

# Características clínicas e laboratoriais da meningite asséptica associada à vacina tríplice viral

Rita Lucena,<sup>1</sup> Irenio Gomes,<sup>1</sup> Luciana Nunes,<sup>2</sup> Sérgio Cunha,<sup>3</sup>  
Inês Dourado,<sup>3</sup> Maria da Glória Teixeira,<sup>3</sup> Julieta Goes,<sup>2</sup> Eduardo Cardoso,<sup>2</sup>  
Bernardo Rodrigues,<sup>1</sup> Adriana Cardoso,<sup>2</sup> Maurício L. Barreto<sup>3</sup> e Ailton Melo<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivos.** Descrever os achados epidemiológicos, clínicos e líquóricos dos casos de meningite asséptica associada à vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), ocorridos no Estado da Bahia após campanha de vacinação em massa promovida pelo Ministério da Saúde do Brasil em agosto de 1997, e comparar esses casos aos de meningite asséptica não associada à vacina ocorridos no mesmo ano.

**Métodos.** Entre março e outubro de 1997, foi realizado acompanhamento prospectivo de todos os indivíduos com idade de 1 a 12 anos admitidos no Hospital Couto Maia com diagnóstico clínico e laboratorial de meningite asséptica. A população do estudo foi dividida em dois grupos, representando indivíduos vacinados e não vacinados. Foram coletadas informações demográficas, clínicas e laboratoriais para ambos os grupos.

**Resultados.** No mês de setembro, logo após a campanha de vacinação, 74 casos de meningite asséptica foram atendidos no Hospital Couto Maia, em comparação com a média mensal de 7,5 casos. Verificamos maior frequência de rigidez de nuca e níveis mais altos de celularidade líquórica nas crianças cuja meningite foi associada à vacina. Por outro lado, houve maior número de casos com comprometimento encefálico no grupo de meningites não associadas à vacinação.

**Conclusões.** Embora a meningite pós-vacinal tenha curso mais benigno, seu tratamento continua gerando custos com exames complementares e internações. As campanhas de vacinação em larga escala devem utilizar vacinas contendo cepas menos reatogênicas.

## Palavras-chave

Meningite asséptica, vacina contra sarampo-caxumba-rubéola, vacina MMR.

No Brasil, a vacina tríplice viral contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR) foi usada em larga escala pela primeira

vez no ano de 1992, no Estado de São Paulo (1). Desde então, tem sido utilizada em diferentes estados com estratégias de campanhas similares. Em 1997, concomitantemente ao aumento da ocorrência de casos de sarampo em várias cidades brasileiras, uma campanha de vacinação tríplice viral foi realizada nos estados da Bahia, Rio Grande do Sul, Ceará e Piauí, sendo utilizados três produtos correspondendo a duas diferentes cepas vacinais

para o vírus da caxumba: Urabe AM-9 e Leningrado-Zagreb.

Os vírus atenuados para caxumba utilizados na vacina tríplice viral MMR têm sido implicados na ocorrência de diversas manifestações sistêmicas. Relatos de autores ingleses demonstram incidência estimada de meningite asséptica de até 1 em 3 800 casos vacinados (2). Na associação entre meningite asséptica e uso da vacina para caxumba, tem sido implicada, principal-

<sup>1</sup> Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

<sup>2</sup> Universidade Federal da Bahia, Divisão de Neurologia e Epidemiologia, Salvador, BA, Brasil. Correspondência e pedidos de separatas devem ser enviados a Ailton Melo no seguinte endereço: Avenida Magalhães Neto 735, apto. 802, CEP 41820-020, Pituba, Salvador, BA, Brasil. Fone: +55-71-351-6921; e-mail: asm@ufba.br

<sup>3</sup> Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva.

mente, a cepa Urabe AM-9 (3). Poucos estudos têm relatado complicações relacionadas à cepa Leningrado-Zagreb, utilizada sobretudo em países do Leste Europeu e Ásia (4, 5).

Na Cidade de Salvador, a maior capital do nordeste brasileiro, com aproximadamente 2,2 milhões de habitantes, foi utilizada, na campanha vacinal de agosto de 1997, a cepa para caxumba Urabe AM-9. Nas primeiras 2 semanas da campanha, a cobertura vacinal atingiu cerca de 80%. Aproximadamente 15 dias após o principal dia da vacinação (16 de agosto) por MMR na Bahia, foi registrado um aumento dos casos de meningite asséptica em um hospital da rede pública do Estado, o Hospital Couto Maia, considerado a referência para o atendimento das doenças infecciosas em geral. O aumento dos casos de meningite asséptica associados à vacina tríplice viral MMR foi também registrado em outros estados brasileiros.

Em estudo prévio, havíamos estabelecido uma relação causal entre o uso da vacina e o aumento do número de casos de meningite asséptica. O risco estimado de meningite asséptica na cidade de Salvador foi de 1 por 14 000 doses aplicadas (6). Assim, o objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas e líquóricas dos casos de meningite asséptica associados à vacinação ocorridos na Bahia em 1997, e compará-los aos casos não vacinais ocorridos no mesmo período.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Entre 1 de março e 31 de outubro de 1997, todos os pacientes com idade entre 1 e 12 anos e diagnóstico de meningite asséptica admitidos no Hospital Couto Maia, centro de referência para doenças infecciosas do Estado da Bahia, foram acompanhados prospectivamente por uma equipe de neurologistas durante a internação. Informações clínicas, demográficas e laboratoriais foram obtidas a partir do preenchimento de fichas específicas e, posteriormente, inseridas em uma base de dados (*Access* versão 7.0). Os dados foram analisados mediante a utilização do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Foram considerados casos de meningite asséptica os que apresentavam pleocitose líquórica linfomononuclear (entre 5 e 2 000 células/mm<sup>3</sup>), cultura no líquido e hemocultura negativas para bactérias piogênicas, ausência de isolamento de bactérias mediante coloração pelos métodos de Gram e Ziehl-Neelsen e resultados negativos no líquido com tinta da China, e que tiveram alta hospitalar sem usar antifúngico, tuberculostáticos ou antibióticos. Foram excluídos casos de meningite recorrente, recidivante ou pós-traumática e indivíduos com envolvimento neurológico prévio.

O envolvimento encefálico foi caracterizado pela ocorrência de pelo menos um dos seguintes sintomas: déficit de força muscular, alteração comportamental, movimentos involuntários, crises epiléticas, diminuição do nível de consciência ou incoordenação motora. O síndrome piramidal caracterizou-se por sinais de liberação (hiperreflexia profunda, sinal de Babinski, espasticidade) ou déficit de força muscular na ausência de evidência de lesão de sistema nervoso periférico. O envolvimento cerebelar foi definido pela presença de incoordenação motora (ataxia, dismetria, disdiadocinesia); e os sinais considerados indicativos de síndrome extrapiramidal foram hipertonia plástica ou movimentos involuntários (tremor, coreoatetose, balismo, distonia). A hipertensão intracraniana foi definida pela presença de palidez ou edema de papila e ocorrência de um dos seguintes sintomas: diminuição do nível de consciência, vômitos, cefaléia, ou alteração comportamental.

Com o objetivo de comparar as características clínicas e líquóricas da meningite asséptica, a população foi dividida em dois grupos: no grupo 1 foram incluídos indivíduos que receberam a vacina MMR entre 10 e 35 dias antes do início dos sintomas; no grupo 2, aqueles sem relato de uso da vacina. Foram excluídos do estudo os pacientes nos quais a vacina fora aplicada em um período inferior a 10 dias ou superior a 35 dias antes do início dos sintomas. Os dados referentes à vacinação prévia e história pregressa de sarampo, rubéola ou caxumba foram obtidos retrospectiva-

mente mediante ligação telefônica ou visitas domiciliares após a alta hospitalar.

A análise estatística foi feita utilizando o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e o teste exato de Fisher para a comparação de variáveis dicotômicas, e o teste de Mann-Whitney para comparação de médias. Foram consideradas significativas as associações com  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Durante o período estudado foram admitidas no Hospital Couto Maia 101 crianças com idade entre 1 e 12 anos que preenchiam os critérios descritos para o diagnóstico de meningite asséptica. Destas, 60 (59%) foram alocadas no grupo 1 (meningite associada à vacinação) e 41 (41%), no grupo 2. Todas as crianças permaneceram internadas até o desfecho, de modo que não houve perdas.

Conforme os registros do Hospital Couto Maia, antes da campanha de vacinação, a média de casos de meningite asséptica atendidos no hospital (incluindo residentes de Salvador e de outras cidades do Estado) era de 7,5 por mês. Após a campanha, foram identificados 74 casos somente no mês de setembro.

A tabela 1 demonstra que variáveis como faixa etária, gênero, cefaléia, febre, vômitos e crises epiléticas não diferiram entre os grupos estudados. No entanto, verificamos que, no grupo 1, com história vacinal prévia, houve maior frequência de irritação meníngea e menor número de casos com envolvimento encefálico. Por outro lado, verificamos que a diferença encontrada entre os dois grupos em relação a esta última variável foi decorrente exclusivamente de maior ocorrência de síndrome piramidal nos indivíduos do grupo 2.

A frequência de sinais clínicos sugestivos de envolvimento cerebelar ou extrapiramidal, diminuição do nível de consciência e alteração comportamental foi semelhante nos dois grupos (tabela 2). Em todos os indivíduos do grupo 1, os sinais de envolvimento encefálico regrediram até a alta hospitalar. Aumento de parótida e erupção cutânea não foram identificados em nenhum caso.

**TABELA 1. Variáveis clínicas em crianças com meningite asséptica admitidas no Hospital Couto Maia entre março e outubro de 1997, Salvador (BA), Brasil**

| Variáveis                         | Grupo 1 <sup>a</sup>           | Grupo 2 <sup>b</sup> | P                   |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                   | Média ± desvio-padrão ou N (%) |                      |                     |
| Idade (anos)                      | 6,2 ± 3,0                      | 5,6 ± 3,0            | 0,289 <sup>c</sup>  |
| Sexo masculino                    | 48 (80,0)                      | 34 (82,9)            | 0,711 <sup>d</sup>  |
| Cefaléia                          | 49 (81,7)                      | 29 (70,7)            | 0,198 <sup>d</sup>  |
| Febre                             | 59 (98,3)                      | 37 (90,2)            | 0,066 <sup>e</sup>  |
| Vômito                            | 55 (91,7)                      | 32 (78,0)            | 0,052 <sup>d</sup>  |
| Crise epiléptica                  | 3 (5,0)                        | 6 (14,0)             | 0,095 <sup>e</sup>  |
| Irritação meníngea                | 39 (65,0)                      | 12 (29,3)            | 0,0004 <sup>d</sup> |
| Sinais de envolvimento encefálico | 12 (20,0)                      | 18 (43,9)            | 0,009 <sup>d</sup>  |

<sup>a</sup> Indivíduos que receberam a vacina MMR entre 10 e 35 dias antes do início dos sintomas; n=60.

<sup>b</sup> Indivíduos sem relato de uso da vacina MMR; n=41.

<sup>c</sup> Teste de Mann-Whitney.

<sup>d</sup> Teste do  $\chi^2$ .

<sup>e</sup> Teste exato de Fisher.

**TABELA 2. Envolvimento encefálico em crianças com meningite asséptica admitidas no Hospital Couto Maia entre março e outubro de 1997, Salvador (BA), Brasil**

| Apresentação clínica               | Grupo 1 <sup>a</sup> | Grupo 2 <sup>b</sup> | P <sup>c</sup> |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
|                                    | N (%)                | N (%)                |                |
| Síndrome cerebelar                 | 5 (8,3)              | 4 (9,8)              | 0,805          |
| Síndrome piramidal                 | 1 (1,7)              | 8 (19,5)             | 0,002          |
| Síndrome extrapiramidal            | 0 (0)                | 1 (2,4)              | 0,224          |
| Alteração comportamental           | 0 (0)                | 2 (4,9)              | 0,084          |
| Diminuição do nível de consciência | 4 (6,7)              | 5 (12,2)             | 0,338          |

<sup>a</sup> Indivíduos que receberam a vacina MMR entre 10 e 35 dias antes do início dos sintomas; n=60.

<sup>b</sup> Indivíduos sem relato de uso da vacina MMR; n=41.

<sup>c</sup> Teste exato de Fisher.

**TABELA 3. Variáveis líquóricas em crianças com meningite asséptica admitidas no Hospital Couto Maia entre março e outubro de 1997, Salvador (BA), Brasil**

| Variável                            | Grupo 1 <sup>a</sup>  | Grupo 2 <sup>b</sup> | P <sup>c</sup> |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
|                                     | Média ± desvio-padrão |                      |                |
| Celularidade (cel/mm <sup>3</sup> ) | 496,8 ± 476,2         | 198,4 ± 254,2        | <0,001         |
| Glicorraquia (mg%)                  | 50,1 ± 8,7            | 51,3 ± 4,4           | 0,416          |
| Proteinorraquia (mg%)               | 50,1 ± 35,6           | 44,0 ± 20,8          | 0,283          |

<sup>a</sup> Indivíduos que receberam a vacina MMR entre 10 e 35 dias antes do início dos sintomas; n=60.

<sup>b</sup> Indivíduos sem relato de uso da vacina; n=41.

<sup>c</sup> Teste exato de Mann-Whitney.

Considerando os parâmetros líquóricos, as médias de glicorraquia e proteinorraquia foram semelhantes nos dois grupos, enquanto que a celularidade foi maior nas crianças do grupo 1 (tabela 3).

A história vacinal foi obtida em 93 casos. Nenhuma dessas crianças havia sido imunizada previamente com tríplice viral. História progressiva de ca-

xumba foi referida em três crianças do grupo 2 e em nenhuma do grupo 1. Sarampo e rubéola não foram relatados em nenhum desses três casos.

## DISCUSSÃO

A vacinação em massa é considerada uma abordagem efetiva para controle

de doenças transmissíveis, sendo responsável pela erradicação da varíola em todo o mundo e pelo controle da poliomielite em muitos países. No entanto, reações vacinais adversas, mesmo acontecendo em pequena proporção de vacinados, merecem especial atenção, uma vez que podem comprometer a credibilidade de campanhas até então bem-sucedidas.

Ao contrário da vacina contra a coqueluche, que raramente apresenta reações adversas (7), diversos estudos têm demonstrado que é freqüente a ocorrência de meningites e encefalites após a aplicação da vacina MMR (2, 8). Esses achados referem-se, principalmente, ao uso da cepa Urabe AM-9 (9) para caxumba. Países como Canadá, Austrália, Estados Unidos e Inglaterra fazem uso restrito de vacinas contendo esta cepa devido ao seu maior potencial de reatogenicidade quando comparada à cepa Jeryl-Lynn (10). Estudos demonstram que a incidência de meningite relacionada à utilização da cepa Urabe AM-9 varia de 1 caso por 3 800 doses a 1 por 64 000 doses (11), e que esta variabilidade é, provavelmente, decorrente dos diferentes critérios usados para a definição de casos e da fonte de notificação utilizada para identificá-los.

O aumento da incidência relativa de convulsão febril 6 a 11 dias após o uso de MMR tem sido referido por alguns autores (12). No presente estudo, ao excluirmos os indivíduos que fizeram uso da vacina em um período inferior a 10 dias antes do início dos sintomas, excluimos, conseqüentemente, aqueles que poderiam ter apresentado convulsão febril e reação líquórica pósictal.

Em um estudo prévio, ao contrário do que foi verificado nos Estados Unidos (13), não constatamos padrão sazonal na distribuição das meningites assépticas na Bahia (14), e isso permitiu a identificação precoce da epidemia de meningite asséptica associada à vacina. O quadro clínico de nossos pacientes com meningite asséptica pós-vacinal caracterizou-se por maior freqüência de irritação meníngea e pequeno envolvimento encefálico. Essa informação demonstra que a meningite pós-vacinal tem curso mais benigno, havendo menor potencial para produzir lesão

encefálica quando comparada com as meningites assépticas não vacinais. Isso é compreensível se considerarmos que o vírus vacinal é parcialmente atenuado e perde, durante o preparo da vacina, parte do seu poder reatogênico.

O predomínio no sexo masculino ocorreu em ambos os grupos estudados. Este dado é amplamente reproduzido na literatura em estudos sobre meningites assépticas em geral (15). Não podemos afirmar se, em nossa ca-

suística, tal dado reflete a distribuição por gênero na população geral.

Apesar da benignidade dos casos, situações como crises epilépticas e alterações comportamentais em geral fazem parte de um amplo diagnóstico diferencial de encefalopatias, gerando custos com exames complementares e internações. O conhecimento dos efeitos adversos da vacina contra o sarampo, rubéola e caxumba permite prever um aumento dos casos de me-

ningite asséptica após campanhas vacinais e, conseqüentemente, melhor estruturação do sistema de saúde para atender à nova demanda. Por outro lado, é fundamental o aperfeiçoamento dos sistemas de monitoramento de eventos adversos decorrentes do uso das vacinas e a utilização, durante campanhas em larga escala, de vacinas contendo cepas menos reatogênicas.

## REFERÊNCIAS

1. Massad E, Azevedo-Neto RS, Burattini MN, Zanetta DMT, Coutinho FAB, Yang HM, et al. Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol* 1995;24(4):842-850.
2. Colville A, Pugh S. Mumps meningitis and measles, mumps and rubella vaccine. *Lancet* 1992;340(8822):786.
3. Peltola H. Mumps vaccination and meningitis. *Lancet* 1993;341(8851):994-995.
4. Bhargava I, Chhapparwal BC, Phadke MA, Irani SF, Chhapparwal D, Dhorje S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of indigenously produced MMR vaccine. *Indian Pediatr* 1995;32(9):983-988.
5. Cunha SS, Rodrigues LC, Barreto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine* 2002; 20(7-8):1106-1112.
6. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a Urabe-containing measles, mumps and rubella vaccine. *Am J Epidemiol* 2000;151(5):524-530.
7. Wentz KR, Markuse EK. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and serious neurologic illness: an update review of the epidemiologic evidence. *Pediatrics* 1991;87(3):287-297.
8. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Chen R, Glasser J, et al. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one- to two-year-old children: an analysis of the vaccine safety datalink (VSD) project. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(5):500-503.
9. Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(3):209-213.
10. Fuginaga T, Motegi Y, Tamura H, Takayoshi K. A prefecture-wide survey of mumps meningitis associated with measles, mumps and rubella vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(3): 204-209.
11. Rebiere I, Galy-Eyraud C. Estimation of the risk of aseptic meningitis associated with mumps vaccination, France, 1991-1993. *Int J Epidemiol* 1995;24(6):1223-1227.
12. Farrington CP, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reactions to vaccines: a comparative evaluation. *Am J Epidemiol* 1996;143(11):1165-1173.
13. Spanos A, Harrel FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989;262(19):2700-2707.
14. Lucena R, Gomes I, Melo A. Variáveis clínicas e laboratoriais para o diagnóstico diferencial entre meningites asséptica e piogênica em crianças. *Arq Neuropsiquiatr (Brazil)* 1997;55(3B):588-593.
15. Dalton M, Newton RW. Aseptic meningitis. *Dev Med Child Neurol (England)* 1991;33(5): 446-458.

Manuscrito recebido em 17 de outubro de 2001. Aceito em versão revisada em 5 de agosto de 2002.

## ABSTRACT

### Clinical and laboratory features of aseptic meningitis associated with measles-mumps-rubella vaccine

**Objective.** To describe epidemiological, clinical, and cerebrospinal fluid (CSF) findings in cases of aseptic meningitis associated with measles-mumps-rubella vaccination following a mass immunization campaign in the Brazilian state of Bahia in August 1997 promoted by the country's Ministry of Health, and to compare these cases to the cases of aseptic meningitis not associated with the vaccine that occurred in the same year.

**Methods.** Between March 1997 and October 1997, all individuals between 1 and 12 years of age admitted to the Couto Maia Hospital (the Bahia reference hospital for infectious illnesses) with a clinical and laboratory diagnosis of aseptic meningitis were prospectively followed. The study population was divided into two groups: one with individuals who had received the vaccine, and one with individuals who had not received the vaccine. Demographic, clinical, and laboratory information was collected on both groups.

**Results.** In September, following the vaccination campaign, 74 cases of aseptic meningitis were registered at the Couto Maia Hospital, versus the monthly average of 7.5 cases. We observed a greater frequency of nuchal rigidity and increased CSF cellularity among children whose meningitis was associated with the vaccine. However, encephalitic involvement was more frequent in the group of children with non-vaccinal meningitis.

**Conclusions.** Although the course of post-vaccinal meningitis is more benign than that of other forms of the disease, its treatment generates costs related to ancillary exams and hospitalizations. Mass vaccination campaigns should employ less reactogenic vaccine strains.