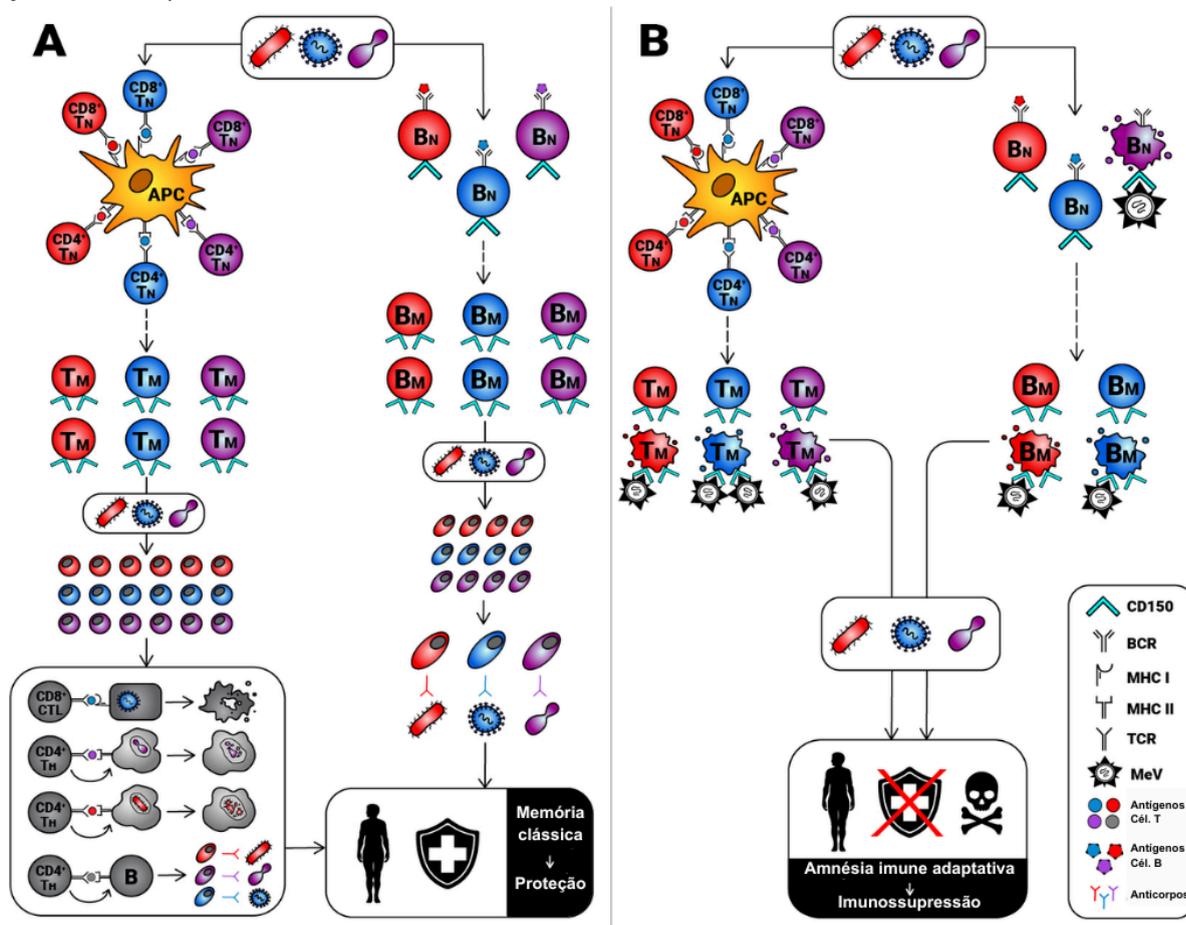
Apesar de não serem completamente entendidos, a imunossupressão causada por MV possui diversos mecanismos, sendo possível que ela se estenda por um longo período de tempo após a infecção. O contato com o vírus do sarampo é capaz de desencadear mudanças na maneira em que os sinais operam nas células dendríticas, o que interfere na capacidade de sobrevivência, maturação e produção de citocinas dessas células, além de alterar a capacidade de priming de linfócitos T imaturos. Ademais, há diversas implicações imunológicas induzidas pela infecção, como a multiplicação lenta de células do tipo T não específicas, o desbalanceamento de citocinas favorecedoras de células T-helper 2 junto com mediadores anti-inflamatórios, a linfopenia tanto de células tipo B quanto de tipo T e o acúmulo de linfócitos T CD4+CD25+ no sangue periférico (HAERYFAR et al, 2020)

Tendo em vista todas essas alterações imunológicas associadas ao sarampo, Laksono et al propõe a amnésia imunológica como mais um artifício de imunossupressão dessa infecção. A partir de amostras de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes infantis não-vacinados coletadas antes e após a doença, foi observado que a quantidade de subconjuntos circulantes de células T e B de memória sofreu uma queda considerável mesmo passado um mês de recuperação da infecção. Além disso, o plasma isolado das mesmas amostras evidenciou a ausência de diversos anticorpos pré-existentes, possivelmente relacionada ao apagamento de plasmócitos no tecido ósseo. Correspondendo a esse achado, o sequenciamento de receptores dos linfócitos B de memória separados no pool de células B das amostras demonstrou a queda na presença dessas células de memória pré-existentes, ou seja, essa população não foi restaurada posteriormente à infecção, assim como houve uma recuperação incompleta da composição genética dessas células, expressando uma imaturidade imunológica. Sendo assim, o combo de diminuição da presença de células B e T de memória junto com a deleção de anticorpos caracterizam a amnésia imunológica (Figura 3).

Visto que o MV utiliza o CD150+ como receptor para infectar as células do sistema imunológico, a linfopenia está diretamente associada à expressão desse marcador. Logo, ao reduzir e apagar células de memória pré-existentes, o indivíduo perde o registro de encontros anteriores com outros patógenos (HAERYFAR et al, 2020). Isso é refletido nas mortes por infecções secundárias seguidas à infecção por sarampo (RUDAK et al, 2020).

Não apenas é possível observar a baixa desses subconjuntos de linfócitos, mas também observa-se a elevação da presença de outros subtipos, como os linfócitos B transitórios e os linfócitos T regulatórios. Estes vêm da medula óssea expressando pouco potencial de proliferação e são responsáveis pela regulação da resposta imunológica de células T após a ativação, respectivamente. Devido a esse cenário, ocorre um encobrimento do perfil imunossupressor do sarampo decorrente da alta de células recém-geradas, dificultando a discriminação das consequências da infecção na linfopenia e na manifestação de resposta do paciente (LAKSONO et al, 2020).

Figura 3: Mecanismo de desenvolvimento de memória imunológica clássica por linfócitos B e T e a ação do sarampo sobre esse mecanismo



Fonte: adaptado de HAERYFAR et al., 2020.

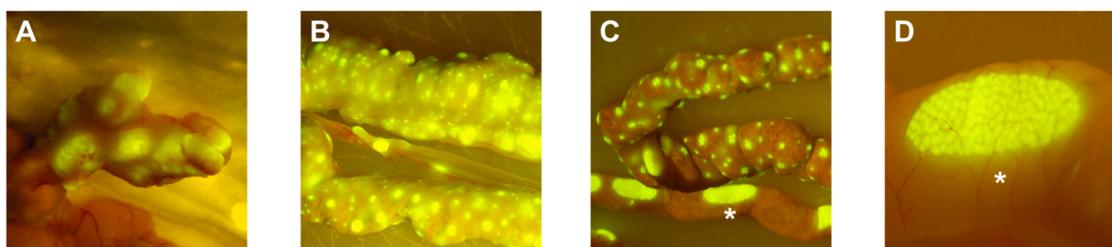
(A) As células T e B, quando inicialmente ativadas, geram pools de células de memória. Quando há reexposição a antígenos análogos, essas células respondem de maneira específica para eliminar o patógeno por meio de mecanismos humorais de maneira veloz e forte. (B) O MV interage com CD150, o que elimina células B imaturas e de memória, além de células T de memória. Assim, a memória imune é esvaziada, perdendo muito de sua especificidade, o que gera o estado de amnésia imune adaptativa, responsável parcialmente pela imunossupressão pós-sarampo e aumento de propensão a infecções oportunistas após a infecção.

Uma das mais importantes ferramentas para o entendimento atual do sarampo são os estudos *in vivo* utilizando primatas não humanos (NHPs). Esses modelos apresentam vulnerabilidade ao MV semelhantes aos humanos, por isso são ideais. As espécies utilizadas, no geral, são macacos rhesus (*Macaca mulatta*) e macacos cynomolgus (*Macaca fascicularis*), visto que elas manifestam sintomatologia próxima a espécie humana, além de apresentar resultados virológicos e patológicos análogos também (LAKSONO et al., 2020).

Um estudo experimental de De Vries e sua equipe utilizou-se desse modelo primata não humano de maneira a evidenciar melhor a ação do vírus do sarampo no organismo e sua relação com a imunossupressão pós-infecção. Nessa pesquisa, os NHPs foram infectados por cepas recombinantes do vírus do sarampo, as quais expressavam EGFP, uma proteína verde fluorescente aprimorada, ou seja, a proliferação do vírus nas células hospedeiras do modelo tornavam-se EGFP⁺, capazes de emitir fluorescência. Desta forma, os tecidos linfóides foram

analisados tanto no estágio inicial da infecção, quanto nos estágios intermediários e tardios, sendo que no auge da viremia era possível perceber a fluorescência macroscopicamente (Figura 4). Por meio de citometria de fluxo, foi determinado que os subtipos de linfócitos T de memória central (CD45RA-, TCM) e de memória efetora (CD45RA-, TEM) foram altamente mais infectados comparados aos linfócitos T virgens, assim como os linfócitos B de memória não foram preferencialmente afetados. Além disso, foi comprovado que os níveis de expressão de CD150 pelos linfócitos TCM e TEM CD45RA- são mais elevados que os de TN CD45RA+, o que reforça a ideia da alta susceptibilidade de TM para o sarampo.

Figura 4:



Fonte: DE VRIES, 2012.

(A – D) Detecção macroscópica de EGFP em tecidos linfóides do trato gastrointestinal em três macacos diferentes: linfonodos mesentéricos (A), tecido linfóide associado ao intestino (GALT) (B e C), incluindo as placas de Peyer (C e D). O painel D é uma ampliação do painel C.

Por meio de avaliações imuno-histoquímicas, diversas secções de tecidos linfóides foram observadas durante e após o ápice da viremia. Dessa forma, foi percebido que o vírus se multiplicou sobretudo nos folículos de células B, levando a exaustão desses centros (DE VRIES et al., 2012). Nesse sentido também, Petrova et al. (2019) observou a reconstituição defeituosa da população de linfócitos B pós-sarampo, com consequente dano à memória imunológica pela extenuação das células B pré-existentes.

Em 1908, Pirquet analisou a imunodeficiência adquirida de indivíduos afetados pelo sarampo por meio da imprecisão desses pacientes nas reações cutâneas à tuberculina no pós-sarampo (HAERYFAR et al., 2020). Isso foi revisto por De Vries et al., em que o feedback *in vitro* e *in vivo* da resposta à tuberculina mediada por linfócitos T foi analisado em macacos vacinados com Bacille Calmette-Guérin (BCG), sendo que essa resposta foi reduzida no pós-infecção do sarampo. Por intermédio do teste de Mantoux, foi analisado o perfil de hipersensibilidade retardado causado pela injeção intradérmica de tuberculina nos NHPs pré-infecção por sarampo, marcado pelo inchaço leve e bem delineado, causado pelo influxo de linfócitos TCD3+ no local da aplicação. Em seguida, o teste foi realizado novamente após a infecção, evidenciando uma resposta muito mais fraca, de menor inchaço e maior rigidez no cutus, possivelmente referente a restauração epidérmica, com ausência dos linfócitos TCD3+ (DE VRIES et al., 2012).

Como mencionado anteriormente, a infecção por MV causa uma linfopenia transitória, a qual é rapidamente mascarada pela proliferação de células de memória anti-MV (AMURRI et al., 2022). Durante o período mais notável da viremia, a contagem de leucócitos em NHPs evidenciou esse cenário, visto que ocorreu uma queda na presença de células TCM e TEM (CD45RA-, CD4+ ou CD8+); foi sugerido que houve uma depleção de células infectadas pelo vírus do sarampo. Entretanto, a população de leucócitos começou a se recuperar

velozmente, incluindo os linfócitos citados, sendo que os gânglios linfáticos apresentavam-se aumentados e com depuração de linfócitos EGFP+. Enquanto isso, uma grande quantidade de células Ki67+ colonizaram os folículos de células B nos centros germinativos linfóides, com uma alta infiltração de células TCD3+ associada, o que sugere que aquelas células infectadas pelo MV foram eliminadas pela ação de linfócitos T citotóxicos, e não por apoptose, demonstrando o paradoxo do sarampo (DE VRIES et al., 2012).

Já a equipe de Mina (2019) utilizou-se de quatro macacos rhesus para evidenciar a perda de anticorpos induzida pela infecção por MV durante um período mais longo de tempo. As células mononucleares do sangue periférico (PBMC) são amplamente utilizadas para analisar a gama de memória imunológica. Entretanto, devido a seu fluxo relativo por infecções recentes, sua capacidade de medir essa memória é limitada. Visto isso, as alterações nos anticorpos são mais capazes de evidenciar mudanças no repertório de memória de longo prazo, já que são produzidos pelas células plasmáticas de vida longa (LLPCs) e não são afetados por perturbações nas células de memória periféricas. Dessa forma, utilizando a tecnologia do VirScan, o plasma desses animais foi coletado previamente a infecção, assim como cinco meses depois dela. Dessa forma, pode-se observar a queda na quantidade de anticorpos, a qual foi, em média, de 40 a 60%, variando entre os patógenos, enquanto houve maior reconhecimento de epítomos do vírus do sarampo. A queda no número de anticorpos se manteve por cinco meses pós-infecção.

O VirScan é uma técnica de sequenciamento baseada em imunoprecipitação de fagos (PhIP-Seq), a qual é utilizada para mapear o perfil individual de anticorpos, especialmente os antivirais. Essa análise é possível a partir de uma biblioteca proteômica, que fornece os códigos para que oligos de DNA codificadores de peptídeos possam ser sintetizados e clonados de maneira que seja viável sua exibição para bacteriófagos. Dessa forma, cada fago pode codificar a sequência peptídica de seu genoma e exibir ele em sua superfície; assim, essa biblioteca de fagos pode ser exposta a anticorpos humanos, os quais se ligam respectivamente a seus epítomos. Sendo assim, aqueles fagos que não possuíam anticorpos correspondentes são eliminados, enquanto os complexos fago-anticorpo sofrem imunoprecipitação para daí poderem ser amplificados por PCR e sequenciados para revelar os peptídeos alvo dos anticorpos (SHROCK et al., 2022).

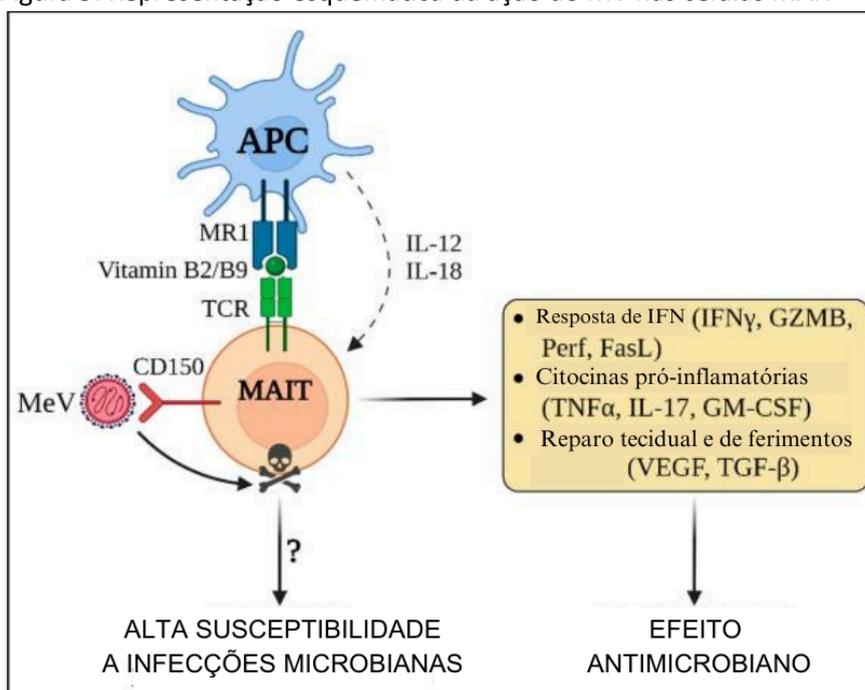
Para efetivamente observar a correlação entre o sarampo e a queda do número de anticorpos em humanos, foram coletadas amostras de sangue de 77 crianças não-vacinadas para a doença, as quais contraíram a infecção, e mais 5 não-imunizadas que não tiveram sarampo; foram coletadas amostras antes e após a infecção. Entre as 77 crianças, 34 apresentaram sarampo típico, enquanto as outras 43 tiveram a forma grave. Utilizando-se o VirScan, após os testes, foram observadas mudanças no repertório de anticorpos de cada indivíduo. Em concordância com o princípio da individualidade biológica, os efeitos foram variados em cada paciente, porém, 12 das 77 crianças (16%) tiveram perda de mais de 40% de sua diversidade de anticorpos. A porcentagem de perda variou também de acordo com a gravidade da infecção por sarampo, sendo que aqueles que apresentaram a forma grave perderam entre 11 e 62%, enquanto os afetados pelo sarampo típico perderam de 12 a 73% do total de anticorpos. Em contrapartida, os controles mantiveram seu repertório em torno de 90%. Apesar disso, houve uma elevação dos epítomos de MV pós-sarampo ou pós-vacinação contra o sarampo. Isso indica que não só o vírus é capaz de induzir perdas na quantidade de IgG total, como ocorre uma reorganização da gama de anticorpos após a infecção. Em concordância, a diminuição de anticorpos foi altamente diversa para patógenos

e entre cada criança, sendo que apenas a quantificação dos epítomos reconhecidos pré e pós-infecção não são suficientes para medir a proporção do comprometimento da memória imune, pelo fato de que os anticorpos podem ser encontrados até quando uma alta quantidade de clones celulares produtores daquele anticorpo é apagada (MINA et al., 2019).

Visto que uma alta porcentagem da mortalidade do sarampo está relacionada a infecções respiratórias e gastrointestinais, Rudak et al. buscou relacionar a infecção por MV as células T invariáveis associadas à mucosa (MAIT cells). Essas células estão fortemente presentes no trato respiratório, assim como são uma parte essencial da população de linfócitos T do fígado, já que fazem parte da defesa antiviral, mediada por citocinas (USSHER et al., 2014).

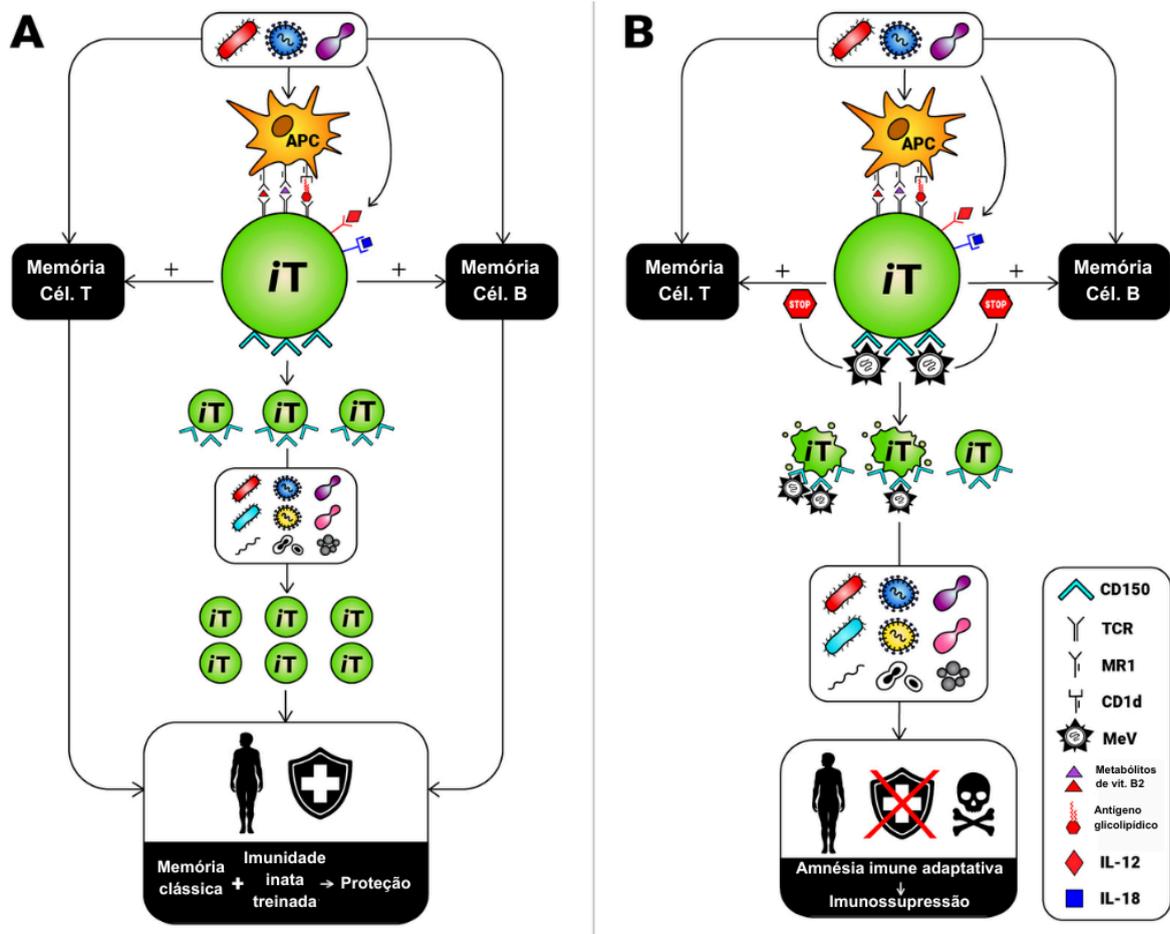
Sendo assim, foi visto que as células MAIT, assim como os linfócitos T "assassinos" invariáveis (iNKT) apresentam uma quantidade dramaticamente elevada de CD150, ultrapassando inclusive os linfócitos T de memória. Dessa forma, ao expor essas células ao vírus do sarampo, houve uma infecção eficiente dessa população pelo patógeno (Figura 5). Por meio de corantes, foi observado o estado apoptótico inicial das MAIT cells já no período de uma hora após a inoculação do vírus. Em contrapartida, células não inoculadas mantiveram-se viáveis durante o período de análise, ou seja, o MV rapidamente induz as células MAIT à apoptose (Figura 6). Esse, inclusive, foi o primeiro estudo que demonstrou a infecção direta deste tipo celular por um agente viral (RUDAK et al., 2021).

Figura 5: Representação esquemática da ação do MV nas células MAIT



Fonte: AMURRI et al., 2022. GZMB: granzima B; Perf: perforina; FasL: ligante Fas; TNF α : fator de necrose tumoral alfa; IL-17: interleucina 17; GM-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; TGF- β : fator transformador de crescimento beta.

Figura 6: Mecanismo de desenvolvimento de memória imunológica clássica por linfócitos T invariáveis e a ação do sarampo sobre esse mecanismo



Fonte: traduzido de HAERYFAR et al., 2020.

(A) Células do tipo MAIT e iNKT são capazes de reconhecer aspectos patogênicos evidenciados por moléculas apresentadoras de antígenos, além de serem ativadas por citocinas e promoverem respostas padrão de memória. (B) Linfócitos T expressam alta quantidade de CD150, o que pode levar a eliminação dessas células por MV, dessa forma prejudicando a ação contra diversos patógenos, aumentando a susceptibilidade a infecções e gerando a imunossupressão.

3.5 Prevenção

Após a infecção pelo sarampo e consequente amnésia imunológica, a maneira para se reconstituir o repertório imune perdido seria a reexposição aos patógenos tanto de forma natural quanto por vacinação. Sendo assim, além desse processo de restabelecimento ser demorado, abrangendo um período de meses a anos, as pessoas afetadas ainda apresentariam um risco muito elevado para com outras infecções. Esse fato está de acordo com as evidências de morte relacionadas a infecções pós-sarampo (MINA et al., 2019)

As primeiras vacinas contra o sarampo foram desenvolvidas na década de 1960, porém seus resultados não foram satisfatórios visto que, ou a quantidade de anticorpos diminuía rapidamente após a aplicação, ou os indivíduos manifestavam efeitos colaterais fortes. Nos dias atuais, as vacinas contra o MV são baseadas na tecnologia de vírus vivos atenuados, as quais costumam ser aplicadas em combinação com os vírus da caxumba e da rubéola, o que caracteriza a vacina trivalente MMR, também sendo possível encontrar a variante tetravalente, que abrange o vírus varicella (DE SWART, 2008).

Desta forma, ao colocar a amnésia imunológica em perspectiva, as vacinas contra o MV são importantes não unicamente para a prevenção do sarampo, porém também para diversas outras patologias infecciosas, já que elas são comprovadamente eficazes e seguras. Esse fato foi demonstrado em um estudo transnacional realizado em 46 países do continente africano, o qual associou o aumento da prevalência do sarampo nas populações com o aumento de casos de diarreia, infecções do trato respiratório inferior, malária, meningite e tuberculose, assim como as mortes causadas por essas patologias; em concordância, nos momentos em que a cobertura vacinal contra o sarampo aumentou, a incidência e mortalidade das demais doenças decaiu, chegando a um efeito de mais de 100% para diarreia e meningite (SATO, HARAGUCHI, 2021).

Sendo assim, há diversos efeitos não-específicos derivados da vacina. Esses efeitos são classificados como diretos e indiretos: os efeitos não-específicos diretos são caracterizados pelo estímulo diverso que a vacina de vírus vivo atenuado causa em todo o sistema imune, melhorando todo o sistema imunológico do indivíduo; enquanto isso, os efeitos não-específicos indiretos estão relacionados a falta de sequelas deixadas por infecções para as quais o indivíduo não era imunizado. Por conseguinte, é reforçado o fato de que a vacinação contra o sarampo indiretamente reduz a mortalidade relacionada a outras infecções pós-MV (MINA, 2017).

Em concordância, foi analisado que indivíduos vacinados com MMR permaneceram com, em média, 90% do seu repertório pré-existente de anticorpos. Não somente isso, percebeu-se um crescimento geral na diversidade de anticorpos nos controles vacinados, possivelmente relacionado ao contato com outros patógenos durante o período de avaliação e o recebimento de outras vacinas. Dessa forma, foi reforçado que a vacina de fato não eleva a susceptibilidade a infecções secundárias ao sarampo e manteve-se eficaz em conferir proteção contra o MV (MINA et al., 2019).

Portanto, conclui-se que apenas a vacinação é capaz de prevenir as infecções por sarampo. Desse modo, aplicar a vacina entre a população suscetível é a maior e melhor forma de controle da patologia e suas consequências, o que certifica o mantimento da MMR na rotina básica de vacinação, assim como reforça a importância de campanhas de incentivo à prevenção. Visto que o sarampo se mantém prevalente em diversos países, o risco para indivíduos suscetíveis não deve ser negligenciado (BRASIL, 2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sarampo é uma patologia de extrema importância em todo o mundo, sendo um alvo de campanhas de erradicação há décadas. Essa preocupação é decorrente não só dos efeitos da própria patologia, mas também de suas consequências que, apesar de ainda não serem completamente compreendidas, despertam grande interesse. A capacidade do vírus do sarampo de causar um significativo abalo no sistema imunológico pré-existente de seu hospedeiro reforça a urgência de se prestar atenção a essa infecção.

Notavelmente, o MV apresenta a característica de infectar células imunes de maneira extremamente efetiva, especialmente aquelas com maior expressão de CD150. Dessa maneira, linfócitos T de memória, assim como os associados à mucosa hepática, parecem ser os mais afetados pela ação do vírus, sofrendo uma queda drástica e alterações em seu fenótipo. Não só isso, o vírus do sarampo ainda é capaz de causar grande desgaste nos centros germinativos de células B e apagar uma vasta porção de anticorpos pré-existentes de

indivíduos infectados, assim como pode alterar o perfil de liberação de citocinas. Sendo assim, os pacientes ficam suscetíveis a diversas infecções pós-sarampo, com um risco elevado de gravidade e morte devido a debilidade do sistema imune, mesmo que a linfopenia do sarampo já não seja mais aparente.

Visto que ainda há muitas lacunas a serem descobertas quanto a gama da amnésia imunológica induzida pelo sarampo, a única maneira de prevenção contra o MV continua sendo a vacina de vírus vivo atenuado. Felizmente, estudos mostram o quanto a cobertura vacinal em larga escala é eficiente contra a prevalência do sarampo nas populações, assim como é seu efeito indireto na redução dos casos de infecções secundárias e, conseqüentemente, de mortes por essas infecções. Dessa forma, é necessário que se mantenham os esforços para atingir a erradicação dessa doença, visando o bem-estar geral da população, especialmente de países em desenvolvimento, os quais apresentam, em geral, índices de mortalidade relacionados ao sarampo mais altos.

REFERÊNCIAS

ALLEN, Ingrid V. et al. Macrophages and dendritic cells are the predominant cells infected in measles in humans. **Msphere**, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956143/>. Acesso em 23 fev. 2024.

AMURRI, Lucia et al. Measles Virus-Induced Host Immunity and Mechanisms of Viral Evasion. **Viruses**, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/12/2641>. Acesso em: 7 mai. 2024.

ASHBAUGH, Hayley R. et al. Association of previous measles infection with markers of acute infectious disease among 9-to 59-month-old children in the Democratic Republic of the Congo. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933309/>. Acesso em 21 mai. 2024.

BENN, Christine S.; AABY, Peter. Measles vaccination and reduced child mortality: Prevention of immune amnesia or beneficial non-specific effects of measles vaccine?. **Journal of Infection**, 2023. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(23\)00382-1/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(23)00382-1/abstract). Acesso em 22 mai. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância Epidemiológica, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/sarampo/guia-de-vigilancia-em-saude-_sarampo.pdf/view. Acesso em: 23 abr. 2024.

CIFUENTES-MUÑOZ, Nicolás; DUTCH, Rebecca Ellis; CATTANEO, Roberto. Direct cell-to-cell transmission of respiratory viruses: The fast lanes. **PLoS pathogens**, v. 14, n. 6, p. e1007015, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007015>. Acesso em 07 mar. 2024.

DE SWART, Rik L. The pathogenesis of measles revisited. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 27, n. 10, p. S84-S88, 2008. Link: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2008/10001/the_pathogenesis_of_measles_revisited.10.aspx. Acesso em: 17 mai. 2024.

DE VRIES, Rory D. et al. Delineating morbillivirus entry, dissemination and airborne transmission by studying in vivo competition of multicolor canine distemper viruses in ferrets. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 5, p. e1006371, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436898/>. Acesso em: 14 abr. 2024.

DE VRIES, Rory D. et al. **Measles immune suppression: lessons from the macaque model**. 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002885>. Acesso em: 13 fev. 2024

FRENZKE, Marie et al. Nectin-4-dependent measles virus spread to the cynomolgus monkey tracheal epithelium: role of infected immune cells infiltrating the lamina propria. **Journal of virology**, v. 87, n. 5, p. 2526-2534, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571369/>. Acesso em: 05 abr. 2024.

GASTANADUY, Paul; HABER, Penina; ROTA, Paul A.; PATEL, Manisha. **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. Washington, D.C.: Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>. Acesso em: 15 mar. 2024.

GIL, Antonio C. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022. *E-book*. ISBN 9786559771653. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786559771653/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

HAERYFAR, Mansour. On invariant T cells and measles: A theory of “innate immune amnesia”. **PLoS Pathogens**, v. 16, n. 12, p. e1009071, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745983/>. Acesso em: 13 abr. 2024.

KORSMAN, Stephen N J. **Virologia**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2014. *E-book*. ISBN 9788595151871. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151871/>. Acesso em: 07 abr. 2024.

LAKSONO, Brigitta M. et al. In vitro measles virus infection of human lymphocyte subsets demonstrates high susceptibility and permissiveness of both naive and memory B cells. **Journal of virology**, v. 92, n. 8, p. 10.1128/jvi.00131-18, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874404/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

LAKSONO, Brigitta M. et al. Measles pathogenesis, immune suppression and animal models. **Current Opinion in Virology**, v. 41, p. 31-37, 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625720300110?via%3Dihub>. Acesso em: 26 fev. 2024.

LAKSONO, Brigitta M. et al. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251901/>. Acesso em: 28 fev. 2024.

LIERSCHE, Julia; OMAJ, Rizan; SCHALLER, Jörg. Histopathological and Immunohistochemical Characteristics of Measles Exanthema: A Study of a Series of 13 Adult Cases and Review of the Literature. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 41, n. 12, p. 914-923, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/amjdermatopathology/abstract/2019/12000/histopathological_and_immunohistochemical.6.aspx. Acesso em: 4 abr. 2024.

MINA, Michael J. et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. **Science**, v. 366, n. 6465, p. 599-606, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8590458/>. Acesso em: 13 set. 2023.

MINA, Michael J. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits. **Journal of Infection**, v. 74, p. S10-S17, 2017. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(17\)30185-8/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(17)30185-8/abstract). Acesso em: 23 set. 2023.

MÜHLEBACH, Michael D. et al. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. **Nature**, v. 480, n. 7378, p. 530-533, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245798/>. Acesso em: 2 jun. 2024.

PETROVA, Velislava N. et al. Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles. **Science immunology**, 2019. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/sciimmunol.aay6125>. Acesso em: 20 mai. 2024.

RUDAK, Patrick T. et al. Measles virus infects and programs MAIT cells for apoptosis. **The Journal of infectious diseases**, v. 223, n. 4, p. 667-672, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7904293/>. Acesso em: 16 abr. 2024.

SANTOS, Norma Suely de O.; ROMANOS, Maria Teresa V.; WIGG, Marcia D.; AL, et. **Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. *E-book*. ISBN 9788527738354. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738354/>. Acesso em: 30 mar. 2024.

SHROCK, Ellen L.; SHROCK, Christine L.; ELLEDGE, Stephen J. VirScan: High-throughput profiling of antiviral antibody epitopes. **Bio-protocol**, v. 12, n. 13, p. e4464-e4464, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9303818/>. Acesso em: 29 mai. 2024.

USSHER, James E. et al. CD 161++ CD 8+ T cells, including the MAIT cell subset, are

specifically activated by IL-12+ IL-18 in a TCR-independent manner. **European journal of immunology**, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.201343509>. Acesso em: 27 mai. 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a minha mãe, Andréa Paula, minha primeira e mais querida professora, que sempre ensinou que estudar era divertido e me incentivou porque sabia que esse era o meu caminho. Agradeço ao meu pai, Marcos, por sempre me deixar entrar em todas as livrarias possíveis, acreditar nas minhas escolhas e me ensinar a não aceitar pouco. Ao Ricardo, Beatriz, Vitor e Henrique, por sempre me chamarem de "a irmã nerd" e me fazerem ter personalidade. Agradeço ao senhor Ubirajara e ao Melman, que não estão mais aqui, mas sei que olham por mim. Agradeço à Paris, por ser minha companheira sempre. Obrigada a Mel e Júlia, que, apesar de não serem minhas irmãs de sangue, estão aqui há anos e acreditam em mim como família. Agradeço à Rafa, que mesmo quando estava longe se fazia presente e esteve comigo constantemente nos últimos anos acompanhando cada obstáculo. Agradeço à Yôle e ao Thiago, por terem vindo como presentes da faculdade e terem alegrado cada dia. Agradeço à professora Kelly Simi, por ter se animado com meu tema tanto quanto eu e acreditado que eu era capaz. Agradeço a professora Fernanda Nomiya, por todos os conselhos e parceria, ainda espero trabalhar muito como e com ela. Muito obrigada a todos os amigos da graduação, sem eles esses anos não teriam sido tão divertidos e gratificantes. Agradeço também aos amigos da vida, por todas as gargalhadas e por sempre garantirem que tudo ia dar certo.