

Avaliação prospectiva de gestantes vacinadas contra rubéola no sul do Brasil

Prospective evaluation of pregnant women that received rubella vaccine in south Brazil

LENICE MINUSSI^{1,2}
CAROLINA RIBAS NASCIMENTO³
WAKANA MOMINO^{1,2}
MARIA LUIZA CONCEIÇÃO SANCHOTENE³
LARISSA VALENCY ENÉAS³
MARILINA BERCINI⁴
TANI RANIERI⁴
RENATE MOHRDIECK⁴
SIDIA CALLEGARI-JACQUES^{1,2}
LAVÍNIA SCHULER-FACCINI^{1,2,3}

RESUMO

Objetivos: avaliar a ocorrência de Síndrome da Rubéola Congênita em mulheres que foram vacinadas contra a rubéola e que não sabiam que estavam grávidas, ou que engravidaram até 30 dias após a vacinação.

Métodos: foram coletados, prospectivamente, dados de 171 gestantes que se encontravam suscetíveis no momento da vacinação. No momento do parto foi colhido sangue dos recém-nascidos para exames. Todos os bebês com IgM anti-rubéola positiva foram clinicamente avaliados conforme protocolo para detecção de seqüelas da síndrome da rubéola congênita. Foi realizada a coleta de secreção nasofaríngea para isolamento e identificação viral.

Resultados: foi coletada amostra sorológica de 152 bebês, filhos de mães suscetíveis. Um total de 10 bebês

ABSTRACT

Aims: To evaluate the occurrence of congenital rubella syndrome in women that received rubella vaccine and did not know being pregnant, or became pregnant up to 30 days after vaccination.

Methods: Data from 171 pregnant women that were susceptible at the time of vaccination were collected. Newborn infants' blood was prospectively collected at the moment of delivery, for examination. All babies with positive rubella-specific IgM were evaluated according a protocol for detection of sequelae of the congenital rubella syndrome. Samples from nasopharyngeal secretions were collected for viral identification.

Results: Serological samples were taken from 152 babies of susceptible mothers. A total of 10 babies (6.3%) were infected by the vaccine virus during pregnancy and presented rubella-specific IgM antibodies.

¹ Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

³ SIAT - Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

⁴ Divisão de Vigilância Epidemiológica/Centro Estadual de Vigilância em Saúde/Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil.

(6,3%) apresentou presença de anticorpos IgM anti-rubéola, ou seja, foram infectados pelo vírus vacinal durante a gestação. Nenhum deles apresentou defeitos congênitos relacionados à rubéola.

Conclusões: o estudo permite ampliar a segurança da vacinação para rubéola em mulheres grávidas.

DESCRIPTORIOS: RUBÉOLA (SARAMPO ALEMÃO); SÍNDROME DA; RUBÉOLA CONGÊNITA; VACINA CONTRA; RUBÉOLA/efeitos adversos; GRAVIDEZ; PERIGOS; TERATOGENICOS.

None of them presented congenital malformations related to rubella.

Conclusions: *The study allows to amplify the safety of the rubella vaccine in pregnant women.*

KEY WORDS: RUBELLA; RUBELLA SYNDROME, CONGENITAL; RUBELLA VACCINE/adverse effects; PREGNANCY; TERATOGENIC DANGERS.

INTRODUÇÃO

A rubéola é uma doença exantemática aguda que acomete crianças e adultos, de alta contagiosidade, causada por um vírus de RNA, pertencente ao gênero *Rubivirus*, família *Togaviridae*.^{1,2} A principal preocupação da infecção pela rubéola é quando a mulher contrai o vírus durante a gestação. Aproximadamente 90% das mulheres que contraem rubéola no primeiro trimestre a transmitem para seu feto.³ Este se encontra então em risco de infecção transplacentária, com um dos seguintes prognósticos possíveis: aborto espontâneo, natimortalidade, defeitos congênitos por ocasião do nascimento ou uma criança de aspecto normal. As principais manifestações clínicas da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) são catarata, glaucoma, retinopatia, surdez, cardiopatia e retardo mental.^{4,5}

No Brasil, a vacinação obrigatória em crianças, a partir de 1 ano de idade, começou a fazer parte do calendário vacinal a partir de 1997. Esta pode ser administrada na forma monovalente ou, mais comumente, associada com sarampo e caxumba (MMR, ou Tríplice Viral). Visando eliminar a SRC no Brasil, o Ministério da Saúde implementou campanhas de vacinação de mulheres em idade reprodutiva em todo o país. A vacina utilizada contra a rubéola é constituída com a cepa de vírus vivo atenuado RA 27/3, sendo por isso, contra-indicada na gravidez. Mulheres que receberam a vacina são recomendadas a evitar a concepção até 1 mês após a vacinação.⁶⁻⁸ Com a vacinação ocorre viremia, porém de menor duração que a provocada pela infecção natural. Embora o vírus não seja detectável na maioria dos casos, o mesmo pode atravessar a barreira placentária e atingir o feto, em aproximadamente 5% dos casos.⁹⁻¹⁴

Apesar de não ter sido documentado nenhum caso da SRC em filhos de mulheres grávidas suscetíveis, que receberam a vacina com a cepa de vírus atenuado RA 27/3, em mais de 30 anos de experiência nos Estados Unidos, Reino Unido, Alemanha e outros países (Caribe, Chile, Costa Rica), que fizeram campanhas com mulheres em idade fértil, um risco inferior a 1,6% não pôde ser excluído por limitações estatísticas do tamanho amostral disponível até o momento. Devido ao fato desse risco ser consideravelmente baixo, a vacinação inadvertida de gestantes não deve ser uma razão para a interrupção da gestação.^{10,15,16}

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a ocorrência de SRC em filhos de mulheres que foram vacinadas contra a rubéola e que não sabiam que estavam grávidas, ou que engravidaram até 30 dias após a vacinação.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, baseado em mulheres que participaram da campanha de vacinação contra a rubéola realizada no Estado do Rio Grande do Sul, entre 15 de junho e 19 de julho de 2002. A população alvo foi constituída todas as mulheres em idade reprodutiva, dos 12 aos 39 anos.

No local da vacinação foram distribuídos cartões com instruções para que todas as mulheres que descobrissem que estavam grávidas no momento da imunização ou que engravidassem até 30 dias após, retornassem ao posto para orientações médicas. Em qualquer das situações levantadas acima foi colhida uma amostra sanguínea materna para pesquisa de anticorpos IgM e IgG específicos contra rubéola.

Todas as gestantes consideradas suscetíveis (IgG e IgM negativas) foram referidas ao SIAT (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes

Teratogênicos) do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um consentimento oral de cada participante foi recebido, via telefone, após a explicação sobre o objetivo do estudo. Neste momento era realizado um questionário específico para o presente estudo, onde foram obtidos detalhes da exposição, incluindo a data da vacinação, bem como história obstétrica e dados demográficos maternos. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

No momento do parto foi colhido sangue do recém-nascido e enviado ao laboratório para determinação de anticorpos específicos. Todos os bebês positivos para IgM anti-rubéola foram clinicamente avaliados conforme protocolo para detecção de seqüelas de SRC. Foi realizada a coleta de secreção nasofaríngea para isolamento e identificação viral.

A avaliação clínica constou de exame dirigido por um dismorfologista e por um oftalmologista. Além disto, foram realizados exames complementares, como ecocardiografia e triagem auditiva por emissão otoacústica.

Os dados do nosso estudo foram comparados com dados relativos ao total de nascimentos, ocorridos no ano de 2002 no Rio Grande do Sul, registrados pelo SINASC/RS (Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos). Estes foram analisados através do programa estatístico WINPEPI, 2001, versão 4. Para testar a associação entre as variáveis de interesse do nosso estudo com o grupo de comparação foi realizado o Teste do Qui-Quadrado. O teste exato de Fisher foi utilizado quando necessário. O nível de significância foi $\alpha=0,05$ com um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

O número total de mulheres vacinadas na campanha realizada no Rio Grande do Sul em

2002 foi de 1.878.308. Destas, 4.398 estavam grávidas ou engravidaram até 30 dias após a vacinação, sendo que 421 (9,6%) foram classificadas como suscetíveis, pois tiveram sorologia com resultado positivo para IgM anti-rubéola após a vacinação. O contato, via telefone, foi feito com 171 gestantes. Destas, 19 gestações (11,1%) terminaram em aborto espontâneo.

A Tabela 1 mostra que houve similaridade entre a amostra coletada das mulheres expostas à vacina quando comparadas com a população total de mulheres grávidas no Rio Grande do Sul, quanto à idade materna. Entretanto, a escolaridade das gestantes inadvertidamente vacinadas foi significativamente inferior à média das gestantes do Rio Grande do Sul.

Foi coletada uma amostra sorológica de 152 bebês, filhos de mães suscetíveis. Em 10 destes bebês (6,3%), o teste sorológico mostrou presença de anticorpos IgM anti-rubéola, um sinal de infecção pelo vírus vacinal durante a gestação.

TABELA 1 - Características demográficas maternas.

Variável	Mulheres suscetíveis vacinadas (N=148)		População total de mulheres grávidas no RS (N=155.012)		Teste z p
	N	%	N	%	
Idade jovem (<20 anos)	30	20,3	30.537	19,7	0,943
Escolaridade baixa (médio incompleto)	113	76,3	81.226	52,4	<0,001

A Tabela 2 mostra que dos 152 bebês filhos de mulheres suscetíveis, 2,0% foram natimortos. Entre os nascidos vivos, 8,7% tiveram baixo peso ao nascimento e 10,7% dos bebês foram prematuros. Esses dados não diferem dos resultados obtidos da população total de nascimentos do estado. Da mesma forma, não foram encontradas diferenças entre os bebês com IgM anti-rubéola positiva e o total de nascimentos do Rio Grande do Sul quanto à média de peso ao nascimento, baixo peso e sexo (Tabela 3).

TABELA 2 - Comparação entre os desfechos nas gestações de mulheres suscetíveis com a população total de nascimentos no RS em 2002.

Variável	Bebês filhos de mulheres suscetíveis (152)		População total de nascimentos no RS (155.012)		Teste z p	Risco relativo (intervalo de confiança de 95%)
	N	%	N	%		
Nativivos	149	98,0	153.927	99,3	-	-
Natimortos	3	2,0	1.085	0,7	0,092	2,82 (0,92-8,66)
Peso <2.500 g	13	8,6	14.315	9,2	0,785	0,93 (0,55-1,56)
IG <37 semanas	16	10,5	12.160	7,8	0,225	1,34 (0,84-2,13)

TABELA 3 – Características ao nascer de bebês IgM+ para rubéola com a população total de nascimentos no Rio Grande do Sul (RS) em 2002.

Variável	Bebês IgM+ (15)		População total de nascimentos no RS (155.012)		Teste z p	Risco relativo (intervalo de confiança de 95%)
	N	%	N	%		
Sexo feminino	5/10	50,0	75.800	48,9	0,944	–
Média de peso ao nascer (g)	3.107±0,4747	–	3.153	–	0,957	–
Peso <2.500g	1/10	10,0	14.315	9,2	0,933	1,08 (0,17-6,95)

Nenhum dos 10 bebês com IgM positiva apresentou defeitos congênitos maiores ao exame físico, ao nascimento e aos três meses de idade.

Na Tabela 4 calcula-se o risco teórico máximo de SRC após vacinação considerando os dados disponíveis na literatura somados ao observado nesta investigação. A inexistência de casos de SRC após a vacinação em 789 gestantes mostra que a vacina para rubéola não parece ter efeito teratogênico, mas um risco teórico máximo de 0,5% (IC95%) não pode ser excluído.

TABELA 4 – Risco teórico máximo de Síndrome de Rubéola Congênita pela vacina considerando os trabalhos disponíveis na literatura.

Estudo	N	SRC	Risco Teórico Máximo	
			Limite superior do IC95%	Limite superior do IC99%
MMWR (1989) ¹³	272	0	1,3%	1,9%
Bar-Oz et al. (2004) ¹⁷	94	0	3,8%	5,5%
Presente estudo	423	0	0,9%	1,2%
Soma total	789	0	0,5%	0,7%

DISCUSSÃO

No Brasil, entre 1997 e 2001, foram notificados 876 casos suspeitos de SRC; destes, 132 foram confirmados. O número de casos confirmados aumentou de 38, em 1999, para 78 em 2000. Frente a esta constatação, fez-se necessária uma tomada de decisão resultando no plano que definiu a estratégia de vacinar a população feminina em idade reprodutiva.

Evidências da literatura sugerem que o risco de desenvolvimento da SRC após a vacinação no início da gestação é pequeno, se existente. O CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*), dos Estados Unidos, possui um registro de gestantes que receberam inadvertidamente a vacina no período de 1979 a 1988, com os seguintes resultados: entre as 272 mulheres suscetíveis na

vacinação, houve 212 bebês nascidos vivos, ocorreram 13 abortos espontâneos ou natimortos, 31 abortos induzidos e 18 nascimentos com resultados desconhecidos.¹³

Um estudo realizado no Canadá¹⁷ comparou as taxas de malformações fetais em crianças nascidas de 94 gestantes que receberam a vacina contra a rubéola com 94 mulheres que não foram vacinadas durante a gestação. A taxa de anormalidades fetais foi similar em ambos os grupos. Não foi encontrada nenhuma diferença na taxa de perdas fetais, baixo peso ao nascimento ou problemas de desenvolvimento entre os dois grupos. Resultados de testes relacionados à audição também foram equivalentes nos dois grupos. A única diferença significativa foi a alta taxa de interrupções voluntárias da gestação no grupo que recebeu a vacina.

Nosso estudo permite ampliar a segurança da vacinação para rubéola em mulheres grávidas.

REFERÊNCIAS

1. Frey TK. Molecular biology of rubella virus. *Adv Virus Res.* 1994;44:69-170.
2. Signore C. Rubella. *Prim Care Update Ob Gyns.* 2001; 8:133-7.
3. Josefson D. Rubella vaccine may be safe in early pregnancy [news]. *BMJ.* 2001; 322:695.
4. Cutts FT, Robertson SE, Samuel R, et al. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ.* 1997;75:55-68.
5. Bloom S, Rguig A, Berraho A, et al. Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment. *Lancet.* 2005;365:135-41.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *JAMA.* 2002;287:311-2.
7. Tookey P. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still [letter]. *BMJ.* 2001;322:1489.
8. Robinson JL, Lee BE, Preiksaitis JK, et al. Prevention of congenital rubella syndrome: what makes sense in 2006. *Epidemiol Rev.* 2006;28:81-7.

9. Bart SW, Stetler HC, Preblud SR. Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Infect Dis.* 1985;7:95-102.
10. Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Infect Dis.* 1985;7:103-7.
11. Sheppard S, Smithells RW, Dickson A. Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey [letter]. *BMJ.* 1986;292:727.
12. Preblud SR, Stetler HC, Frank Jr JA, et al. Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA.* 1981;246:1413-7.
13. Centers for Disease Control (CDC). Rubella vaccination during pregnancy-United States, 1971-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38:289-93.
14. Centers for Disease Control (CDC). Rubella vaccination during pregnancy: United States, 1971-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1986;35:275-6.
15. Centers for Disease Control (CDC). Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:1-23.
16. Sur DK, Wallis DH, O'connel TX. Vaccinations in pregnancy. *Am Fam Physician.* 2003;68:299-309.
17. Bar-oz B, Levicheck Z, Moretti ME, et al. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Gen.* 2004;130:52-4.

Endereço para correspondência:

LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI
Departamento de Genética - UFRGS - Campus do Vale
Av. Bento Gonçalves, 9500 - Prédio 43323
CEP 91501-970 - Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3316-6730
E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br