

Terça-feira, 28 de novembro de 2006.

Profa. Sônia.

Rubéola.

História

- A rubéola era conhecida por médicos árabes como al-hamikhah e considerada uma forma de sarampo.
- Dois médicos alemães, Berguen em 1752, e Orlow em 1758, ficaram conhecidos por apresentarem as primeiras descrições clínicas que caracterizaram a doença como entidade específica, o Sarampo alemão (forma mais branda de sarampo? Doença exantemática da infância?).
- Maton, em 1814, nomeou essa entidade de rotheln.
- Em 1866, Veale, cirurgião escocês da armada britânica, apresentou o termo atual da doença declarando: "harsh and foreing to our ears".
- Em 1938, Hiro e Tasaka demonstraram a origem viral da doença.
- Após uma epidemia na Austrália, Sir Norman Gregg, oftalmologista, estabeleceu o elo entre rubéola materna e algumas manifestações congênitas (principalmente catarata).
- Em 1962, o vírus foi isolado e em 1970 começou-se a comercializar vacinas em muitos países mudando a epidemiologia da doença.

Características virais

- **Latim:** vermelho pequeno.
- **Descoberta no século XVIII:** sarampo alemão.
- **Gregg, 1914:** Síndrome da Rubéola Congênita.
- **Família:** Tocaviridae.

Esta família possui dois gêneros: os alfa-vírus (mais de 100 espécies de artrópodes transmitem esses vírus) e os rubivirus.

- Vírus de RNA, com polaridade positiva, de simples fita, com capsídeo icosaédrico e que apresenta especulas comuns aos envelopados (Z – de envelope - E1 e E2). Uma dessas espículas é responsável por hemaglutinação.
- O receptor celular com o qual o vírus interage não foi determinado, mas estudos apontam para o fato de que ele deva ser de natureza lipídica.
- Existe apenas 1 sorotipo viral (estável geneticamente), mas dois 2 genótipos diferentes: denominados de 1 e 2 e que apresentam determinadas predominâncias de acordo com áreas geográficas específicas consideradas.

Patogênese

- Período de incubação: 14-21 dias.
- O vírus é adquirido pelo TRS, ou seja, partículas são inaladas de pessoas que portam o vírus. Assim, a porta de entrada e de saída do vírus é a mesma.
- Os vírus se replicam em algumas células e locais e depois de se disseminarem (viremia transitória) acometem linfonodos/nódulos linfáticos.
- A seguir, os vírus voltam para a corrente sanguínea e causam exantema ou rash, uma das características clínicas que permitem suspeitar de rubéola. Entretanto, existem casos subclínicos (quase 50%) que não apresentam sintomas. Durante essa viremia, existe a possibilidade de o vírus acometer o feto.
- Infecções inaparentes podem ocorrer em até 50% dos casos.
- Existem sintomas prodrômicos antes dos sintomas característicos: febre, mal-estar, linfadenopatia (retroauricular, cervical, occipital).

Assim que o indivíduo que não possui nenhuma resposta por anticorpos ainda formada se infecta, inicia-se a primeira defesa contra viroses, ou seja, a formação de interferons. Desse modo, 10-20 dias depois, antes mesmo de apresentar sintomas, o paciente já possui defesas inespecíficas e pode manifestar linfadenopatias. Após o surgimento dessas linfadenopatias, o doente já possui anticorpos contra os vírus, ou seja, as imunoglobulinas demoram mais tempo a surgir, mas permanecem ao longo da vida (especialmente a IgG).

Entre 5 dias e 1 semana antes de qualquer sintoma, já existem vírus na faringe e pode ocorrer transmissão. Também, antes do exantema, já pode haver vírus na corrente sanguínea.

Enfim, antes do exantema já pode haver vírus na corrente sanguínea e também na faringe, o que permite a transmissão.

Características clínicas

- Exantema.
- Febre.
- Mal-estar.
- Linfadenopatias.

Complicações

- Observadas mais freqüentemente em adultos, especialmente em pacientes do sexo feminino.
- Artralgia e artrite (em 70% dos adultos): podem durar meses. Artrite é uma das principais complicações da rubéola em mulheres adultas.
- Muito raras:
 - Encefalite: 1/5.000 (mortalidade de 50%).
 - Manifestações hemorrágicas: 1/3000.
 - Orquite, neurite, panencefalite.
- As crianças, freqüentemente, não apresentam complicações.

Observações importantes

- A IgM pode durar até 6 M ou pode permanecer muitos anos no paciente. Isto pode comprometer o diagnóstico: o médico pode supor tratar-se de uma doença recente, quando na realidade é uma enfermidade antiga.
- Se o indivíduo já possui anticorpos ele não apresenta viremia primária.
- Na viremia secundária ocorrem manifestações na pele e em outros órgãos.
- Se a mulher for gestante, dependendo da imunização que recebeu, pode ocorrer infecção congênita. Esta pode ou não levar a más formações.

Rubéola congênita**Fatores imunológicos**

1. Humoral
2. Celular: resposta citotóxica antígeno específica (Linfócitos T CD8+).

Rubéola pós-natal**Seqüência da infecção viral/Achados patológicos**

1. Linfonodo como edema: hiperplasia de células reticulares e perda da morfologia folicular.
2. Cérebro volume aumentado, processos degenerativos e exsudato mononuclear e meníngeo.
3. Articulações (artrites): áreas com exsudato linfocitário. Também há hiperplasia das células sinoviais e intensa vascularização.

Reinfecção

O vírus da rubéola pode reinfetar indivíduos e a infecção prévia pode ter sido produzida tanto pelo vírus tipo selvagem quanto pelo tipo vacinal.

A possibilidade de reinfecção é especialmente importante na Síndrome da Rubéola Congênita. Entretanto, o processo de reinfecção parece não causar viremia, ou seja, não deve gerar risco para o feto.

Síndrome da Rubéola congênita (SRC)**A infecção materna**

- Nas primeiras 20 semanas é que o risco é maior.
- As primeiras 8 semanas de gestação são críticas: risco de 80% dos fetos serem infectados.
- No segundo trimestre: risco de 25-35% de infecção dos fetos.
- Terceiro trimestre: risco de 10-0% de infecção dos fetos

Manifestações da SRC

- Catarata ou glaucoma.
- Defeitos cardíacos.
- Perda da audição neurossensorial.
- Retinopatia.

Outras manifestações da SRC

- Púrpura trombocitopênica.
- Hepatoesplenomegalia.
- Icterícia.
- Meningoencefalite.
- Manifestações progressivas ou tardias.
- Retardo mental.
- Diabetes melitus: as crianças com rubéola que foram acompanhadas por Gregg tiveram grande proporção de acometimento de Diabetes melitus por volta dos 30 anos.
- Panencefalite progressiva.

Pré-escolar

- 37% RM
- 7,4% Autista
- 3,3% desordem de comportamento.
-

Congênita assintomáticas (IgM positiva)

- Perda de audição.
- Comprometimento da visão.

SRC

São informações de outro slide sobre SRC, daí algumas informações parecerem repetidas.

- Infecção pode afetar todos os órgãos.
- Pode levar à morte fetal ou a parto prematuro.
- No início da gestação (<12 sem): risco maior, quando mais de 85% dos fetos são afetados.
- Quando a mãe adquire o vírus no final da gestação, ela não tem tempo de produzir anticorpos para proteger o feto e ele também possui altas chances de nascer com a SRC. Nestes casos, a criança é acometida e vai ficar com o vírus em secreções (do TRS e urina) por muito tempo, às vezes mais de um ano.
- Surdez
- Defeitos oculares: catarata, glaucoma, retinopatia e microftalmia.
- Defeitos cardíacos
- Microcefalia
- RM
- Alterações ósseas
- Dano hepático e no baço

Epidemiologia

- **Ocorrência:** mundial
- **Transmissão:** respiratória. Casos sub-clínicos também pode transmitir.
- **Transmissibilidade (moderadamente contagiosa):** 7 dias antes a 5-7 dias após exantema. Crianças com SRC podem eliminar o vírus por 1 ano ou mais.
- **Sazonalidade:** no final do inverno e início da primavera sempre ocorriam epidemias. Após o advento da vacinação, esse perfil mudou.

Diagnóstico

Pode ser fácil em alguns pacientes e muito difícil nos que não apresentam sintomas muito característicos. O diagnóstico é dificultado porque os sintomas brandos são inespecíficos.

- **Diagnóstico clínico:** difícil, pois sintomas são brandos e comuns a outras doenças.
- **Diagnóstico diferencial:**
 - Rubéola pós-neonatal – infecções com exantema: sarampo, exantema súbito, erisipela, citomegalovírus, erupções medicamentosas, enterovírus, escarlatina.
 - SRC: sífilis, toxoplasmose, herpes simples, enterovirose, infecções bacterianas (Ex. Streptococcus agalactiae), citomegalovírus.

➤ **Diagnóstico diferencial baseado nos exantemas:**

- A rubéola e o Parvovirus B19 dão um exantema infeccioso. O Parvovirus também causa aborto, mas não é causa de mal-formações.
- O sarampo também pode apresentar exantema brando como o da rubéola, entretanto, normalmente ele é mais elevado e áspero. O que mais chama atenção é que no sarampo há sintomas de tosse, coriza, visão congestionada e conjuntivite. Na rubéola, os problemas respiratórios são muito mais brandos.
- Os enterovírus como o Echovirus 9 e Coxsackie também causam doenças exantemáticas.
- Os HHV-6 e HHV-7 apresentam prodromo com tosse.

Quanto ao aspecto de acometimento de articulações:

- Dores articular e lombar e complicações hemorrágicas são também causadas pelo vírus da dengue e podem ser confundidas com sintomas de rubéola.
- Existem outras doenças que também promovem dores articulares e que podem ser confundidas com a rubéola, mas não são encontradas na América do Sul.

➤ **Isolamento viral:**

- Não é utilizado rotineiramente.
- Demora de 7-10 dias.
- Pode ser coletado na nasofaringe, urina, líquido e sangue.
- É tido como diagnóstico de certeza e é mais usado para SRC.

➤ **Diagnóstico sorológico:**

- É o mais usado.
- O aparecimento dos acs séricos coincide com o período exantemático.

✓ **Métodos:**

Reação de inibição da hemaglutinação.

ELISA.

Reação de neutralização.

Teste de fixação do complemento.

Imunofluorescência.

Radioimunoensaio e outros.

✓ **Infecção primária:**

IgM específica (encontrada até 10 semanas, confirma infecção recente).

Viragem sorológica: aumento de 4x no título de IgG – primeira amostra na fase aguda e segunda amostra 3-4 semanas depois.

✓ **Reinfecção:**

Não há viremia, mas há aumento significativo de IgG (resposta secundária), sem presença de IgM.

✓ **Infecção congênita:**

Isolamento viral (mais indicado).

IgM também confirma diagnóstico.

IgG, só quando persiste até o segundo semestre, pois no primeiro ainda estão presentes acs maternos.

➤ **Hemograma** pode apresentar leucopenia, ocasionalmente com linfócitos atípicos.

➤ É possível o **diagnóstico intra-uterino**: amniocentese, fetoscopia, biópsia das vilosidades coriônicas e cordocentese (mais usado, menor risco).

➤ Na **SRC**, exames específicos para as diversas mal-formações:

- Exames radiológicos.
- Oftalmológicos.
- Auditivos.
- Exames cardíacos.
- Eletroencefalograma, exame de LCR.
- Exame de função hepática.

Diagnóstico laboratorial

Novamente slides diferentes sobre a mesma coisa.

1. Isolamento do VR de espécimes clínicos

Secreções de nasofaringe, urina, LCR. Não constitui a técnica mais utilizada.

2. Sorologia (Enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA/HI)

Aumento significativo no título de Acs IgG.

Pesquisa de Acs IgM.

Tratamento

- Não há drogas eficazes. Na rubéola pós-natal não é necessário tratamento (auto-limitada).
- Tratamento pode ser sintomático: antitérmicos, analgésicos e antiinflamatórios podem ser usados.
- Nas complicações:
 - Artrite: repouso e aspirina. Evita-se o uso de aspirina porque caso o paciente apresente dengue e não rubéola pode haver hemorragias.
 - Encefalite: tratamento de suporte, manutenção de fluidos e eletrólitos.
 - Trombocitopenia: geralmente auto-limitada, mas pode haver sangramentos.
- Na SRC:
 - Isolamento da criança no hospital. A criança elimina o vírus por pelo menos 1 ano.
 - Acompanhamento da criança, mesmo das assintomáticas.
 - Tratamento de suporte específico de acordo com as várias lesões. Atenção para glaucoma, deficiências respiratórias, anormalidades cardíacas, anemia e trombocitopenia.

Prevenção

- A vacina RA 27/3, com vírus vivo atenuado, licenciada desde 1969, é recomendada a partir de 12 meses de idade (devido a uma possível persistência de acs maternos impedindo a soroconversão no período anterior). Induz conversão de mais de 95% dos susceptíveis.
- Normalmente é aplicada associada à vacina contra sarampo e caxumba (MMR) aos 15 meses. Entretanto, no Brasil a aplicação ocorre aos 12 meses. O sarampo está considerado com possibilidade de ser erradicado e por isso o uso da MMR é recomendado após os 15 meses uma vez que só é possível a criação de uma resposta imunológica adequada contra a doença depois desse período. Antes dos 15 meses, existe a possibilidade de a mãe ter passado Ig contra sarampo para a criança e a ilusão de que ela poderia estar imunizada. Como o sarampo apresenta uma morbi-mortalidade alta, aplicava-se uma vacina só para sarampo aos 9 meses de idade e depois aos 15 meses a MMR era administrada. Recomenda-se uma segunda dose durante a infância, em geral entre os 4 e 6 anos.
- Vacinação em mulheres em idade fértil: não devem engravidar antes de 3 meses depois da aplicação da vacina pois há risco teórico para o feto.
- Para mulheres grávidas não imunizadas: vacinação após o parto, antes de deixar o hospital. As puerperas vacinadas excretam vírus pelo leite, porém isso não é uma contra-indicação para amamentação.
- Profissionais de saúde devem ser imunizados.
- **Efeitos adversos:**
 - Raros em crianças: podem ocorrer exantema, linfadenopatia, febre baixa e sintomas respiratórios (superiores).
 - Em adultos maior ocorrência desses efeitos. Sobretudo artralgia e artrite em mulheres (aproximadamente 25%).
- **Contra-indicações:**
 - Gravidez (apesar de não ter sido identificado malformações).
 - Alterações do sistema imune: imunodeficiência, leucemia, linfoma, malignidades generalizadas, terapia com drogas alquilantes, antimetabólitos, esteróides e radiação. Obs: é utilizada em pacientes com AIDS não severamente deprimidos.
- **Imunização passiva:** uso é muito controverso. Alguns autores indicam o uso da globulina imune para gestantes susceptíveis quando uma única exposição é identificada. Só tem ação se dada até 72 horas após exposição.
- O doente deve evitar contato com susceptíveis até o desaparecimento dos sintomas.
- A criança deve ser afastada da escola por 7 dias.
- A criança com SRC elimina vírus até um ano depois do nascimento.

Notas sobre a rubéola

- Gestante com rubéola aguda na primeira a oitava semana de gestação, têm possibilidade de:
 - 36% dos fetos evoluírem para recém-nascidos vivos normais.
 - 39% dos fetos para aborto ou óbito fetal.
 - 25% poderão sofrer mal-formações fetais severas.
- Infecção materna sub-clínica pode também causar mal-formações congênicas.
- Pessoas vacinadas quando expostas novamente ao vírus da rubéola produzem abs, mas não sintomas clínicos. Pessoas não vacinadas têm possibilidade de se infectar novamente pelo vírus selvagem.
- Reinfecções comumente não apresentam viremia e raramente acarretam risco fetal.
- IgM anti-rubéola pode estar presente por um ano ou mais após a infecção natural, a vacinação e a reinfecção assintomática.
- Algumas crianças não produzem IgM ao nascimento.
- Recém-nascidos devem ser submetidos a testes de IgM e IgG ao nascimento e aos 3 meses de idade em caso de suspeita de SRC. Também urina e lavado de garganta podem ser usados para detecção do vírus pela RT-PCR.
- Crianças com SRC moderada ou severa já são reconhecidas ao nascimento. Mas, SRC leve (ex. envolvimento cardíaco ligeiro ou surdez) pode ser detectada somente meses ou anos após o nascimento, e nem em todas as crianças.

Indicações da vacina MMR**Primeira dose**

- a) para todas as crianças de 12 a 15 meses de idade.
- b) todas as pessoas antes de atingirem a puberdade, principalmente as do sexo feminino.

Segunda dose

- a) em criança de 4-10 anos idade.
- b) após 12 anos (sexo feminino, de 12 a 39 anos de idade) – vacina monovalente (rubéola ou sarampo) ou dupla (associada).

Outra indicação da vacina anti-rubéola: em mulheres no período pós-parto, quando já não imunizadas pela vacina.

Contra-indicações da vacina

- a) Gestação – doença febril severa.
- b) História conhecida de alergia à neomicina (componente da vacina).
- c) Imunodeficiência (câncer, uso prolongado de corticosteróides, radioterapia ou quimioterapia). O indivíduo infectado pelo HIV, não aidético, deve ser vacina contra rubéola.
- d) Mulheres que pretendem engravidar devem evitar a gravidez pelo menos 3 meses após a vacinação.
- e) A vacina não pode ser administrada 2 semanas antes e até 3 meses após o tratamento com imunoglobulinas ou transfusão sanguínea.

Exercícios

Considerando as seguintes informações, quais as condutas possíveis justificando-as:

1. Uma mulher tem intenção de engravidar e relata nunca ter tido rubéola e não ter recebido vacina: Realiza-se inicialmente o teste sorológico (ELISA) para verificar se a paciente já não teve a forma subclínica de rubéola. Deve-se fazer o teste para verificar se a mulher está já não está grávida e a seguir procede-se com a vacinação solicitando que não engravide nos 3 meses subseqüentes.
2. Uma mulher de 20 anos, contando ter recebido vacina para rubéola há 18 anos, faz exames pré-nupciais:
A vacina tem mostrado uma proteção até 16 anos depois de aplicada. Então, é importante fazer a dose de reforço e por isso deve-se fazer o teste sorológico para detectar IgG: se o título de IgG for suficiente, torna-se desnecessário o reforço.
3. Uma gestante, sem história clínica de rubéola anterior, entrou em contato com uma criança que 3 dias depois passou a manifestar sintomas compatíveis com rubéola:
A gestante possui risco de ter sido infectada porque os vírus estão presentes antes e depois do exantema. Nesses três dias anteriores às manifestações da rubéola, a criança pode ter transmitido a doença.
4. Certas viroses podem ter manifestações que incluem um exantema que se assemelha ao apresentado na rubéola, tais como as infecções pelo HHV-6, o parvovirus B19, o coxsackie A9 e mesmo a Dengue.
5. Pessoas infectadas pelo vírus da rubéola excretam altas concentrações de vírus nas secreções nasofaríngeas. Em crianças com síndrome da rubéola congênita há grande quantidade de vírus em secreções corporais por um ano ou mais.
6. A vacina da rubéola induz uma boa e duradoura resposta protetora, mas apresenta contra-indicações importantes (pode ser questão de prova).