

Vacinação contra a Febre amarela durante a gravidez e aborto espontâneo: um estudo de caso-controle

Sérgio de A. Nishioka, F.R. Nunes – Araújo, Waldely P. Pires, Flávia A. Silva e Hógena L. Costa

Centro de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

Medicina Tropical e Saúde Internacional, Volume 3, Nº 1, Pág. 29-33, Janeiro de 1998.

Traduzido do original *Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study*, por Edson Alves de Moura Filho, Médico Sanitarista do Serviço de Fomento e Cooperação Técnica – Datasus/AL, Assessor Supervisor do Programa Nacional de Imunizações/CENEPI/FNS/MS.

Sumário

OBJETIVO Avaliar a possível associação entre a vacina contra a Febre amarela (inadvertidamente) administrada durante período precoce da gravidez e aborto espontâneo.

MÉTODO Um estudo de caso-controle em um hospital, realizado em uma cidade brasileira após uma campanha de vacina contra a Febre amarela que seguiu uma epidemia de dengue. O estudo incluiu 39 mulheres atendidas no hospital universitária com aborto espontâneo (casos) e 74 mulheres grávidas atendidas na clínica pré-natal desse hospital (controles).

RESULTADOS O crude odds ratio (risco relativo estimado) dessa associação foi de 2.49, o qual dropped para 2.29 (95% CI 0.65—8,08) quando ajustado para vários confounders pela regressão múltipla logística. A Dengue e a exposição a inseticida organofosforado borrifado durante a gravidez não foram associados com o aborto espontâneo.

CONCLUSÕES Este estudo, embora pequeno e com pouco poder, fornece algumas evidências de que mulheres vacinadas contra a Febre amarela durante período precoce de gravidez têm um risco aumentado de apresentar aborto espontâneo. Baseado nestes achados uma recomendação sensível deve ser evitar a vacinação contra a Febre amarela de mulheres grávidas ao menos que o risco de adquirir a doença seja maior que o risco da relação vacina-aborto.

Palavras-chaves aborto, estudo de caso controle, dengue, epidemiologia, vacina contra a Febre amarela.

Correspondência Sérgio de Andrade Nishioka, Av. Teresinha 1415, 38405-384 Uberlândia, MG, Brasil, E-mail: Snishioka@he.ufu.br

Introdução

A Febre amarela é uma doença viral transmitida por artrópode ainda importante como causa de morbidade e mortalidade em áreas da África e América do Sul. De acordo com a OMS, 2696 casos de Febre amarela foram notificados em todo o mundo em 1991, principalmente de países africanos (Anonymous, 1993). Na América do Sul, 135 casos foram notificados naquele ano (15 deles do Brasil) com uma taxa de letalidade de 56%

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

(Anonymous 1993). A prevenção da FA pode ser obtida através de uma simples injeção subcutânea de uma vacina de vírus vivo atenuado seguida por um reforço a cada 10 anos (Freestone, 1994).

A vacina 17D, mais comumente utilizada atualmente, é considerada muito segura, porém seu uso na gravidez tem sido evitado pelo fato de ser uma vacina de vírus vivo com potencial teórico teratogênico (Freestone, 1994).

Entretanto, os riscos da vacina contra FA na gravidez tem sido virtualmente ignorado pelos epidemiológicos observatórios. Após uma campanha d vacina, conduzimos um estudo de caso-controle visando uma avaliação do risco de aborto espontâneo, associado com a vacinação inadvertida contra a FA em período precoce de gravidez.

Pacientes e métodos

Esclarecimento

Uma epidemia de febre do dengue ocorreu em Uberlândia, uma cidade com 380.000 habitantes no sudeste do Brasil, com mais que 2800 casos notificados às autoridades de saúde no primeiro trimestre de 1993. O *Aedes aegypti*, o vetor do vírus da dengue, era abundante por toda a cidade e as medidas de controle tomadas pelas autoridades da saúde incluíram a borrifação com fenitrothion, um inseticida organofosforado. Por causa do risco de introdução da Febre amarela na área urbana em Uberlândia, onde as pessoas da região amazônica (de onde vieram todos os casos de febre amarela silvestre no Brasil) chegam diariamente, foi realizada uma campanha de vacinação em massa, no período de 17 a 30 de abril de 1993. A campanha visou a imunização de todas as faixas etárias a partir de um ano de idade e mulheres grávidas.

Tabela 2 – Distribuição dos indicadores selecionados (variáveis categóricas) entre casos e controles.

Variável	Caso		Controle		Odds ratio (95% CI)	Valor-P*
	Sim	Não	Sim	Não		
Facina contra a FA	10	29	9	65	2.49 (0.92-6.78)	0.07
Aborto prévio	8	31	17	57	0.87 (0.34-2.23)	0.77
Fumo	13	26	11	63	2.86 (1.14-7.21)	0.02
Dengue	5	34	3	71	3.48 (0.79-15.42)	0.13**
Escolaridade	20	19	36	38	1.11 (0.51-2.41)	0.79
Exantema	1	38	9	65	0.19 (0.02-1.56)	0.16**
Borrifação	3.3	6	64	10	0.86 (0.29-2.57)	0.79
Hipertensão	8	31	6	68	2.92 (0.94-9.16)	0.07**
Idade	20	19	39	35	0.95 (0.44-2.05)	0.89
Idade gestacional	18	21	46	28	0.52 (0.24-1.14)	0.10
Contraceptivo oral	30	9	40	34	2.83 (1.18-6.79)	0.02

*Teste do qui-quadrado; **Teste exato de Fisher.

O modelo selecionado pela análise de regressão logística incondicional está na Tabela 4. Este modelo foi considerado bom pelos testes de desvio padrão e Hosmer-Lameshow (Valor p 0,125 e 0,127, respectivamente).

Discussão

A vacina contra a Febre amarela tem sido utilizada em centenas de milhões de pessoas nos últimos 50 anos, sem evidência de toxicidade, exceto para raros casos de doença repentina em crianças, adolescente e adultos (Schoub et al. 1990; Drouet et al. 1993). Tem surgido pequena evidência para apoiar o risco teórico de dano fetal quando mulheres grávidas são vacinadas, porém virtualmente nada tem sido feito para avaliar esse risco. Tasai et al (1993) relatou um caso de infecção congênita assintomática pelo vírus da FA diagnosticado por um teste sorológico (Teste Elisa de captura da IgM) entre 41 crianças cujas mães foram vacinadas durante gravidez não reconhecida em Trinidad. A possibilidade de que ocorreu um falso positivo foi levantada (Amstey, 1994), porém considerada improvável pelos pesquisadores que relataram o caso (Tsai & Letson, 1994). Nasidi et al. (1993) relatou um estudo prospectivo de 101 mulheres na Nigéria que foram vacinadas contra a FA durante a gravidez sem terem qualquer efeito deletério aparente em seus recém-nascidos; entretanto, apenas 4% dessas mulheres receberam a vacina durante o primeiro trimestre da gravidez.

Tabela 3 – Análise estratificada da associação da vacina contra FA e aborto espontâneo pelos indicadores selecionados.

Indicador	Odds ratio ajustado*	95% CI
Fumo	2.38	0.88-6.39
Dengue	2.46	0.88-6.83
Escolaridade	2.57	0.94-7.00
Exantema	2.22	0.82-6.03
Borrifação	2.49	0.93-6.67
Hipertensão	2.54	0.81-8.02
Idade	2.70	0.95-7.64
Idade gestacional	1.76	0.63-4.98
Contraceptivo oral	3.35	1.17-9.60

*Mantel-Haenzel odds ratio. Odds ratio bruto 2.49 (95% CI: 0.92-6.78).

Tabela 4 – Odds ratio ajustado de aborto espontâneos pelas variáveis incluídas no modelo final (selecionado por regressão logística incondicional).

Variável	Odds ratio ajustado	95% CI	Valor-p
Vacina contra Febre amarela	2.29	0.65-8.03	0.20
Contraceptivo oral	5.43	1.71-17.21	0.004
Hipertensão	8.34	1.67-41.53	0.01
Idade*			
19-23	0.17	0.04-0.72	0.02
24-29	0.46	0.11-1.87	0.27
>29	0.15	0.03-0.70	0.02
Fumo	7.42	2.12-25.95	0.002
Exantema	0.06	1.01-0.71	0.03
Escolaridade	3.40	0.94-12.30	0.06

*Categoria de Referência: Idade ≤ 19 anos.

Não obstante, as mulheres inconscientes de estarem grávidas poderiam ter sido vacinadas inadvertidamente.

Definição de aborto e determinação da idade gestacional

Apenas os casos de aborto espontâneo, definidos como “qualquer interrupção não deliberada de uma gravidez intrauterina antes de 28 semanas de gestação (a partir do último período menstrual) na qual o feto está morto quando expelido” OMS, 1970; Kline & Stein 1984), foram incluídos no estudo. A idade gestacional no momento da campanha de vacinação foi calculada a partir da data do início do último período menstrual a 24 de abril (meado da campanha).

Casos

Os casos aceitos para o estudo foram mulheres, residentes em Uberlândia, que apresentaram seus períodos menstruais o mais tardar em 2 de abril de 1993, e que apresentaram aborto espontâneo com atendimento no hospital escola da Universidade Federal de Uberlândia, em Uberlândia, de 11 de maio a 2 de julho de 1993.

Controles

Mulheres residentes em Uberlândia atendidas na Clínica Pré-natal do hospital escola de 31 de maio a 15 de setembro de 1993 formaram o grupo controle. Os controles foram alocados posteriormente a suas primeiras visitas ao obstetra e foi normalmente posterior as visitas das mulheres com aborto espontâneo.

Variáveis

Os dados foram coletados por dois entrevistadores de vacinação contra a Febre amarela durante a gravidez, o que foi a variável de maior interesse como fator de risco possível ao aborto espontâneo. A informação foi obtida em outros indicadores possíveis, por exemplo, idade, escolaridade, gravidez prévia, abortos e curetagens, história de hipertensão, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, sífilis, corrimento vaginal, fumo, uso de álcool, drogas ou medicamentos no passado ou durante a gravidez, exposição a raios X, história de febre do dengue ou exantemas, e exposição a borrifação de inseticida.

Análise estatística

As análises univariáveis das variáveis categóricas e contínuas foram realizadas inicialmente. As variáveis contínuas foram inicialmente categorizadas para permitir suas avaliações como fatores de risco pelo uso de tabelas contingenciais. A análise bruta da possível associação entre os casos e controles e variáveis categóricas/categorizadas foi feita através do cálculo dos odds ratios, os quais nos estudos de casos-controles de casos incidentes são riscos relativos estimados (Rodrigues & Kirkwood, 1990), e intervalos de confiança de 95%. Usamos a análise estratificada e o cálculo dos odds ratios de Mantel e Haenszel para avaliar se as variáveis foram confundidas e o teste de razão de probabilidade, realizado pela regressão logística incondicional, para determinar qualquer interação entre a vacinação contra a febre amarela e outras variáveis. A seleção do modelo foi também feita usando a regressão logística, inicialmente incluindo uma variável a cada vez em um modelo onde apenas a FA foi forçada. O modelo final obtido desta maneira foi então comparado a um modelo escolhido pela seleção automatizada gradualmente. Para esta análise, algumas variáveis contínuas foram tratadas como tais, considerando que para outras variáveis silenciosas foram criadas; a escolha foi baseada na avaliação de linearidade pelo plano

lógico. A excelência do ajuste do modelo final foi testada com os testes de dedsvio e Hosmer-Lemeshow (Hosmer & Lemeshows, 1989). O conjunto SAS foi utilizado para realizar a análise estatística.

Resultados

O grupo de estudo incluiu 39 casos e 74 controles. Algumas variáveis, tais como diabetes, uso de álcool, e o uso de dispositivo intrauterino como contraceptivo, considerados inicialmente com possíveis indicadores de aborto, ocorreram muito raramente e foram desta forma excluídos da análise. A distribuição das variáveis selecionadas entre os casos e controles é mostrada na Tabela 1 para variáveis contínuas e na Tabela 2 para as variáveis categóricas e categorizadas. A idade gestacional no momento da campanha de vacinação foi em torno de 10 dias maior nos controles que nos casos (Tabela 1). A análise bruta revelou que várias variáveis foram aparentemente fatores de risco ou de proteção para o aborto (Tabela 2). A análise estratificada da associação entre vacinação contra FA e aborto espontâneo restringiu o número de variáveis a serem estudadas pela regressão logística como confundidor e para serem retestadas para a interação (Tabela 3). O teste de interação não foi significante para qualquer das variáveis estudadas (não mostrado).

Tabela 1 – Distribuição dos indicadores selecionados (variáveis contínuas) entre os casos e os controles.

Indicadores	Casos		Controles		
	Média	ES**	Média	ES**	Valor-p***
Idade (em anos)	23.97	1.04	24.43	0.73	0.72
Escolaridade (em anos)	6.77	0.41	6.33	0.32	0.41
Idade gestacional* (dias)	54.64	3.37	66.12	2.58	0.01

*no momento da campanha de vacinação; ** erro padrão; ***teste t

O presente estudo é, para nosso conhecimento, o primeiro a avaliar a associação entre aborto e vacina contra a febre amarela durante a gravidez usando o modelo de caso-controle e se tornou possível pela realização de uma campanha de vacina durante a qual muitas pessoas foram vacinadas dentro de um curto período de tempo (duas semanas). Esta associação não pode ser convincentemente demonstrada porque, embora o risco relativo estimado tenha sido de 2.29, foi impreciso, com um largo intervalo de confiança de 95%, incluindo 1. Deve ser considerado, entretanto que este é um pequeno estudo para detectar uma associação dessa magnitude: o poder de detectar um odds ratio de 2.29 com este tamanho amostral foi apenas de 2%. Por conseguinte não é possível descartar a hipótese de que a vacina contra a Febre amarela dada durante a gravidez pode ser relacionada a aborto, embora a associação, se existir, parece ser de baixa magnitude.

Possíveis vícios podem ter afetado a validade do resultado obtido neste estudo. Muitas mulheres pensavam em ir ao hospital escola quando abortavam porque era o único hospital na cidade que dispunha de assistência médica gratuita no momento do estudo. Os cuidados pré-natais, foram oferecidos por muitos centros de saúde estaduais e municipais em toda a cidade e o hospital escola prestou assistência pré-natal a uma proporção relativamente pequena de mulheres grávidas. Pode ser aguido então que os casos e controles, embora vistos no mesmo centro médico, não pertenciam a mesma população, o que pode ter levado a vícios na seleção (Wachoder et al. 1992). Não existe razões óbvias que afirme que a exposição de grávidas à vacina contra a Febre amarela deve ser diferente entre dois estudos

de base (Wacholder et al. 1992), porém se os vícios de seleção não aconteceram, não é possível se prever para qual direção o risco relativo estimado foi viciado.

O aborto no Brasil é ilegal exceto para poucas situações tais como estupro. A lei brasileira atualmente não aceita casos confirmados de malformações fetais como uma justificativa válida para aborto terapêutico. Desta forma, o aborto ilegal é comum, e alguns dos casos podem ter sido induzidos farmacologicamente ao invés de aborto espontâneo. Se isto aconteceu, é improvável que estas mulheres sabiam que elas estavam sendo vacinadas durante a gravidez e tornaram-se temerosas de dar à luz a uma criança com malformações, como também as mulheres ignoravam basicamente esta possibilidade teórica. Considerando que isto é correto, não houve classificação indifferencial errônea de resultado que pode ter subestimado o risco relativo de aborto seguindo a vacinação contra a FA durante a gravidez.

A ocorrência de vícios é sempre uma preocupação em estudos de caso-controle, considerando que os casos são geralmente mais prováveis de lembrar-se de exposições anteriores que os controles. A fim de minimizar esses vícios pelos mesmos entrevistadores, os casos e controles devem ser recrutados em um mesmo período, embora isto não tenha sido feito apropriadamente porque as mulheres grávidas buscam os cuidados pré-natais mais posteriormente que as mulheres com aborto. A ocorrência de vícios pode ser considerada como uma explicação improvável para as diferenças entre casos e controles considerando a informação sobre a vacina contra FA, porque a campanha foi realizada dentro de um curto período de tempo e usado injetores, um método que pode ser facilmente lembrado.

Embora o principal interesse do estudo tenha sido a vacina contra a FA, outras variáveis que poderiam confundir sua possível associação com aborto espontâneo foram consideradas. Entre estas variáveis houve um interesse particular na dengue e na inalação de inseticida organofosforado, os quais poderiam estar associados com a vacina contra a febre amarela e o aborto espontâneo. Pouco se tem publicado sobre estas associações. A epidemia da dengue não mudou as taxas de aborto espontâneo, morte fetal ou defeitos em recém-nascidos comparados com um período não epidêmico (Mirovsky et al. 1965). Um estudo feito na China relatou nove casos de mulheres que tiveram febre da dengue em período precoce da gravidez, cuja análise dos líquidos amnióticos revelaram níveis de alfafetoproteínas normais e sem evidência de anormalidade cromossômica (Chong & Lin, 1989). Embora exista alguma evidência de que o aborto pode ser associado com alguns pesticidas (Saxena et al. 1980), isto não tem sido mostrado para organofosforados (Thomas et al. 1992; Willis et al. 1993).

Os confundidores foram ajustados para a análise. Os dados sobre idade, escolaridade, uso de contraceptivo oral e hipertensão prévia, que permaneceram no modelo final foram provavelmente corretos e precisos. A borrifação de inseticida não foi um fator de risco neste estudo, porém isto não deve ser considerado de muita segurança, como a maioria dos indivíduos, ambos os casos e controles, referiram exposição a inseticida, e não existiu quantificação desta exposição. Ter febre da dengue durante a gravidez não foi também mostrado como fator de risco, porém este achado tem sido interpretado cautelosamente, como a informação coletada sobre estas variáveis foi muito imprecisa. Teoricamente, se a infecção com vírus da dengue e/ou exposição a borrifação de inseticida são verdadeiros fatores de risco para aborto espontâneo e não foram detectados como tais neste estudo, isto caracteriza uma situação de classificação errônea de confundidores, que pode viciar a

mensuração da associação vacina contra FA-aborto a sub ou super estimativa (Rothman, 1986).

O achado de que um exantema durante a gravidez é protetor ao risco de apresentar aborto espontâneo é bizarro e difícil de explicar. Considera-se como fator de risco, baseado no conhecimento de que as doenças exantemáticas como a rubéola estão associadas com o aborto espontâneo. O ajuste da história de exantema diminuiu o odds ratio durante a seleção do modelo (dados não mostrados); desta forma, se existiram vícios, estes foram direcionados a associação.

Devem ser tomados cuidados na interpretação dos achados do uso de contraceptivos orais e fumo como sendo fatores de risco independentes ao aborto espontâneo, porque estas variáveis, que não foram de interesse primário a este estudo, foram categorizadas como variáveis dicotômicas (sim ou não), e desta forma mensuradas precisamente. Na literatura, existe controvérsia sobre a associação entre o uso de contraceptivo oral e aborto espontâneo. O uso prolongado de contraceptivo oral tem sido encontrado como tendo um efeito protetor nas mulheres acima de 30 anos de idade em um estudo (Ford & MacCormac, 1995), porém a duração do uso do contraceptivo oral ou uso de contraceptivo oral dentro de um ano antes da gravidez não foram associados com o risco de aborto espontâneo em um outro estudo (Risch et al. 1988). Por outro lado, o início do uso de contraceptivo oral por adolescentes foi julgado como sendo relacionado ao aborto espontâneo na Suíça (Ranstam & Olsson, 1993). O uso de fumo pela mãe tem sido constantemente associado com o risco de aborto espontâneo, e existe um gradiente dose-resposta nesta associação, porém os riscos relativos relatados têm sido muito mais baixo que os 7.42 encontrados neste estudo (Windham et al. 1992; Walsh, 1994).

Este estudo mostrou uma baixa magnitude de associação entre a vacinação contra a Febre amarela durante a gravidez e aborto espontâneo que foi impreciso devido ao tamanho amostral muito pequeno, porém não foi satisfatoriamente explicado pelos possíveis vícios, os quais poderiam ter subestimado a força da associação. Serão necessários estudos futuros para determinar se a vacina contra a FA administrada durante a gravidez é segura ou perigosa.

Os estudos de caso-controle podem ser desenvolvidos aproveitando as ocasiões semelhantes as apresentadas aqui, ou campanhas de vacinação, levando em consideração que deve ter um tamanho amostral adequado para detectar o odds ratios de baixa magnitude, em torno de 2. Para o momento parece sensível sempre que possível se evitar a vacinação contra a febre amarela devido a um possível risco de aborto; porém dar a vacina a mulheres grávidas sob risco claro de adquirir a FA, uma condição muito mais perigosa.

Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS, a todos que se dedicam às ações de imunizações.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)