

Jacqueline Marques Janeiro

Rubéola na gravidez e a infeção congénita

Monografia realizada no âmbito da Unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Paula Cristina Santos Luxo Maia e apresentada à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra

Junho 2014



A Tutora de Monografia

(Professora Doutora Paula Cristina Santos Luxo Maia)

A Aluna

(Jacqueline Marques Janeiro)

Eu, Jacqueline Marques Janeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008028927, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 20 de junho de 2014

A aluna

(Jacqueline Marques Janeiro)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Paula Cristina dos Santos Luxo Maia, professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo seu apoio, dedicação e disponibilidade na realização deste trabalho.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por me dar a base para o meu futuro profissional.

LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

ARN	Ácido Ribonucleico
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
DGS	Direção-Geral da Saúde
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio Imunoenzimático)
EUA	Estados Unidos da América
FIA	Ensaio de Imunofluorescência
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IH	Inibição da Hemaglutinação
PCA	Persistência do Canal Arterial
PNV	Programa Nacional de Vacinação
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i> (Reação de polimerização em cadeia após transcrição reversa)
SRC	Síndrome da Rubéola Congénita
VASPR	Vacina Anti-Sarampo, Parotidite e Rubéola
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. HISTÓRIA.....	6
3. O VÍRUS	6
4. EPIDEMIOLOGIA	7
5. SÍNDROME DA RUBÉOLA CONGÉNITA.....	8
5.1. Alterações cardiovasculares.....	10
5.2. Lesões auditivas	11
5.3. Manifestações oculares.....	11
5.4. Alterações endócrinas.....	12
6. DIAGNÓSTICO.....	12
6.1. Diagnóstico laboratorial.....	12
6.2. Diagnóstico em mulheres grávidas	14
6.3. Diagnóstico da infeção fetal	15
7. Reinfecção na gravidez	17
8. CONTROLO E PREVENÇÃO	17
8.1. Vacinação.....	17
8.2. Tratamento	20
8.3. Prevenção.....	21
9. CONCLUSÃO	21
10. BIBLIOGRAFIA	23

RESUMO

O vírus da rubéola, quando adquirido no primeiro trimestre de gravidez, pode dar origem ao síndrome da rubéola congénita (SRC). A teratogenicidade associada à infeção intrauterina deste vírus tem sido uma grande preocupação de saúde pública a nível mundial devido aos efeitos nefastos provocados no feto, nomeadamente aborto espontâneo, morte antes do nascimento ou graves deficiências congénitas. Entre as complicações mais comuns destacam-se a perda auditiva, alterações endócrinas, oculares e cardiovasculares.

Com a introdução da vacina, em 1969, a epidemiologia da rubéola e do síndrome da rubéola congénita diminuiu significativamente. Contudo, continuam a ocorrer casos em crianças e jovens adultos.

ABSTRACT

Rubella virus, when acquired in the first trimester of pregnancy may lead to congenital rubella syndrome (CRS). The teratogenicity associated with intrauterine infection of this virus has been a major public health concern worldwide due to the adverse effects of the fetus, including miscarriage, cardiac, cerebral, ophthalmic and auditory defects. As well as low birth weight and prematurity.

With the introduction of the vaccine in 1969, the epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome has decreased significantly. However, cases continue to occur in children and young adults.

I. INTRODUÇÃO

A rubéola é uma doença viral exantemática, contagiosa e benigna que ocorre frequentemente em crianças mas também pode surgir em adultos (WHO, 2012). A sua transmissão ocorre através do contacto direto com gotículas de secreções nasofaríngeas (MCLEAN et al., 2013). O vírus multiplica-se no revestimento do trato respiratório superior ou nos nódulos linfáticos locais e posteriormente dissemina-se por todo o corpo através da corrente sanguínea (DUSZAK, 2009). Após um período de incubação, que varia de duas a três semanas, aparecem os sinais característicos. A probabilidade de contágio é maior durante a erupção cutânea, no entanto a excreção de vírus pode ser detetada cerca de 7 dias antes e 7 dias após o início desta erupção (WHO, 2012). Em crianças, a doença é geralmente suave podendo surgir erupção cutânea característica e transitória que se inicia na face e vai progredindo ao longo do corpo até atingir os pés e extremidades (PANAGIOTOPOULOS et al., 1999; MCLEAN et al., 2013). Os adultos podem também desenvolver febre, linfadenopatia, mal-estar e, mais frequentemente nas mulheres, artrite e dor nas articulações uma semana após a erupção cutânea. Durante uma a quatro semanas, as mãos, joelhos, pulsos e tornozelos podem ser afetados num padrão simétrico e acompanhados de dor e rigidez matinal. Muito raramente desenvolve-se artrite crónica (JOHNSON & HALL, 1958; LOUIE et al., 2009). Trombocitopenia e encefalite são complicações menos comuns (1 em 6000 casos) mas que podem ser fatais. No entanto cerca de 50% das infeções provocadas pelo vírus da rubéola podem ser assintomáticas (WHO, 2012).

Quando a rubéola ocorre durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre e em grávidas sem proteção imunológica específica, há um risco superior a 80% de infeção fetal, surgindo situações de síndrome da rubéola congénita (SRC), resultando em aborto espontâneo, morte antes do nascimento ou graves deficiências congénitas (BEST, 2007). O vírus da rubéola foi o primeiro vírus a demonstrar teratogenicidade, tornando-se um problema de grande relevância em saúde pública (SANTIS et al., 2006).

Esta doença continua a ser preocupante em todo o mundo e através de implementação de medidas profiláticas tem-se tentado reduzir a circulação do vírus, principalmente entre mulheres em idade fértil e crianças (DUSZAK, 2009).

2. HISTÓRIA

A rubéola, também conhecida como sarampo alemão, foi descrita pela primeira vez no século XVIII por dois médicos alemães. Durante alguns anos a rubéola não era fácil de distinguir de outras infeções que causavam erupções cutâneas, tais como o sarampo e a febre escarlatina (BANATVALA, 2007a). Em 1814 outro médico alemão, George de Maton, documentou a doença como uma entidade distinta, ficando esta conhecida como *rÖtheln*, posteriormente a doença foi renomeada de rubéola (LEE, 2000). A noção de que a rubéola era uma virose banal foi afastada em 1941. Durante a epidemia de 1940-1941 na Austrália, o oftalmologista australiano Sir Norman McAlister Gregg, observou um aumento súbito de recém-nascidos com cataratas e cardiopatia congénita, filhos de mães infetadas pelo vírus nas primeiras semanas de gestação. A rubéola deixou de ser um inofensivo exantema infantil, tornando-se perigosa pelo risco de provocar malformações congénitas quando surgia em grávidas, principalmente no início da gravidez (BANATVALA, 2007).

Em 1943 e 1944 foi reconhecida a associação entre surdez congénita e rubéola materna. O vírus foi isolado pela primeira vez em 1962 e a virulência do vírus da rubéola para o feto foi completamente definida entre 1963-1965 quando ocorreu uma epidemia na Europa e Estados Unidos com posterior aumento de bebés com anomalias (FORREST et al., 2002). Até esta altura acreditava-se que o útero era uma barreira que protegia o embrião de agressões ambientais, e a rubéola foi o primeiro exemplo de infeção fetal transplacentária capaz de causar malformações. A demonstração de virulência do vírus realçou a necessidade de implementar medidas profiláticas. Em 1966 foi desenvolvida a vacina com o vírus vivo atenuado, tendo começado a ser utilizada em 1969 nos EUA e em 1970 na Europa (BANATVALA, 2004). Após o aparecimento desta vacina, ocorreu uma redução significativa da infeção congénita (DUSZAK, 2009).

3. O VÍRUS

O vírus da rubéola é o único membro do género *Rubivirus* dentro da família *Togaviridae* (CHEN & ICENOGLE, 2007; BATTISTI, 2012). Este é um vírus frágil, sendo facilmente destruído por detergentes, calor e valores extremos de pH (BEST, 2007). O seu genoma é constituído por uma molécula de ARN de cadeia simples de polaridade positiva e a partícula viral tem um diâmetro de cerca de 70 nm (CHEN & ICENOGLE, 2007). O vírus (Figura 1) contém três proteínas estruturais, duas fazem parte do envelope (E1 e E2) e uma outra constitui a cápside (proteína C). A cápside apresenta simetria eicosaédrica e está

envolvida pelo envelope onde se inserem as glicoproteínas E1 e E2 (BANATVALA, 2004). Estas glicoproteínas induzem as principais respostas imunitárias (BEST, 2007).

O ser humano é o único hospedeiro conhecido do vírus da rubéola (CHEN & ICENOGLE, 2007).

A sequenciação do genoma demonstrou a existência de dois genótipos que diferem 8 a 10% a nível de nucleótidos. Um deles é mais prevalente na Europa, América do Norte e Japão e outro na Índia e China (BANATVALA, 2004).

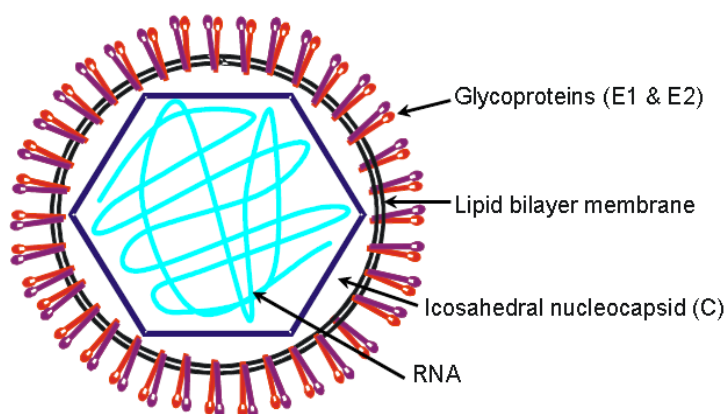


Figura I. Vírus da rubéola. (WHO, 2007)

4. EPIDEMIOLOGIA

A rubéola tem uma distribuição mundial e o pico de incidência ocorre frequentemente no final do inverno ou início da primavera (SANTIS et al., 2006). A rubéola, na época pré-vacinação, era endémica em todo o mundo e com muita frequência surgiam epidemias a cada 6-9 anos e pandemias em intervalos de 10 a 30 anos (BEST, 2007).

Após o desenvolvimento da vacina de vírus vivo atenuado, a incidência da rubéola diminuiu consideravelmente. Hoje em dia o síndrome da rubéola congénita é raro nalguns países desenvolvidos. No entanto, continua endémico nalguns países do mundo que não têm acesso à vacina ou em populações que por motivos religiosos recusam a vacinação (BANATVALA, 2004). Estima-se que, anualmente, mais de 100000 crianças no mundo nascem com síndrome da rubéola congénita. Em países desenvolvidos, a imigração pode ser uma ameaça para novos casos de infeção congénita (REEF et al., 2006).

Desde 2004 que a rubéola deixou de ser endémica nos EUA, havendo um registo de apenas 13 casos entre 2001 e 2004, enquanto que de 1998 a 2000 foram reportados 272 casos (REEF et al., 2006). Em Portugal, entre 1987 e 1997 foram notificados à Direção-Geral

da Saúde (DGS) 14 casos de rubéola congénita e 7037 casos de rubéola enquanto que entre 1998 e 2010 foram notificados apenas 268 casos de rubéola (figura 2) (PALMINHA et al., 2004).

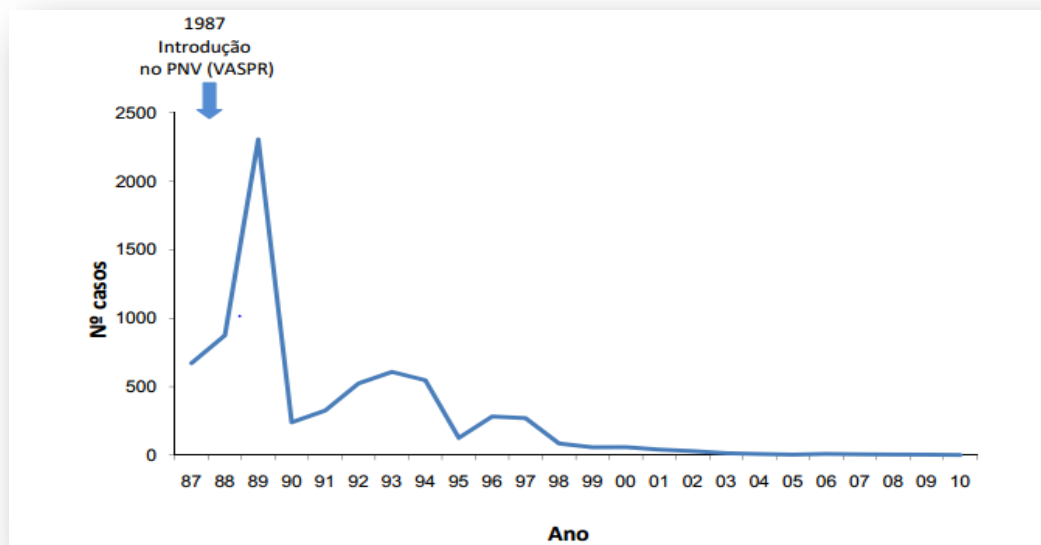


Figura 2. Casos de rubéola declarados em Portugal, 1987-2010. (DGS, 2011)

5. SÍNDROME DA RUBÉOLA CONGÉNITA

A infeção provocada pelo vírus da rubéola numa mulher grávida pode levar a graves consequências para o feto, sendo a severidade dependente do tempo de gestação (WHO, 2012). Quando a infeção ocorre antes da concepção, não há qualquer risco para o feto mas uma infeção nas primeiras 8 semanas de gestação pode resultar em aborto espontâneo (em 20% dos casos), infeção fetal ou atraso do crescimento intrauterino (BEST, 2007).

As crianças que contraíram a infeção no útero, principalmente no primeiro trimestre da gravidez, podem sofrer de diversas malformações físicas, coletivamente conhecidas como síndrome da rubéola congénita (WHO, 2012). A infeção no feto pode resultar em malformações estruturais permanentes, alterações transitórias encontradas em recém-nascidos e lactentes e anomalias de desenvolvimento e de início tardio (BEST, 2007).

O mecanismo pelo qual o vírus causa a infeção congénita ainda não é muito bem conhecido, mas é possivelmente multi-fatorial. No entanto, considera-se que o vírus, antes do desenvolvimento da resposta imune materna, se dissemina pela corrente sanguínea e atinge vários tecidos maternos, atravessando também a placenta. Posteriormente, o feto vai sofrer perturbações na organogénese devido a danos celulares e alterações na divisão

celular, produzindo órgãos menores com menos células (LEE, 2000). Assim, uma característica importante da rubéola congénita que ocorre nas primeiras semanas da gestação é a presença de necrose celular na ausência de uma resposta inflamatória (BANATVALA, 2007b).

Na primeira metade da gestação, apenas 5 a 10% da IgG materna contra a rubéola é transferida passivamente para o feto (CHERRY & ADACHI, 2014). No fim do primeiro trimestre de gravidez o risco de infeção congénita é menor uma vez que a organogénese está completa e o feto encontra-se protegido pela transferência passiva de anticorpos maternos e pelo desenvolvimento progressivo da resposta imune humoral e celular (BANATVALA, 2004). Estima-se que o risco de malformações congénitas é de 100% quando a infeção materna ocorre nas 4-6 semanas de gestação, 80% nas 7-12 semanas, 45-50% nas 13-16 semanas e 6% nas 17-20 semanas. Depois das 16 semanas de gestação o risco é extremamente baixo, podendo ocorrer ocasionalmente algumas malformações, nomeadamente casos de surdez (PECKHAM et al., 2007). Desta forma, a idade gestacional na qual ocorre a infeção é inversamente proporcional à taxa de transmissão fetal da doença (DONTIGNY et al., 2008).

O síndrome da rubéola congénita é caracterizado pela combinação de imperfeições cardíacas, oculares e auditivas, contudo pode haver envolvimento de outros órgãos, como por exemplo os órgãos endócrinos e o sistema nervoso central (DUSZAK, 2009). A idade gestacional em que ocorre a infeção vai influenciar o espectro de manifestações da rubéola congénita, no entanto a erupção cutânea surge muito frequentemente (Figura 3) (BANATVALA, 2007b).



Figura 3. Erupção cutânea característica do SRC. (BANATVALA, 2007b)

A manifestação mais comum da infeção congénita é a surdez, podendo também ocorrer complicações oculares (exemplo: cataratas, glaucoma, retinopatia, coriorretinite), cardiopatia congénita, alterações neurológicas, lesões ósseas, esplenomegalia, hepatite e trombocitopenia (BEST, 2007; CDC, 2012). As complicações cardíacas e oculares ocorrem geralmente nas primeiras 8 semanas da gravidez, que corresponde à fase crítica da organogénese, enquanto que a surdez e a retinopatia surgem mais frequentemente nas 16 primeiras semanas de gestação. Os recém-nascidos que adquirem rubéola congénita podem desenvolver manifestações da doença apenas no final da infância ou na idade adulta. Pode também ocorrer uma resposta auto-imune, provocando lesões nos órgãos endócrinos e alterações no sistema nervoso central (BANATVALA, 2007b). A diabetes *mellitus* insulino dependente, autismo e a disfunção da tiroide são exemplos de manifestações tardias que ocorrem em crianças com o SRC (DUSZAK, 2009).

Após o nascimento, as crianças portadoras do SRC podem continuar a excretar o vírus nas secreções nasofaríngeas, sangue, urina e fezes, durante o primeiro ano de vida. Estas crianças podem constituir um reservatório de infeção, podendo transmitir a doença a profissionais de saúde ou a indivíduos suscetíveis (BANATVALA, 2007b).

Em todos os países devem existir procedimentos detalhados para um controlo e acompanhamento de mulheres grávidas expostas ao vírus da rubéola, dadas as graves consequências da infeção congénita (WHO, 2012).

5.1. Alterações cardiovasculares

Uma vez que o vírus se dissemina pelo sistema vascular, os primeiros órgãos afetados pelo vírus são o coração e os vasos sanguíneos. A lesão nestes órgãos apenas surge quando a infeção ocorre no primeiro trimestre de gravidez e representa a principal causa de morte nos portadores do SRC (DUSZAK, 2009).

A persistência do canal arterial (PCA) e defeitos no septo, em associação com a estenose da válvula e da artéria pulmonar, são alterações comuns e responsáveis pela elevada mortalidade perinatal associada à rubéola congénita. A rubéola pode também resultar em miocardite neonatal e lesões obstrutivas das artérias de grande e médio porte da circulação sistémica e pulmonar devido à proliferação do revestimento da camada íntima das artérias. Como consequência destas lesões pode ocorrer estenose das artérias coronárias, cerebrais e renais, podendo resultar em hipertensão arterial (BANATVALA, 2007b).

5.2. Lesões auditivas

As lesões auditivas são as manifestações mais comuns decorrentes da infeção congénita, podendo ser moderadas ou severas, unilaterais ou bilaterais (BANATVALA, 2007b).

Algumas crianças aparentam ter audição perfeitamente normal na infância mas posteriormente podem desenvolver surdez sensorial (BANATVALA, 2007b).

É essencial um diagnóstico precoce da deficiência auditiva, uma vez que esta perda afeta não só a linguagem como o desenvolvimento global. A perda de audição pode requerer o uso de aparelhos auditivos e programas de reabilitação auditiva (CHERRY & ADACHI, 2014).

5.3. Manifestações oculares

A infeção ocular normalmente ocorre via corrente sanguínea, podendo o sistema linfático também estar envolvido na transmissão da infeção (DUSZAK, 2009). O vírus da rubéola pode atingir o cristalino, a retina e o corpo ciliar (BANATVALA, 2007b). As patologias oculares mais observadas no infeção congénita são as cataratas (Figura 4), microftalmia, estrabismo e retinopatia pigmentar (DUSZAK, 2009). Estas manifestações podem surgir apenas alguns anos após o nascimento (GIVENS et al., 1993).



Figura 4. Criança com cataratas provocadas pela infeção congénita. (BANATVALA, 2007b)

5.4. Alterações endócrinas

As manifestações tardias da infeção intrauterina podem incluir a diabetes, doenças da tiroide e deficiência na hormona do crescimento (SEVER et al., 1985).

A disfunção da tiroide pode levar a hipertiroidismo, hipotiroidismo e tiroidite em 5% dos doentes com síndrome da rubéola congénita (ZIRING et al., 1977).

A elevada prevalência de anticorpos de superfície das células dos ilhéus pancreáticos e anticorpos antitiroide em doentes com infeção congénita, sugere um mecanismo imunomediado no desenvolvimento de doenças endócrinas (ZIRING et al., 1977).

6. DIAGNÓSTICO

6.1. Diagnóstico laboratorial

Inúmeras infeções apresentam sinais e sintomas idênticos aos da rubéola e apenas 50% das pessoas infetadas com a rubéola apresentam sintomas clínicos (WHO, 2012). A rubéola é clinicamente indistinguível de outras infeções que também apresentam erupção cutânea, tais como o sarampo, herpesvírus humano 6 e 7, eritema infeccioso (parvovírus B19) e infeções por estreptococos do grupo A. Portanto é essencial uma confirmação laboratorial, principalmente em mulheres grávidas, uma vez que o diagnóstico clínico não é diferencial (BEST, 2007).

A confirmação de uma infeção aguda da rubéola pode ser realizada através de uma cultura viral positiva, deteção do vírus da rubéola por RT-PCR ou presença de anticorpos IgM rubéola específicos (CDC, 2012). O vírus da rubéola pode ser isolado das secreções nasofaríngeas, do sangue, da urina e de amostras de líquido cefalorraquidiano de doentes com rubéola ou com SRC (DUSZAK, 2009).

A análise serológica é o método mais usado e permite diferenciar uma infeção aguda de uma infeção crónica. A cultura e o isolamento viral não são usados como métodos de rotina (CDC, 2012).

As principais metodologias utilizadas na análise serológica são o teste ELISA, a inibição da hemaglutinação (IH) e o ensaio de imunofluorescência (FIA) que se baseiam na pesquisa de anticorpos específicos, particularmente IgG, IgM e também a avidéz da IgG (SANTIS, 2006).

Após uma infeção natural, os anticorpos IgM contra a rubéola surgem no soro 7 a 10 dias após o início dos sintomas e persistem por 6 semanas, indicando uma infeção recente

(figura 5). No entanto, a presença de IgM específica para a rubéola nem sempre representa uma infeção aguda. Podem surgir falsos positivos para o teste da IgM em pessoas que contraíram infeção por parvovírus, com um teste heterófilo positivo para a mononucleose infecciosa ou com fator reumatoide positivo. Para além disso, existem portadores crónicos de IgM que apresentam níveis desta imunoglobulina durante um ano ou mais após a primeira infeção natural, uma reinfeção assintomática ou vacinação. Portanto, em casos de incertezas, é importante realizar um diagnóstico mais preciso através da realização de um exame laboratorial da avididade da IgG. Os anticorpos IgG aumentam rapidamente após o desaparecimento do exantema, atingindo um pico máximo aos 10-20 dias, permanecendo detetáveis por toda a vida (figura 5) (SANTIS, 2006). A pesquisa de IgG específica da rubéola pode ser útil para determinar o estado de imunidade contra a rubéola, quando não se sabe o historial da doença ou a existência de vacinação. A presença de IgG é um indicador da imunidade contra a rubéola (MCLEAN et al., 2012).

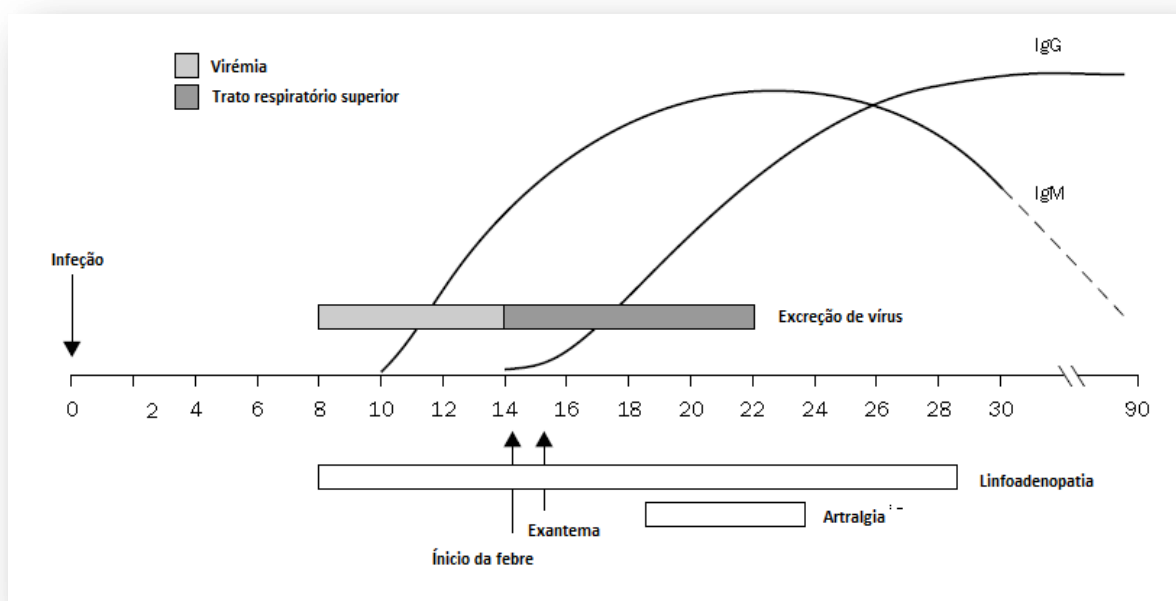


Figura 5. Características clínicas, virológicas e imunológicas na infeção provocada pela rubéola. (BANATVALA, 2004)

O teste de avididade da IgG é útil para distinguir uma infeção recente de uma infeção passada, no entanto não é um exame de rotina e deve ser realizado em laboratórios de referência (MCLEAN et al., 2012). A avididade da IgG é inicialmente baixa mas semanas ou

meses após a infeção a avidéz vai aumentando (BEST & ENDERS, 2007), ou seja, uma baixa avidéz está associada a uma infeção primária recente enquanto uma elevada avidéz indica uma infeção passada ou reinfeção (MCLEAN et al., 2012).

A imunidade celular mediada pelas células T específicas da rubéola, persiste durante toda a vida e é detetável uma semana após a resposta humoral (WHO, 2011). Visto que existe apenas um tipo antigénico do vírus, um único episódio de doença é suficiente para conferir imunidade permanente (BROOKS et al., 2012).

Qualquer caso de rubéola deve ser identificado e notificado de modo a impedir a propagação da doença, implementando medidas de controle que evitem a propagação a mulheres suscetíveis (WHO, 2012). A partir de 1987, iniciou-se em Portugal a notificação de casos clínicos de rubéola e SRC à DGS (PALMINHA et al., 2004).

6.2. Diagnóstico em mulheres grávidas

Nas primeiras 12 semanas de gestação o risco de infeção congénita é muito elevado, sendo particularmente importante um diagnóstico rápido para confirmar a infeção durante a gravidez (BEST & ENDERS, 2007). Contudo, nem sempre uma infeção durante a gravidez corresponde à transmissão vertical do vírus e uma infeção fetal nem sempre provoca anomalias fetais (SANTIS, 2006).

A presença de uma infeção provocada pelo vírus da rubéola é diagnosticada da seguinte forma (DONTIGNY et al., 2008):

- Um aumento de quatro vezes no título de anticorpos IgG contra a rubéola entre amostras de soro colhido na fase aguda (7 a 10 dias após o início do exantema) e soro colhido na fase de convalescença (duas ou três semanas depois);
- um teste serológico positivo para anticorpos IgM específicos para a rubéola;
- cultura positiva após isolamento do vírus a partir de uma amostra clínica.

A serologia pelo método de ELISA é o método mais útil, sensível e preciso para determinar as IgG e IgM específicas para a rubéola (DONTIGNY et al., 2008).

Após o início dos sintomas deve-se recolher o soro o mais rapidamente possível e fazer a determinação dos anticorpos IgG e IgM específicos para o vírus da rubéola, assim como armazenar a amostra para um possível novo teste.

- Se IgM for positiva, independentemente do resultado de IgG, pode indicar uma infeção recente ou aguda ou ainda um falso positivo. Neste caso, faz-se um novo teste para a IgM, IgG e determina-se a avidéz da IgG com a colheita de soro 5 a 10

dias depois. Se a IgM continuar positiva, a IgG aumentar significativamente ou a avidéz for baixa, é indicador de uma infeção aguda. Se IgM e IgG são positivos e a avidéz é elevada, o resultado pode ser falso positivo ou reinfeção (MCLEAN et al., 2012).

- Se a IgM é negativa e a IgG é positiva, revela que existe imunidade (MCLEAN et al., 2012).
- Se IgM e IgG são negativos na primeira amostra, deve ser realizada uma análise numa segunda amostra colhida 3 a 4 semanas após a exposição testando simultaneamente a IgM, IgG e avidéz da IgG. Se na primeira amostra a IgG é negativa e positiva na segunda amostra, indica que ocorreu infeção. Se IgG e IgM continuam negativos, a infeção não ocorreu. No entanto é importante continuar a testar as respostas para a IgG e IgM (MCLEAN et al., 2012).

Se houver a confirmação da presença de infeção, a mulher pode tomar a decisão de interrupção da gravidez em países onde esta decisão é legal. Caso a mulher decida continuar com a gestação, deve ser realizado o diagnóstico da infeção fetal (BANATVALA, 2004).

6.3. Diagnóstico da infeção fetal

O diagnóstico pré-natal deve ser realizado em diversas situações, nomeadamente: quando a rubéola primária não pode ser excluída no primeiro trimestre de gravidez devido a resultados duvidosos de IgM; quando há uma confirmação laboratorial de rubéola primária entre as 12 e 18 semanas de gestação e quando uma reinfeção é confirmada antes das 12 semanas de gestação (BEST, 2007).

Um diagnóstico precoce de infeção fetal pode ser realizado por amniocentese, testando o sangue fetal e por biópsia do vilo coriónico (BEST, 2007; DUSZAK, 2009). Estes métodos são invasivos e devem ser realizados 6 a 8 semanas após a infeção materna. O líquido amniótico recolhido na amniocentese e as amostras do vilo coriónico, podem ser usados para a deteção do vírus por RT-PCR. Este método é extremamente sensível e específico, sendo o mais indicado para o diagnóstico de infeção fetal (DUSZAK, 2009). No sangue fetal faz-se a deteção de anticorpos IgM específicos para a rubéola ou a deteção do vírus por RT-PCR (BEST, 2007; DUSZAK, 2009).

A resposta imune em crianças com infeção congénita pode diferir daquela que ocorre em crianças com infeção adquirida pós-natal. A figura 6 representa os marcadores serológicos que permitem fazer o diagnóstico da infeção congénita. Na infeção congénita, a síntese de IgM e de IgG específicas para a rubéola pelo feto são detetáveis no nascimento.

No soro do recém-nascido também está presente IgG materna, condicionando o diagnóstico laboratorial do síndrome da rubéola congénita, que se baseia apenas na deteção de IgM (BANATVALA, 2004). A IgG de origem materna tem um tempo de semi vida de 30 dias e desaparece quando a criança tem entre 6 a 12 meses de idade (CHERRY e ADACHI, 2014).

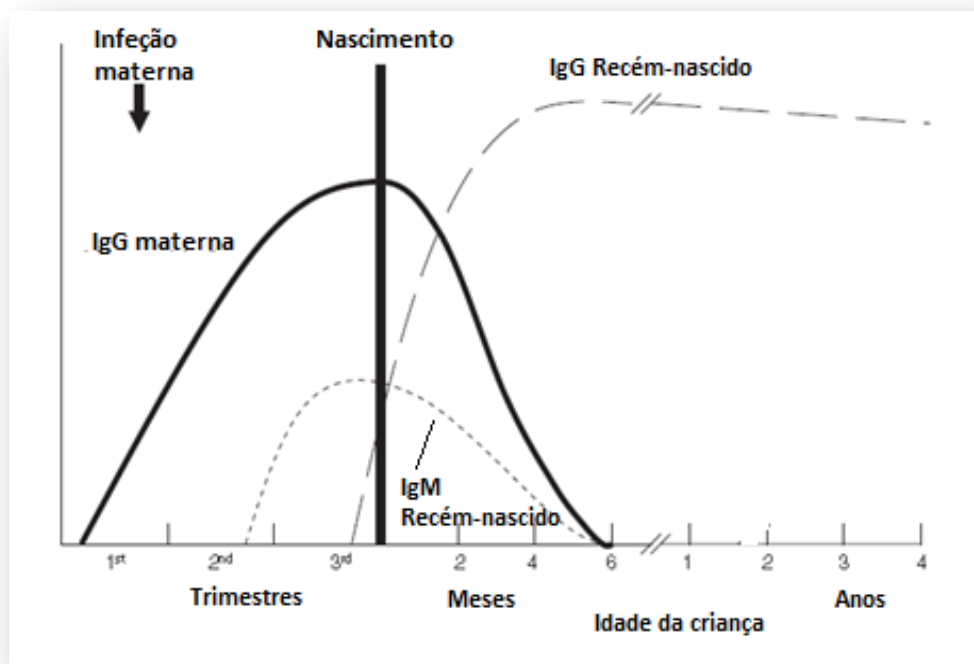


Figura 6. Marcadores serológicos no diagnóstico da infeção congénita. (BEST & ENDERS, 2007)

O grau de gravidade da doença deve ser determinado através de uma avaliação global. Esta avaliação deve incluir um exame neurológico, cardíaco, oftalmológico e audiológico, um hemograma completo, radiografias ósseas e análise do líquido cefalorraquidiano (PLOTKIN et al., 2011). De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, os casos de síndrome da rubéola congénita podem ser classificados como (CDC, 2012):

- Caso suspeito - quando a criança apresenta sinais clínicos que sugerem rubéola congénita (tabela I), mas não preenche os critérios para a classificar como um caso provável.
- Caso provável - quando não há uma confirmação laboratorial, mas a criança apresenta dois sinais clínicos principais, ou um principal e um secundário (tabela I).

- Caso confirmado - quando a criança apresenta tanto evidência clínica, como confirmação laboratorial para o SRC.

Principais	Secundários
Cataratas	Púrpura
Glaucoma congénito	Hepatoesplenomegalia
Retinopatia pigmentar	Microcefalia
Cardiopatía congénita	Atraso mental
Surdez	Atraso no crescimento

Tabela 1. Sinais clínicos do SRC.

7. Reinfecção na gravidez

Uma reinfecção geralmente é subclínica e pode ocorrer em pessoas previamente imunes à rubéola através de vacinação ou de uma infeção natural, quando reexpostas ao vírus (DONTIGNY et al., 2008). Neste caso, os níveis de anticorpos IgG contra a rubéola aumentam significativamente em mulheres com anticorpos pré-existentes (BEST, 2007). A reinfecção ocorre maioritariamente em pessoas com imunidade induzida pela vacinação e que foram expostas ao vírus da rubéola, no entanto é extremamente rara durante a gravidez (DONTIGNY et al., 2008). Estima-se que o risco de infeção fetal após uma reinfecção durante a gravidez seja inferior a 10% (PECKHAM et al., 2007).

8. CONTROLO E PREVENÇÃO

8.1. Vacinação

Em 1969 foram licenciadas em diversos países três vacinas vivas atenuadas contra a rubéola: HPV-77, Cendehill e RA 27/3 (LAMPRECHT, 1991). Após esta data e desde a introdução da vacina contra a rubéola nos programas nacionais de vacinação, a epidemiologia global da rubéola e da infeção congénita alterou-se significativamente (REEF & PLOTKIN, 2007).

As vacinas contra a rubéola estão disponíveis normalmente em combinação com o sarampo e a parotidite, na forma trivalente ou bivalente (REEF & PLOTKIN, 2007). A vacina trivalente (vírus RA 27/3 atenuado e produzido em fibroblastos diploides humanos) contra o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR) é a mais usada mundialmente (CDC, 2012). A principal finalidade da vacinação é a prevenção de infeções de rubéola congénita (BROOKS et al., 2012).

A vacina contra a rubéola tem uma baixa taxa de insucesso (apenas 2 a 5%). Uma única dose da vacina resulta na produção de anticorpos mensuráveis em quase 95% das pessoas (DONTIGNY et al., 2008). No entanto, a concentração de anticorpos produzida após a infeção natural é maior do que a que ocorre pós-vacinação. Apenas uma dose da vacina poderia ser suficiente para que ocorresse imunização, contudo uma segunda dose é aconselhada para assegurar a proteção daqueles em que a primeira dose falhou, aumentando assim a eficácia da vacinação (PALMINHA et al., 2004).

O vírus da vacina multiplica-se no organismo e apesar de ser eliminado em pequenas quantidades, este não se transmite a pessoas que entram em contato com pessoas vacinadas. Crianças vacinadas não constituem uma ameaça para grávidas, mas o mesmo não acontece com as crianças não imunizadas. Estas últimas, podem transmitir o vírus selvagem a pessoas suscetíveis (BROOKS et al., 2012).

Os anticorpos persistem durante pelo menos 18 anos em cerca de 90% dos imunizados com a vacina. Nalgumas mulheres grávidas imunizadas pode ocorrer reinfeção, sendo o risco de infeção congénita apenas de 8% no primeiro trimestre de gravidez (DONTIGNY et al., 2008).

A vacina é bem tolerada, no entanto podem surgir alguns efeitos secundários decorrentes da vacinação. Em crianças os efeitos adversos são raros e em adultos pode surgir o aparecimento de artralgia transitória, febre, adenopatias e erupção cutânea (DONTIGNY et al., 2008). A doença febril, imunodeficiência, história de reação anafilática à neomicina e gravidez são algumas das contraindicações para a vacinação. Devido aos potenciais riscos para o feto, as mulheres vacinadas devem ser aconselhadas a não engravidar por um período de 28 dias após a vacinação, uma vez que o vírus pode atravessar a placenta. No entanto não existem casos de síndrome da rubéola congénita em grávidas inadvertidamente vacinadas numa fase precoce (DONTIGNY et al., 2008).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, a primeira dose da vacina trivalente da rubéola deve ser administrada quando a criança tem 12-15 meses de idade e a segunda pode variar entre diferentes países mas, geralmente, deve ser administrada

antes da idade escolar, aos 4-6 anos. As mulheres grávidas seronegativas devem ser vacinadas após o parto (BEST, 2007) e as mulheres em idade fértil devem-se certificar que estão imunes contra a rubéola, para que possam ser vacinadas se forem suscetíveis. É muito importante que as mulheres imigrantes que vêm de países sem programas de vacinação contra a rubéola sejam rastreadas (REEF & PLOTKIN, 2007).

Em Portugal, a prevenção da rubéola e da rubéola congénita é praticada tendo em conta quatro estratégias de vacinação. A primeira iniciou-se em 1984 e segundo o modelo britânico, em que a administração da vacina contra a rubéola era recomendada a raparigas adolescentes com idades entre os 11 e 13 anos e mulheres suscetíveis. A segunda, em 1987 e através do PNV, começou com a vacinação universal de rapazes e raparigas com 15 meses de idade sendo administrada uma única dose da vacina VASPR. Mais tarde, em 1990, ocorreu a introdução de duas doses, a primeira aos 15 meses e a segunda aos 11-13 anos. Em 2000, houve a antecipação da segunda dose da vacina VASPR para os 5-6 anos (PALMINHA et al., 2004). Devido à elevada cobertura vacinal, em 2013 a Comissão Independente, criada pela OMS na Europa, considerou que em Portugal já não existe transmissão de rubéola (DGS, 2014).

Segundo a OMS, em 1996 apenas 65 países incluíram a vacina da rubéola nos seus programas nacionais de vacinação, tendo aumentado para 134 países em 2012 (figura 7) (WHO, 2012). Os programas de vacinação tornaram a rubéola congénita rara em países desenvolvidos (BEST, 2007). No entanto, mesmo em países onde a cobertura vacinal é elevada, existe um risco de reintrodução da infeção a partir de outros países onde a eficácia da vacina não é mantida (PECKHAM et al., 2007). Estudos de custo-benefício realizados em países desenvolvidos e em países em desenvolvimento demonstraram que os benefícios da vacinação contra a rubéola superam os custos (BROOKS et al., 2012).

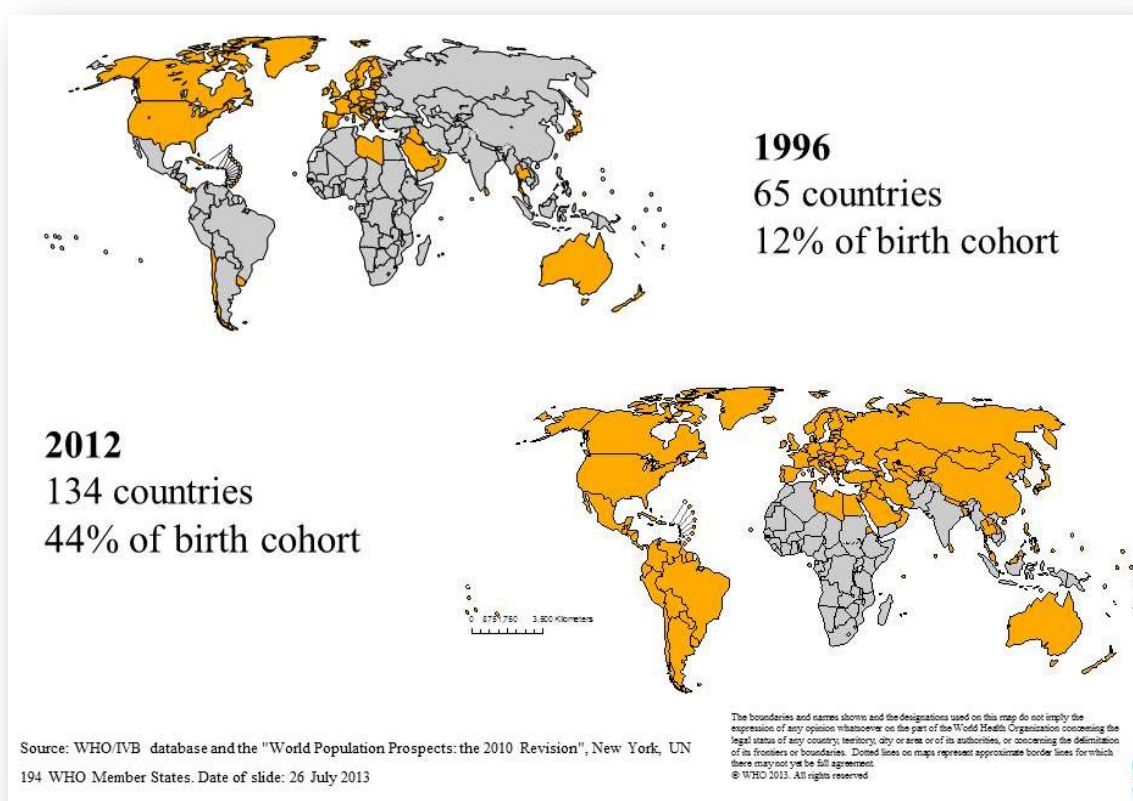


Figura 7. Países que incluíram a vacina contra a rubéola nos seus programas nacionais de vacinação. (WHO)

8.2. Tratamento

Não existe nenhuma terapia antiviral ou com agentes biológicos para o tratamento clínico da rubéola ou da infeção fetal (CHERRY & ADACHI, 2014). No entanto, a administração de imunoglobulina humana normal logo após a exposição pode apresentar benefícios na redução da virémia e nos danos observados. A profilaxia com imunoglobulina apenas é indicada em mulheres expostas ao vírus no início da gravidez, no entanto esta medida ainda é um pouco controversa (BEST, 2007). O CDC recomenda a limitação no uso de imunoglobulina humana a mulheres com exposição conhecida ao vírus (HO-TERRY et al., 1990).

Para o alívio dos sintomas da infeção aguda da rubéola pode ser útil o paracetamol. Doentes com complicações como trombocitopenia ou encefalopatia podem ser usadas outras medidas de suporte como por exemplo glucocorticoides ou transfusões plaquetárias (HO-TERRY et al., 1990). Os recém-nascidos portadores do síndrome da rubéola congénita

podem necessitar de múltiplos tratamentos, médicos, cirúrgicos ou de reabilitação (CHERRY & ADACHY, 2014).

8.3. Prevenção

Em 2000, a OMS convocou uma reunião em Genebra para analisar a situação mundial do síndrome da rubéola congénita e tem vindo a apresentar recomendações para a sua prevenção, encorajado a introdução de programas de vacinação contra a rubéola em inúmeros países (BANATVALA, 2007). Em 2010, a OMS estabeleceu metas para a eliminação da rubéola para o ano de 2010 na região das Américas e de 2015 na região Europeia (MCLEAN et al., 2012). Estas recomendações incluem a vigilância clínica da rubéola e da infeção congénita e a vigilância serológica para detetar mudanças na prevalência de imunidade contra a rubéola (PECKHAM et al., 2007). A região africana e a região asiática sudoeste não estabeleceram metas para a erradicação ou controlo da rubéola e, por isso, são as áreas mais afetadas pela doença, apresentando baixa taxa de vacinação (WHO, 2011).

Várias questões devem ser avaliadas na determinação dos objetivos e estratégias mais adequadas, nomeadamente a distribuição etária dos indivíduos suscetíveis e a relação custo eficácia das estratégias (WHO, 2011).

A vacinação é o principal meio de prevenção da rubéola. Desta forma, todas as raparigas devem ser vacinadas antes da idade fértil para prevenir o síndrome da rubéola congénita (WHO, 2011).

9. CONCLUSÃO

Apesar das elevadas percentagens de indivíduos imunes, continuam a ser declarados, todos os anos, casos com diagnóstico clínico de rubéola e síndrome da rubéola congénita. De modo a eliminar a rubéola e do SRC, é necessário uma rápida deteção dos casos e notificação às autoridades de saúde pública para que se possam implementar medidas de controlo adequadas. Infelizmente, ainda há mulheres que engravidam sem saberem o seu estado imunitário em relação à rubéola, muitas das vezes por falta de conhecimento da sua importância e dos problemas associados. A verificação do estado imunitário para a rubéola em consultas pré-concepcionais e a vacinação antes da gravidez ou no pós-parto são exemplos de procedimentos importantes a adotar na prevenção e eliminação da rubéola congénita. Seria também, importante que os países adotassem estratégias de monitorização e campanhas de vacinação que incluíssem toda a população. Para além disso, a investigação laboratorial desempenha um papel fundamental, tanto para a caracterização molecular do vírus da rubéola como para compreender os padrões de transmissão da doença, permitindo assim interromper a sua transmissão.

10. BIBLIOGRAFIA

- BANATVALA, J., BROWN, D. - **Rubella**. The Lancet, 363 (2004) | 1127-1137.
- BANATVALA, J., PECKHAM, C. (2007a) - **Rubella viruses: perspectives in medical virology**. 1ªEd. Vol.15. Amsterdam: Elsevier, 2007. ISBN-13: 978-0-444-50634-4.
- BANATVALA, J., (2007b) - **Clinical features: Post-natally acquired rubella**. In: BANATVALA, J., PECKHAM, C., Rubella viruses: perspectives in medical virology. 1ªEd. Amsterdam: Elsevier, 2007, ISBN-13: 978-0-444-50634-4. p. 19-37.
- BATTISTI, A., YODER D., PLEVKA, P. - **Cryo-electron tomography of rubella virus**. Journal of virology. 86 (2012) | 11078-11085.
- BEST, J., - **Rubella**. Seminars in fetal & neonatal medicine. 12 (2007) | 182-192.
- BEST, J., ENDERS, G., - **Laboratory diagnosis of rubella and congenital rubella**, In: BANATVALA, J., PECKHAM, C., Rubella viruses: perspectives in medical virology. 1ªEd. Amsterdam: Elsevier, 2007, ISBN-13: 978-0-444-50634-4. p. 39-71.
- BROOKS, G., CARROLL, K., BUTEL, J., MORSE, S., MIETZNER, T., - **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**, 25ªEd. McGraw Hill, 2012, ISBN: 9788563308665.
- Centers for disease control and prevention (CDC) - **Rubella**. In: Atkinson, W., Wolfe, S., Hamborsky, J. (Eds). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. The pink book. 12ª Ed. Public Health Foundation, Washington DC. 2012 [Acedido a 2 de fevereiro de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/rubella.pdf>
- CHEN, M., ICENOGLE, J., - **Molecular virology of rubella virus**, In: BANATVALA, J., PECKHAM, C., Rubella viruses: perspectives in medical virology. 1ªEd. Amsterdam: Elsevier, 2007, ISBN-13: 978-0-444-50634-4. p. 1-15.
- CHERRY, J., ADACHI, K., - **Rubella virus**. In: CHERRY, J., HARRISON, G., KAPLAN, S., et al. (Eds). Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious disease. 7ªEd. Philadelphia: Elsevier Saunder. 2014. p. 2195.
- Direção-Geral da Saúde. **Nota informativa**. Semana Europeia da Vacinação. Lisboa: DGS, 2011. [Acedido a 12 de junho de 2014]. Disponível na internet: www.dgs.pt/ficheiros-de-upload.../sev2011-2-nota-informativa-pdf.aspx
- Direção-Geral da Saúde. **Semana Europeia da Vacinação 2014**. Lisboa: DGS, 2014. [Acedido a 12 de junho de 2014]. Disponível na internet: <http://www.dgs.pt/em-destaque/semana-europeia-da-vacinacao-2014-comunicado-de-imprensa-pdf.aspx>

- DONTIGNY, L., ARSENAULT, M., MARTEL, M., et al. - **Rubella in Pregnancy.** J Obstet Gynaecol Can. 30, N.º2, (2008) 152-158.
- DUSZAK, R. - **Congenital rubella syndrome - major review.** Optometry. 80, N.º1 (2009) 36-43.
- FORREST, M., et al. - **Gregg's congenital rubella patients 60 years later.** MJA 177 (2002) 664-667.
- GIVENS, K., et al. - **Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders.** Br J Ophthalmol. (1993) 358-363.
- HO-TERRY, L., et al. - **Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction.** J Gen Virol (1990) 1607.
- JOHNSON, R., HALL, A., - **Rubella arthritis; report of cases studied by latex tests.** N Engl J Med. (1958) 743.
- LAMPRECHT, C., - **Rubella virus.** Belshe RB, editors. Textbook of human virology. 2ª Ed. St. Louis. (1991) 675-697.
- LEE, J., BOWDEN, S., - **Rubella virus replication and links to teratogenicity.** Clinical Microbiology Reviews. 13, N.º4 (2000) 571-587.
- LOUIE, J., et al. - **Re-emergence of another vaccine-preventable disease?- Two cases of rubella in older adults.** J Clin Virol (2009) 98.
- MCLEAN, H., et al. - **Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps.** MMWR, recommendations and reports. 62. N.º4. (2013) 1-34.
- MCLEAN, H., et al. - **VPD Surveillance Manual.** 2012. 5ª Ed. Cap. 14 (p. 1-7), Cap. 15 (p.1-11).
- Página oficial da Direção-Geral da Saúde. [Acedido a 7 de abril de 2014]. Disponível na internet: <http://www.dgs.pt>
- Página oficial da World Health Organization. "Vaccine preventable disease". [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na internet: http://apps.who.int/immunization_monitoring/diseases/rubella/en/index.html
- PALMINHA, P., PITÉ, M., LOPO, S., - **Vírus da rubéola. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efectividade: 2º inquérito serológico nacional: Portugal Continental 2001-2002.** Lisboa. DGS (2004) 179-190. ISBN 972-675-101-2.

- PANAGIOTOPOULOS, T., et al. - **Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review.** BMJ. (1999) 1462.
- PECKHAM, C., et al. - **Rubella epidemiology: Surveillance to monitor and evaluate congenital rubella prevention strategies** In: BANATVALA, J., PECKHAM, C., Rubella viruses: perspectives in medical virology, 1ªEd. Amsterdam: Elsevier, 2007, ISBN-13: 978-0-444-50634-4. p. 95-110.
- PLOTKIN, S., et al. - **Rubella.** In: REMINGTON, J., KLEIN, J., WILSON, C., et al. (Eds). - Infectious disease of the fetus and newborn infant. 7ªEd. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011, ISBN-13: 978-1416064008 p. 861.
- REEF, S., PLOTKIN, S., - **Rubella vaccine.** In: BANATVALA, J., PECKHAM, C., Rubella viruses: perspectives in medical virology, 1ªEd. Amsterdam: Elsevier, 2007, ISBN-13: 978-0-444-50634-4. p. 79-90.
- REEF, S., RED, S., ABERNATHY, E., et al. - **The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998-2004: the evidence for absence of endemic transmission.** Clin Infect Dis. (2006) 126.
- SANTIS, M., et al. - **Rubella infection in pregnancy.** Reproductive toxicology, (2006) 390-398.
- SEVER, J., SOUTH, A., SHAVER, A., - **Delayed manifestations of congenital rubella.** Rev Infect Dis. (1985) 164.
- World Health Organization (WHO) - **Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infections.** 2ªEd. Geneva, 2007.
- World Health Organization (WHO) - **Surveillance guideline for measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European region.** 2012.
[Acedido a 2 de maio de 2014]. Disponível na internet:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/79020/e93035-2013.pdf
- World Health Organization (WHO) - **Weekly epidemiological record.** N.29, 2011. 86. 301-316.
- ZIRING, P., et al. - **Chronic lymphocytic thyroiditis: identification of rubella virus antigen in the thyroid of a child with congenital rubella.** J Pediatric (1977) 419.