

**ROSA CASTALIA FRANÇA RIBEIRO SOARES**

**Seguimento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra  
rubéola no Brasil em 2001 e 2002**

Dissertação apresentada à Escola Nacional  
de Saúde Pública – ENSP/FIOCRUZ,  
como requisito parcial para a obtenção do  
título de Mestre em Saúde Pública.

**Orientadores:**

**Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho**

**Profa. Dra. Marilda Mendonça Siqueira**

**Brasília – DF**

**28 de abril de 2005**

- *A todas as mulheres que um dia viveram a dolorosa experiência de ter um filho portador de um defeito congênito evitável pela vacinação; Mães cuja dor motivou a ciência e os serviços na busca de avanços que propiciem às próximas gerações o direito à vida e à saúde integral.*
- *A meu pai, pelo exemplo de profissionalismo, espírito público e ética com que abraçou as causas públicas nas quais atuou e ainda atua; pela sabedoria, pelo apoio e estímulo incessantes e incondicionais.*
- *A João Felipe e Laila, razão maior da minha vida e essência dos meus sonhos, pelo amor e pela compreensão com a minha ausência;*
- *A meu esposo e minha mãe pelo suporte diário oferecido, pelos cuidados indispensáveis e carinho.*

## **Agradecimentos**

A Deus, que permite que os sonhos se transformem em realidade;

A todas as anônimas mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola que fizeram parte deste estudo. Sem elas não seria possível ampliar este conhecimento e as possibilidades de evitar tantas outras mortes e defeitos congênitos;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho, sinônimo de competência, paciência, compreensão, humanidade, enfim, um mestre na acepção plena da palavra.

À querida Prof<sup>ª</sup> Dra. Marilda Siqueira, co-orientadora, mestra e amiga. Sem a sua expertise, os resultados não seriam possíveis. Sem o seu apoio pessoal dificilmente chegaríamos aqui.

Ao Dr. Jarbas Barbosa da Silva Júnior, pelo apoio fundamental e confiança que viabilizaram a tarefa, pela competência e profissionalismo que se constituem em um marco na saúde pública do Brasil;

De modo muito especial, a Danielle Bandeira. Profissional, cuja competente atuação foi indispensável. Amiga, cuja generosidade e disponibilidade tornou menos árdua a tarefa.

Cristiana Toscano: Pela orientação técnico-científica, pela capacidade de resposta aos meus questionamentos e, sobretudo pelo carinho e apoio irrestrito.

Aos colegas das Secretarias de Saúde dos Estados constantes neste trabalho, pela coleta de dados, pelo cumprimento das rotinas preconizadas e obtenção dos resultados relatados neste estudo. Em especial a Regina Coeli Magalhães (MG), Jane Torgano (RJ) e Fátima Fagundes (PE).

Pela cessão dos dados e companheirismo: Helena Keiko Sato, Glória Regina Sá, Rosane Magalhães Will, Tânia Cristina, Clécia Vecchi Menezes, Renate Morbieck, Marilinda Assunta.

Aos colegas, companheiros e profissionais cuja orientação técnica, apoio e carinho tornaram possível este momento: Katherine Yin, Rebbeca Prevots, Carlos Castillo – Solórzano e José Evoide de Moura Júnior.

Aos Drs. Carlos Dias Ribeiro e Waldir Ribeiro Dias pelo exemplo no exercício da medicina de forma competente e humanitária;

Aos colegas da Coordenação do Programa Nacional de Imunizações, em especial à Dra. Maria de Lourdes de Sousa Maia pela oportunidade de trabalhar este tema; a Marília Ferraro, Sandra Petrus, e a todos os demais. A todas as pessoas carinhosas que em algum momento da trajetória se interessaram pelo trabalho e com um gesto, uma palavra, me apoiaram.

Ao Dr. Expedito Luna, pelo valioso apoio.

Ao Dr. Eduardo Castilla e Dr. Cláudio Silveira pela colaboração na construção dos protocolos de acompanhamento das grávidas vacinadas e seus recém-nascidos.

*“As pessoas não escolhem os sonhos que têm, são, pois, os sonhos que escolhem as pessoas”.*

**José Saramago**

## Resumo

Considerando a carga e gravidade da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), uma campanha nacional de vacinação de mulheres com idade entre 12 e 39 anos foi realizada no Brasil em 2001-2002 com a meta de imunizar mais de 30 milhões de mulheres. A possibilidade de vacinar mulheres grávidas motivou a iniciativa de acompanhar gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) contra rubéola. Os objetivos do estudo foram descrever o estado imunológico das mulheres, detectar infecção congênita pelo vírus vacinal (ICR) e estimar o risco de SRC e ICR associado ao vírus vacinal. Realizou-se um estudo prospectivo não controlado no qual as taxas de SRC e ICR vacinais foram comparadas a dados históricos. O estudo foi conduzido em 7 Estados: Rio de Janeiro, São Paulo, Pernambuco, Minas Gerais, Bahia, Rio Grande do Sul e Goiás. Métodos laboratoriais incluíram teste sorológico rubéola-específico para IgM e IgG, PCR para detecção viral e seqüenciamento genômico para diferenciação viral. Uma GVI suscetível foi definida como aquela testada para rubéola até 30 dias após a vacinação e apresentou IgM positivo e IgG negativo. SRC associada à vacinação foi definida pela presença dos critérios da Organização Mundial da Saúde para a SRC em recém-nascidos de GVI suscetível, apresentando IgG+ e com vírus vacinal identificado. De um total de 16.435.776 mulheres vacinadas, 20.395 estavam grávidas no momento da vacinação. Destas, 2.330 (11,4%) foram consideradas suscetíveis à rubéola. No acompanhamento de 1.797 recém-nascidos foram identificados 63 (3,5%) IgM positivos configurando ICR. Os resultados das 2230 gestações em 5 Estados incluíram 80 (3,4%) abortos e 11 (0,5%) natimortos. Dados clínicos de 47 dos 63 casos de IRC mostraram 5 recém-nascidos com baixo peso, 4 prematuros, 1 comunicação inter-atrial e 1 sopro cardíaco aos 35 dias de vida, os quais não são compatíveis com SRC. A taxa de ICR foi de 3,5% e nenhum caso de SRC foi detectado. Nossos dados reforçam as recomendações de (1) manter a contra-indicação de vacinação na gravidez e (2) não interromper a gravidez em caso de vacinação inadvertida.

**Palavras-chave: rubéola, imunização, gestantes e Imunoglobulina M.**

## **Abstract**

Considering the burden and severity of Congenital Rubella Syndrome (CRS), a countrywide vaccination campaign was conducted in Brazil in 2001 and 2002 with the goal of immunizing over 30 million women aged 12 to 39 years. The possibility of vaccinating women unaware of their pregnancy prompted an initiative to identify and follow-up pregnant women inadvertently vaccinated (PWIV) against rubella. The objectives of this study were: to describe the immunological status of these women and ascertain vaccine virus infection in neonates born to women susceptible to rubella infection at the time of vaccination, and to estimate the risk of Congenital Rubella Infection (CRI) and CRS in neonates associated with the vaccine virus. This was a prospective uncontrolled study, in which rates of CRI and CRS due to the vaccine were compared with data from historic control group. The study was conducted in seven states of the country: Rio de Janeiro, São Paulo, Pernambuco, Minas Gerais, Bahia, Rio Grande do Sul, and Goiás. Laboratory methods included serum enzyme immune assay (EIA) for rubella IgM and IgG detection, PCR for viral detection and genomic sequencing for viral differentiation. A susceptible PWIV was defined as one tested for rubella within 30 days after vaccination and presented positive IgM and negative IgG. CRI associated with vaccination was defined as a newborn to a susceptible PWIV presenting with positive rubella IgM and having the vaccine virus identified but without CRS syndrome. CRS associated with vaccination was defined as a newborn to a susceptible PWIV who fulfilled the WHO criteria for CRS syndrome, presenting with positive rubella IgM and having the vaccine virus identified. From a total of 16,435,776 women, 20,395 were pregnant at the time of vaccination. Among these, 2,330 (11.4%) were considered susceptible at vaccination. The follow-up of 1,797 (77.1%) newborns disclosed 63 (3.5%) IgM positive, which was considered vaccine-associated CRI. Outcomes of 2,230 pregnancies in 5 states include 80 abortions (3.4%), and 11 stillborns (0.5%). Clinical data from 47 of the 63 CRI cases (75%) disclosed: 5 low birth weight, 4 preterm, 1 inter-atrium communication, and 1 cardiac murmur at 35 days of life, which are not compatible with CRS definitions. The rate of CRI was 3.5% and no CRS cases were detected. Our data support the recommendation (1) that pregnancy should remain a contraindication to vaccination and precautions should be taken to avoid vaccination within 28 days of vaccination; and (2) that in case vaccination occurs within 28 days of pregnancy, interruption of pregnancy should not be conducted.

**Keywords: rubella, immunization, pregnancy, Immunoglobulin M**

## Sumário

Dedicatória .....	1
Agradecimentos .....	2
Epígrafe .....	4
Resumo .....	5
Abstract .....	6
Lista de Abreviaturas .....	8
1. Introdução .....	10
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita .....	10
1.2 Epidemiologia e medidas de controle – Histórico da Campanha de Vacinação no Brasil .....	11
1.3 Vacina contra rubéola .....	17
1.3.1 Desenvolvimento e Composição .....	17
1.3.2 Imunogenicidade e Eficácia.....	17
1.3.3 Segurança da Vacina .....	18
2. Objetivos .....	23
3. Métodos .....	24
3.1 Métodos Laboratoriais .....	30
3.2 Análise de Dados.....	30
4. Resultados ....	31
5. Discussão .....	39
5.1 Conclusões e recomendações .....	45
6. Referências Bibliográficas .	46
7. Anexos .....	50

## **Lista de Abreviaturas**

1. SRC – Síndrome da Rubéola Congênita
2. ICR - Infecção Congênita da Rubéola
3. RN - Recém-nascidos
4. GVI – Grávida Vacinada Inadvertidamente
5. PCA – Persistência do canal arterial
6. OMS – Organização Mundial da Saúde
7. OPAS – Organização Pan Americana da Saúde
8. COVER - Coordenação de Vigilância Epidemiológica de Doenças Respiratórias
9. CGVEP – Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica
10. CGPNI – Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
11. PNI - Programa Nacional de Imunizações
12. CTAI - Comitê Técnico Assessor em Imunizações
13. CENEPI - Centro Nacional de Epidemiologia
14. MS - Ministério da Saúde
15. IgM – Imunoglobulina M
16. IgG – Imunoglobulina G
17. TAG - Technical Advisory Group
18. ACIP - Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunizações
19. CONASS - Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde
20. CONASEMS - Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
21. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
22. SBMT – Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
23. ECLAMC- Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas
24. CFM – Conselho Federal de Medicina
25. CRM – Conselho Regional de Medicina
26. LACEN - Laboratórios Centrais
27. ELISA – Ensaio Imunoenzimático
28. PCR – Reação em cadeia da Polimerase
29. IOC – Instituto Oswaldo Cruz
30. FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
31. IAL - Instituto Adolfo Lutz
32. CIA - Comunicação Inter-atrial

### 33. SSNF – Secreções Nasofaríngeas

## 1. Introdução

### 1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita

A Rubéola é uma doença exantemática, viral, aguda, caracterizada por exantema máculo-papular difuso que se inicia na face e expande-se por todo o corpo nas primeiras 24 horas, febre de baixa intensidade e linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical posterior. Ainda que o diagnóstico diferencial com outras viroses tais como enteroviroses, adenoviroses, infecções por parvovírus e outros vírus respiratórios seja necessário, nos casos típicos de rubéola o quadro acima descrito surge após um período de incubação que varia entre 14 e 21 dias. Entretanto, admite-se que entre 25% a 50% das infecções pelo vírus da rubéola sejam assintomáticas ou inaparentes<sup>1</sup>

O agente etiológico, vírus pertencente ao gênero Rubivírus, família *Togaviridae*, é transmitido através das secreções nasofaríngeas de pessoas infectadas. Apresenta apenas um tipo antigênico, é relativamente instável e pode ser rapidamente inativado por agentes químicos, baixo pH e radiação ultravioleta<sup>2</sup>.

A suscetibilidade é geral, e, em que pese o maior acometimento de crianças, a grande importância clínica e epidemiológica da doença está relacionada ao risco de infecção em gestantes e ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) e suas complicações, sendo as principais: abortos espontâneos, retardo de crescimento intra-uterino, natimortalidade, surdez neurossensorial, geralmente bilateral e que se constitui em uma das mais frequentes manifestações da SRC, lesões oculares tais como catarata, microftalmia, glaucoma, retinopatia e cegueira, além das cardiopatias congênitas. Neste último grupo, destacam-se a Persistência do canal arterial (PCA), estenose da válvula ou da artéria pulmonar, estenose ou coarctação da aorta, hipoplasia da artéria pulmonar, comunicação interventricular e auricular e tetralogia de Fallot. Outras importantes manifestações da SRC estão relacionadas a alterações neurológicas. De 10% a 20% das crianças com rubéola congênita apresentam meningoencefalite, sendo comum também a ocorrência de letargia, irritabilidade, convulsões e mais grave, atraso no desenvolvimento global. Alterações transitórias como miocardite, hepatite, púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica, nefrite, pneumonite intersticial e radiolucência óssea também podem estar presentes em um quadro de rubéola congênita.<sup>3,4</sup>

Até 1941, a rubéola, descrita desde 1814 na literatura médica alemã, não despertava grande interesse da comunidade médica por ser considerada uma doença de evolução benigna. Neste ano, ocorre uma importante mudança deste conceito quando o oftalmologista australiano Norman McAlister Gregg, em sua publicação “Congenital Catarat Following German Measles in the Mother” descreve os efeitos teratogênicos do vírus associando-o a um súbito aumento da catarata congênita em crianças nascidas de mães que tiveram a rubéola no início da gravidez, durante uma epidemia ocorrida um ano antes. Entretanto, só na década de 1960, o isolamento e cultivo do vírus em 1962 por Parkman e Weller, permitiu o conhecimento da história natural, viremia, excreção viral, aspectos clínicos e resposta imunológica deste vírus. Nesta mesma década, através da pandemia que se iniciou na Europa em 1962 e atingiu os Estados Unidos em 1964 deu-se também o reconhecimento de todos os feitos teratogênicos do vírus no feto humano. Foi então possível verificar-se a magnitude da sua teratogenicidade quando acometia a gestante no primeiro trimestre de gravidez tornando-se evidente a necessidade de medidas profiláticas.<sup>1</sup>

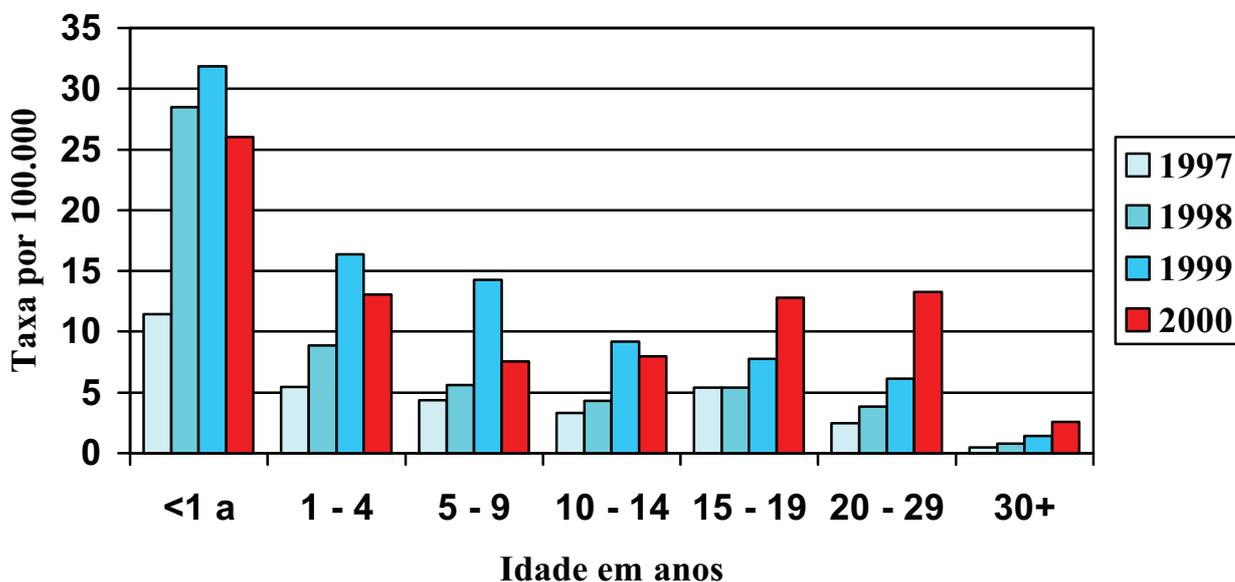
A rubéola é uma doença de distribuição universal e o seu comportamento endêmico-epidêmico da rubéola varia de um local para outro. Nos países em desenvolvimento e densamente povoados que não adotam estratégia de vacinação sistemática, a infecção é comum na infância, na faixa etária de cinco a nove anos de idade, e a taxa de soronegatividade nos adultos jovens é baixa.<sup>1</sup> Ainda que a rubéola materna seja agora rara em países desenvolvidos que usam a vacina em seus programas de vacinação<sup>2</sup>. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que mais de 100.000 crianças no mundo nascem com Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) a cada ano, destes, 20.000 só na Região das Américas, mesmo que não ocorram grandes epidemias<sup>5</sup>. Na Região das Américas, a recomendação da Organização Panamericana da Saúde é de incorporar a vacina dupla-viral (sarampo e rubéola) ou tríplice-viral (sarampo, rubéola e caxumba) nos esquemas de vacinação infantil, e reduzir o número de mulheres em idade fértil suscetíveis a rubéola<sup>6</sup>.

## **1.2 Epidemiologia e medidas de controle - Histórico da Campanha de Vacinação no Brasil**

No Brasil, em época anterior ao advento da vacina, a idade média de infecção era seis anos. Mais recentemente, dados do Ministério da Saúde, mostram que no período de

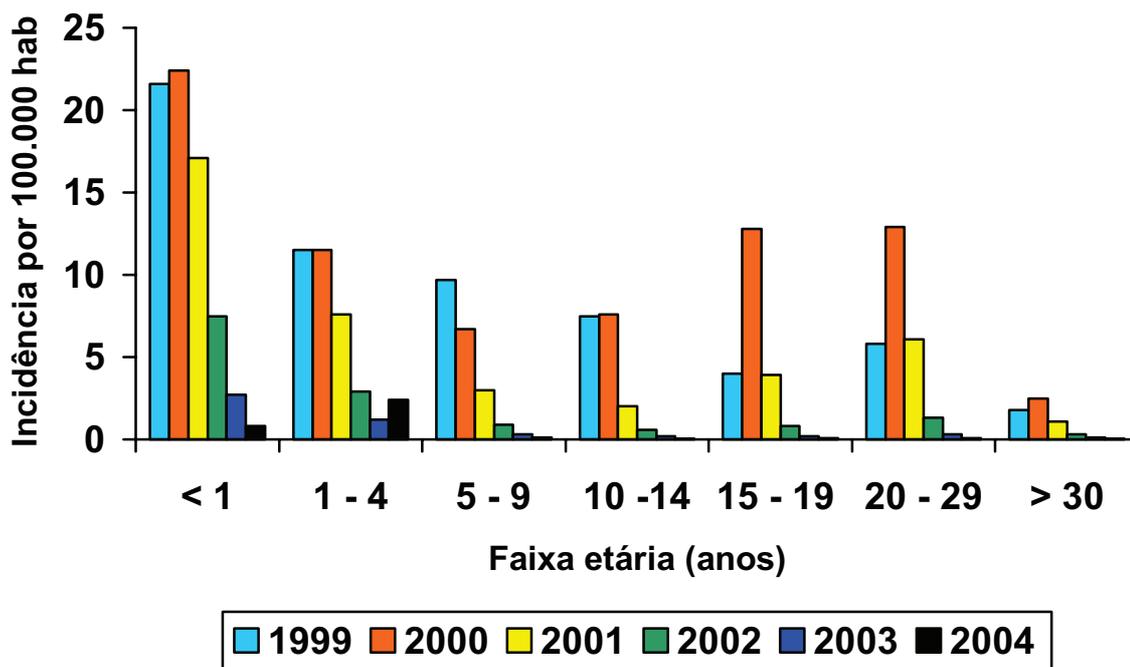
1997 a 2000, ocorreu uma mudança na incidência de rubéola por faixa etária. Até 1999, excetuando-se os menores de 1 ano de idade, a maior taxa de incidência foi entre crianças de 1 a 9 anos de idade (15 /100.000 habitantes) (Figura 1). Nos anos de 1999 e 2000, a incidência de rubéola na faixa etária de 15 a 29 anos de idade aumentou consideravelmente, passando de 7 para 13 /100.000 habitantes (Figura 2). Assim, ao acometer principalmente indivíduos em idade fértil, o resultado destes surtos foi uma alta incidência de SRC, em parte, graças à melhor atuação da vigilância epidemiológica da doença neste mesmo período. A distribuição dos casos confirmados de rubéola por sexo e ano no Brasil no período de 2001 a 2004 (Figura 3) mostra que neste período a detecção de casos no grupo masculino teve decréscimo de 44,6 / 100.000 para 38,8 / 100.000, enquanto que no grupo feminino houve aumento de 55,4/ 100.000 para 61,1 /100.000. No entanto, levando-se em conta a significativa ocorrência de casos assintomáticos ou oligossintomáticos não se pode afirmar que o grupo masculino adoece menos ou está mais protegido. O risco para infecção por rubéola em gestantes pode ser avaliado em inquéritos sorológicos realizados em populações de mulheres em idade fértil. Rey et al<sup>7</sup>. realizaram em 1997 em Fortaleza-CE um estudo de soroprevalência na população de 2 a 39 anos incluindo gestantes e puérperas. Os resultados apontam para um percentual de 39% de suscetibilidade na faixa etária de 15 a 19 anos. Em 1999, Fonseca et al<sup>8</sup> realizaram avaliação de estado imune de 2.243 mulheres em idade reprodutiva em relação à rubéola residentes na área urbana de Natal – RN. Deste total de mulheres 52,1% eram gestantes e 47,9% não-gestantes. Do total das pacientes analisadas, gestantes e não gestantes, 1632 eram imunes e 611 suscetíveis ao vírus da rubéola, revelando a existência de um potencial significativo de ocorrência de SRC. Antes destes 2 estudos, em 1982, Moreira et al<sup>9</sup>, pesquisaram em Salvador-Ba o nível sorológico em população de gestantes e encontraram 25,5% de suscetibilidade. Entre 1997 e 2001 foram notificados 876 casos suspeitos de Síndrome da Rubéola Congênita e 132 casos foram confirmados no mesmo período. O número de casos confirmados de Síndrome da Rubéola Congênita aumentou de 38 em 1999 para 78 em 2000. Considerando-se ainda as limitações da vigilância da SRC e a possibilidade de subnotificação da doença, estes números provavelmente representam uma pequena parcela da sua real incidência. (Figura 4). A figura 5 mostra a redução importante de casos confirmados de entre os anos de 2000 a 2004 revelando o impacto das campanhas de vacinação massivas para mulheres em idade fértil realizadas em 2001 e 2002 ou esgotamento de suscetíveis após epidemias como por exemplo, a ocorrida no estado São Paulo em 2000 e 2001.

**Figura 1: Taxa de incidência da rubéola por faixa etária por ano, Brasil, 1997 – 2000.**



Fonte: COVER/CGVEP/CENEPI/MS

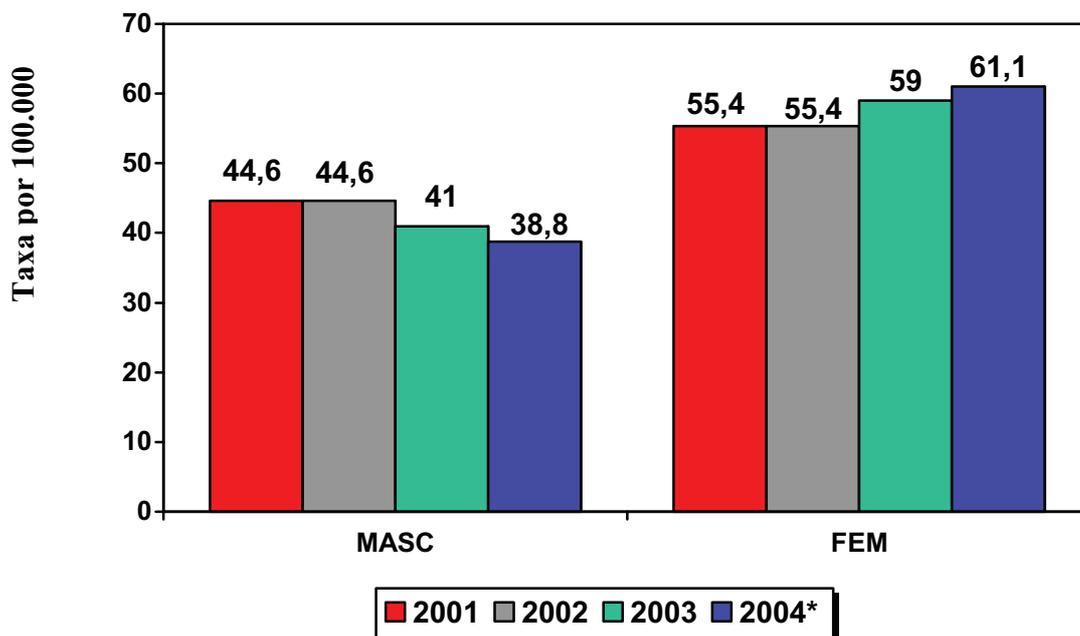
**Figura 2: Taxa de Incidência de Rubéola por Faixa Etária e Ano, Brasil, 1999 - 2004\***



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS/ Brasil

\*Dados Preliminares

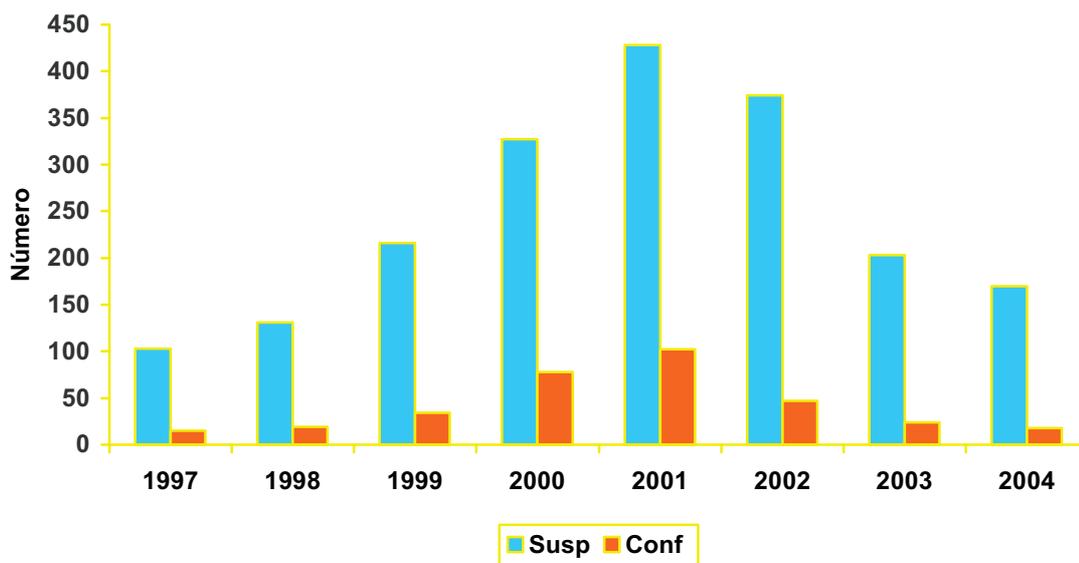
**Figura 3: Taxa de Incidência de Rubéola por Sexo e Ano, Brasil, 2001 – 2004\***



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS/ Brasil

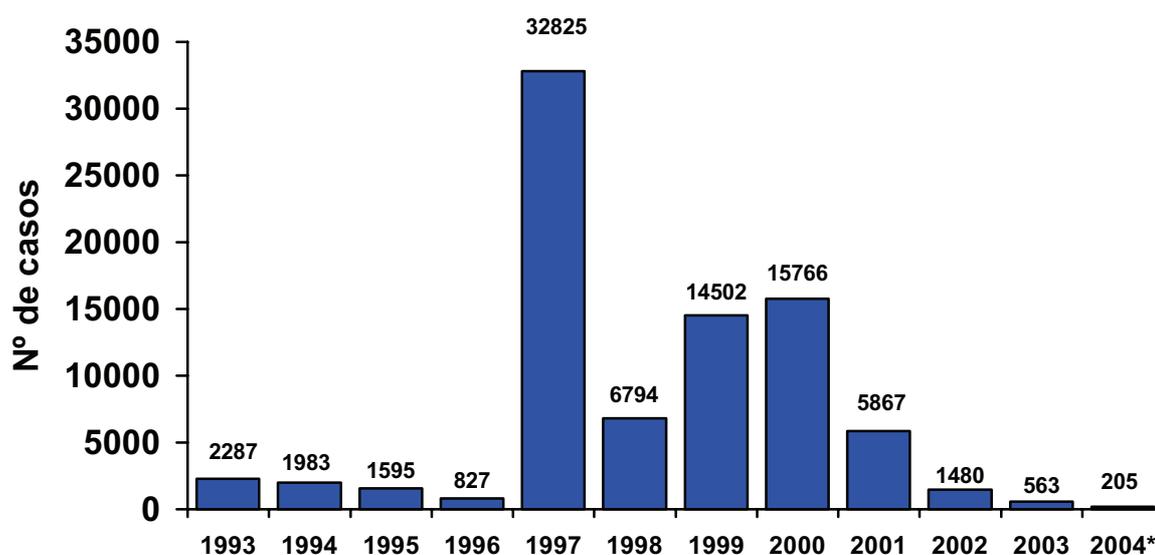
\*Dados Preliminares

**Figura 4: Número de Casos suspeitos e confirmados de Síndrome da Rubéola Congênita por Ano, Brasil, 1997-2004**



Fonte: COVER/CGVEP/CENEPI/MS

**Figura 5: Casos Confirmados de Rubéola, Brasil, 1993-2004\***



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS/ Brasil

\*Dados Preliminares

Na América Latina, a vacinação em programas de saúde pública iniciou-se na década de 1990. No Brasil a implantação gradativa nos estados teve início em 1992 com campanhas de vacinação em massa contra rubéola, sarampo e caxumba (Tríplice Viral) em crianças de 1 a 11 anos de idade precedendo a incorporação da vacina no esquema de rotina no segundo ano de vida. Atualmente, adota-se no Brasil a vacinação de crianças de 12 meses com a vacina Tríplice Viral (sarampo, rubéola e caxumba), com reforço aos 4-6 anos. Com a ocorrência de surtos nos anos 1999/2000, atingindo adultos jovens com um conseqüente aumento na incidência da Síndrome da Rubéola Congênita foi necessária uma reavaliação das estratégias de vacinação contra rubéola. Considerando que a coorte de adultos jovens em idade reprodutiva não havia sido alvo de ações de imunização contra rubéola, e que escapara à infecção natural, constituía-se um contingente de suscetíveis capaz de manter a circulação viral e, mais importante, gerar casos de SRC. Desta forma, o Ministério da Saúde adotou a estratégia de campanha de vacinação para mulheres em idade fértil nos anos de 2001 e 2002, com o objetivo de controlar a Síndrome da Rubéola Congênita. A vacina utilizada foi a dupla viral (sarampo e rubéola), cepas *Edmonston-Zagreb* e *RA 27/3*<sup>10</sup>.

A campanha, realizada em duas etapas (2001 e 2002), teve como meta a vacinação de 30.317.939 mulheres na faixa etária de 12 a 39 anos. Foram vacinadas 29.006.806

mulheres, obtendo-se cobertura vacinal de 95,68% da meta planejada. Quatro Estados não atingiram a cobertura preconizada (Quadro 1).

Quadro 1. VACINAÇÃO CONTRA RUBÉOLA

BRASIL 2001 / 2002					
UF	ANO DE REALIZAÇÃO DA CAMPANHA	FAIXA ETÁRIA	POPULAÇÃO 100% 12 a 39 anos	DOSES APLICADAS	
				TOTAL DOSES	%
RO	2001	12 a 39	320.032	305.262	95,38
AC	2001	12 a 39	127.590	140.230	109,91
AM	2001	12 a 29	472.381	492.369	104,23
RR	2002	12 a 39	80.310	79.903	99,49
PA	2002	12 a 39	1.511.515	1.614.719	106,83
AP	2002	12 a 39	123.875	123.943	100,05
TO	2002	12 a 39	279.935	276.235	98,68
<b>NORTE</b>		-	<b>2.915.638</b>	<b>3.032.661</b>	<b>104,01</b>
MA	2001	12 a 29	942.950	929.836	98,61
PI	2002	12 a 39	685.075	683.208	99,73
CE	2002	12 a 39	1.789.942	1.672.453	93,44
RN	2000	12 a 39	754.187	605.915	80,34
PB	2001	15 a 29	454.864	522.265	114,82
PE	2001	12 a 34	1.589.014	1.750.595	110,17
AL	2001	12 a 29	477.974	518.326	108,44
SE	2001	12 a 29	307.796	313.365	101,81
BA	2002	12 a 39	3.218.812	3.071.038	95,41
<b>NORDESTE</b>		-	<b>10.220.614</b>	<b>10.067.001</b>	<b>98,50</b>
MG	2001	12 a 29	2.874.865	2.766.046	96,21
ES	2001	17 a 29	322.550	348.825	108,15
RJ	2001	15 a 29	1.754.071	1.464.950	83,52
SP	2001	15 a 29	4.836.266	4.620.150	95,53
<b>SUDESTE</b>		-	<b>9.787.752</b>	<b>9.199.971</b>	<b>93,99</b>
PR	1998	12 a 39	1.737.036	1.588.303	91,44
SC	2002	12 a 39	1.296.625	1.144.046	88,23
RS	2002	12 a 39	2.298.568	1.885.877	82,05
<b>SUL</b>		-	<b>5.332.229</b>	<b>4.618.226</b>	<b>86,61</b>
MS	2002	12 a 39	506.844	520.260	102,65
MT	2002	12 a 39	629.754	638.956	101,46
GO	2001	12 a 29	881.924	877.120	99,46
DF	Rotina desde 1993	12 a 39	43.184	52.611	121,83
<b>C.OESTE</b>		-	<b>2.061.706</b>	<b>2.088.947</b>	<b>101,32</b>
<b>BRASIL</b>		-	<b>30.317.939</b>	<b>29.006.806</b>	<b>95,68</b>

FONTE: CGPNI/DEVE/SVS-MS IBGE/DATASUS/CENSO2000 - ESTIMATIVA 2002

## 1.3 Vacina contra rubéola

### 1.3.1 Desenvolvimento e Composição

A gravidade da rubéola quando do acometimento de mulheres grávidas, resultando em Síndrome da Rubéola Congênita, motivou, no início da década de 1960, a realização de pesquisas que levaram ao desenvolvimento da vacina contra a doença. Logo após o isolamento do vírus em culturas de tecidos, várias cepas vacinais foram desenvolvidas. No período de 1969 a 1970, três vacinas de vírus vivos atenuados foram licenciadas. As cepas utilizadas na sua composição foram: HVP-77: DE-5 e HVP-77: DK-12, cultivadas em células de embriões de pato e de rins de cão respectivamente, e CENDEHILL, cultivada em células de rins de coelho. Logo depois, a vacina contendo o vírus RA 27/3, isolado de um feto infectado em 1965, atenuado e produzido em culturas de cepas de células fibroblásticas diplóides humanas foi licenciada, inicialmente na Europa, e, em janeiro de 1979 nos Estados Unidos. Atualmente, a vacina produzida com a cepa RA 27/3, devido à sua consistente imunogenicidade, indução de resistência à reinfecção e baixa taxa de eventos adversos pós-vacinação é a utilizada em praticamente todo o mundo<sup>3</sup> Segundo dados da OMS, ao final de 2004 124 de 214 países/territórios (58%) estavam usando a vacinação contra rubéola em seus calendários oficiais, e todos, à exceção do Japão, utilizam esta cepa<sup>5</sup>).

A administração da vacina deve ser feita por via subcutânea, em doses individuais de 0,5 ml. Cada dose de 0,5 ml de vacina dupla viral usada na campanha de vacinação de mulheres em idade fértil, contém quando reconstituída, contém<sup>10</sup>:

- Mínimo de 1.000 CCID<sub>50</sub> do vírus de sarampo cepa *Edmonston-Zagreb* (CCID<sub>50</sub> - Dose infectante em cultura de células A 50%).
- Mínimo de 1.000 CCID<sub>50</sub> do vírus de rubéola cepa *Wistar RA 27/3*
- Diluente (água estéril para injeção q.s.p) 0,5 ml

### 1.3.2 Imunogenicidade e Eficácia

A maior parte dos estudos relativos à imunogenicidade da vacina contra a rubéola são realizados utilizando-se testes de inibição de hemaglutinação, e, com este método, tem sido possível constatar que mais de 95% dos indivíduos vacinados após 12 meses de idade, soro convertem entre 21 e 28 dias após vacinação.<sup>11</sup> À semelhança da infecção natural, após a vacinação há a indução de produção de anticorpos da classe IgM, que

atinge o seu pico no trigésimo dia e segue declinando até o desaparecimento durante os 30 dias subseqüentes. Em raríssimos casos, entretanto, principalmente em adultos a soroconversão pode não ocorrer, devido à presença de pequenas taxas de anticorpos que podem neutralizar o vírus vacinal. Estudos realizados em épocas de epidemias assim como estudos controlados através de inoculação intranasal de vírus selvagem ou atenuado, demonstram uma eficácia da vacina contendo a cepa *RA 27/3* superior a 90%<sup>1</sup>. Quanto à imunidade, vários estudos demonstram que as taxas de soropositividade são mantidas ainda que os títulos declinem com o tempo<sup>3</sup>.

### **1.3.3 Segurança da Vacina**

Ainda que as imunizações estejam hoje, em todo o mundo, entre as intervenções de saúde pública de maior custo-benefício, sabe-se também que nenhuma vacina é perfeitamente segura ou efetiva.<sup>12</sup>

A larga utilização das vacinas vem proporcionando a redução significativa, controle, eliminação e até mesmo a erradicação de doenças. Entretanto, além da reação antigênica desejada, estes imunobiológicos também podem produzir reações indesejáveis, sendo a grande maioria delas leves e sem maiores conseqüências e um número bem menor de reações graves. É importante ressaltar que os benefícios da vacinação excedem em muito os riscos, razão pela qual a Organização Mundial de Saúde recomenda e promove o seu uso, observando-se, obviamente, as contra-indicações, que são raras, assim como as precauções específicas.

A vacina dupla viral apresenta bom perfil de reatogenicidade. Os eventos adversos pós-vacinais associados a esta vacina são raros e acometem especialmente adultos e neste grupo se apresentam com maior intensidade. Indivíduos vacinados podem apresentar plaquetopenia temporária, casos de púrpura trombocitopênica também foram relatados, principalmente naqueles que já haviam apresentado este quadro anteriormente<sup>13</sup>. Algumas vezes ainda, os vacinados desenvolvem um quadro de rubéola frustra que inclui febre, exantema, cefaléia, e dores generalizadas. Em relação à vacina com a linhagem *RA 27/3*, o evento adverso mais freqüente é a artrite aguda (10%) ou a artralgia (25%) que acometem principalmente mulheres adultas suscetíveis, que ocorrem no período de 7 a 21 dias após vacinação<sup>3</sup>. A maioria dos pesquisadores não encontrou artrite crônica associada à vacinação. A principal discussão, entretanto, no que diz respeito à segurança desta vacina, refere-se ao seu uso em mulheres grávidas ou naquelas que engravidaram logo após receberem a vacina e seus efeitos sobre o

desenvolvimento fetal. Em mais de 30 anos de uso desta vacina, não há registro de SRC por vírus vacinal, apesar de larga utilização em países europeus, EUA, Canadá e outros da América Latina, como Chile e Costa Rica. A infecção placentária pelo vírus vacinal só pode ocorrer em filhos de mulheres suscetíveis, isto é, que não tiveram contato com o vírus da rubéola e que não apresentam IgG+ no momento da vacinação. Pessoas imunes à rubéola (IgG+) que recebem a vacina, não se infectam, não havendo portanto possibilidade do vírus vacinal atravessar a placenta e infectar o feto. Todos os estudos de avaliação da segurança da vacina quando inadvertidamente administrada a gestantes, consideram apenas as gestantes suscetíveis, através do acompanhamento da gestação e do recém-nascido.

Nos Estados Unidos, durante o período de 1979 a 1989, 683 mulheres gestantes foram vacinadas inadvertidamente com a cepa RA 27/3 sendo que 272 apresentaram, através de exames sorológicos, suscetibilidade anterior ao vírus da rubéola. Destas, 226 foram seguidas até o término da gestação. Dos 226 recém-nascidos destas gestantes, dois (0,9%) apresentaram provas sorológicas de infecção sub-clínica (IgM+) e outros dois apresentaram hipospádia assintomática, uma alteração que às vezes está associada com infecção congênita, mas sem anticorpos IgM anti-rubéola, não tendo sido, portanto, infectados pelo vírus da rubéola. Nenhum dos outros recém-nascidos apresentou malformações compatíveis com SRC<sup>11</sup>.

No Reino Unido, a partir de 1981, acompanhou-se um total de 108 gestações nas quais as gestantes foram inadvertidamente vacinadas. Destas, 62 eram suscetíveis. Foram registrados 3 abortos espontâneos e 59 recém-nascidos vivos. Dos 59 recém-nascidos de mães suscetíveis, quatro (6,8%) apresentaram IgM+. Um destes quatro recém-nascidos com IgM+ tinha um sopro cardíaco ao nascimento que se resolveu aos 2 meses de idade. Nenhum dos recém-nascidos apresentou problemas compatíveis com SRC<sup>14</sup>.

Na Alemanha, entre 25 mulheres vacinadas, 16 eram suscetíveis. Nenhum dos 12 recém-nascidos foi infectado<sup>3</sup>.

Em resumo, estes dados de gestantes inadvertidamente vacinadas com a cepa RA 27/3 nos três países, mostram um total de 816 gestantes vacinadas. Destas, 39 já eram imunes no momento da vacinação, 427 apresentavam estado imunológico desconhecido e 350 eram suscetíveis no momento da vacinação. Destas 350 gestantes suscetíveis, nasceram 297 recém-nascidos. Apenas 6 destes apresentaram IgM+ (Quadro 2). Em função disto, calculou-se o limite superior de 95% de confiança do risco de infecção de 1,3%, se foram consideradas somente as mulheres suscetíveis que foram vacinadas com RA 27/3. Se forem incluídas gestantes vacinadas com cepas usadas previamente e sabidamente

mais associadas a reações adversas, esse risco teórico máximo é de 1,6%. O risco observado de SRC, no entanto, é zero, uma vez que nenhum recém-nascido apresentou quadro compatível com SRC<sup>3</sup>.

É importante ressaltar que este risco teórico máximo é menor que o risco de 20% ou mais de mal-formação grave compatível com SRC associado à infecção materna pelo vírus selvagem da rubéola durante o primeiro trimestre da gestação<sup>11</sup>.

**Quadro 2. Acompanhamento de gestantes inadvertidamente vacinadas com a cepa RA 27/3: Estado imunológico das gestantes e avaliação dos recém-nascidos de mães suscetíveis, por país.**

País	Nº de gestantes vacinadas	Gestantes suscetíveis	Nº de nascidos vivos de mulheres suscetíveis	Recém-nascidos com IgM+	Recém-nascidos com alterações compatíveis com SRC
EUA	683	272	226	2	0
Reino Unido	108	62	59	4	0
Alemanha	25	16	12	0	0
<b>Total</b>	<b>816</b>	<b>350</b>	<b>297</b>	<b>6</b>	<b>0</b>

Adaptado de Plotkin: vacinas contra a Rubéola

Dentre os outros estudos realizados, destacamos o de Bar-Oz et al<sup>15</sup>, (1999), no Canadá, que avaliou o resultado de gestações três meses antes e três meses depois da vacinação, com atenção especial para taxa de malformações e outros detalhes de resultados da gravidez como aborto e peso ao nascer. Este estudo de coorte teve um *n* total de 168 recém-nascidos, sendo que os expostos foram 81 RN de mães vacinadas 3 meses antes ou após da concepção e os controles, 87 recém-nascidos de mães com hábitos de fumo e bebida. A taxa de malformações, abortos, baixo peso ao nascer e retardo do desenvolvimento infantil foi igual nos dois grupos.

Recentemente, dados de vacinação anti-rubéola dos países do Caribe de Língua Inglesa e do Chile, mostraram que 466 gestantes foram inadvertidamente vacinadas e nenhum RN apresentou IgM positiva para rubéola<sup>16</sup>. Nos países do Caribe de Língua Inglesa realizou-se o seguimento de 245 mulheres, sendo que 211 foram vacinadas

inadvertidamente durante o primeiro trimestre da gravidez, 20 vacinadas 1 a 2 meses antes da gestação e 14 vacinadas no segundo semestre de gestação. Do total, 242 delas tiveram seus bebês saudáveis e três bebês nasceram com anormalidades, mas com IgM negativa. No Chile, em 1999 e 2000 foram vacinadas 221 gestantes e nenhum recém-nascido apresentou IgM +<sup>16</sup>.

Mais recentemente, dados da Costa Rica relatam a vacinação inadvertida de 3977 mulheres grávidas, com 163 suscetíveis, 104 recém-nascidos acompanhados e destes nenhum com IgM, e nenhum com defeito compatível com SRC<sup>16</sup>.

Na literatura mundial encontramos um único caso de mulher saudável de 25 anos vacinada com cepa HPV77, DE-5, que engravidou 7 semanas depois e provocou aborto com 20 semanas. O feto tinha catarata, onde foi isolado vírus em culturas celulares<sup>17</sup>.

O único caso de infecção persistente após vacina contra rubéola na gestação, descrito até o momento na literatura, refere vacinação de gestante soronegativa com 3 semanas de gestação com vacina RA27/3. A infecção fetal persistente durou mais de 8 meses, o vírus vacinal foi isolado por amniocentese, do sangue do cordão e da urina do recém-nascido. A criança não apresentou sinais compatíveis com SRC<sup>18</sup>. Em reuniões ocorridas em 1999 (Canadá) e 2000 (Brasil), o Technical Advisory Group – TAG/OMS, diante das evidências científicas de que a vacina não produzia dano fetal recomendou que:

1. A mulher grávida não seria vacinada para evitar o risco de implicar a vacina na ocorrência de eventos adversos no recém nascido;
2. Nas mulheres gestantes que fossem vacinadas inadvertidamente não se recomendaria o aborto;
3. Não seria necessário aconselhar as mulheres para evitarem a gestação nos três meses seguintes à vacinação contra a rubéola.

Em 18 de outubro de 2001, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunizações (ACIP) do Centro de Controle de Doenças dos EUA (CDC), oficializou a recomendação de que as mulheres podem engravidar com segurança a partir de 28 dias após recebimento da vacina<sup>11</sup>.

Considerando as questões pendentes sobre os riscos da vacinação contra rubéola na gestação, e a possibilidade de exposição de gestantes (presumivelmente inadvertida) à

vacina durante a campanha, o Ministério da Saúde delineou um plano de acompanhamento clínico e laboratorial das gestações e seus produtos. Este trabalho se baseia em dados gerados pelo acompanhamento em alguns dos Estados, que foram disponibilizados para análise.

## **2. Objetivos**

A possibilidade de vacinar inadvertidamente mulheres grávidas e a identificação das mesmas motivou o desenvolvimento do projeto de acompanhamento destas gestações, tendo como objetivos:

- (1) descrever o estado imunológico das mulheres para rubéola no momento da vacinação;
- (2) descrever o estado imunológico dos recém-nascidos;
- (3) estimar o risco de infecção congênita da rubéola e de Síndrome da Rubéola Congênita relacionadas ao vírus vacinal, por meio do seguimento de mulheres grávidas vacinadas contra a rubéola e de seus recém-nascidos.

### 3. Métodos

Trata-se de estudo longitudinal, não controlado, multicêntrico, conduzido em 7 estados brasileiros, Rio de Janeiro (RJ), Pernambuco (PE), Minas Gerais (MG), Goiás (GO), Bahia (BA), Rio Grande do Sul (RS) e São Paulo (SP), representando 62,12 % da população brasileira. A população do estudo está constituída de mulheres grávidas vacinadas contra sarampo e rubéola (vacina dupla viral, cepas *Edmonston-Zagreb* e *Winstar RA 27/3*, respectivamente) nas campanhas de vacinação para mulheres de 12 a 39 anos de idade nos anos 2001 (novembro /dezembro) e 2002 (junho /julho) e seus recém-nascidos, nos estados acima citados. O processo de captação das gestantes para acompanhamento incluiu divulgação através de informes e reuniões realizadas em nível estadual e de regionais de saúde dos estados, tendo como público-alvo os profissionais de saúde e identificação nos serviços de pré-natal da rede pública de atenção à saúde, das gestantes vacinadas e de mulheres que engravidaram até 30 dias após a vacinação contra rubéola; explicação às gestantes identificadas sobre a necessidade e sobre o processo de acompanhamento. Foram critérios de inclusão (Figura 6):

- a) grávidas vacinadas contra rubéola nas campanhas de vacinação em 2001 e 2002, captadas na rede de saúde pública, e que engravidaram dentro de 30 dias após a vacinação.
- b) recém nascidos de mães consideradas susceptíveis no momento da vacinação.

As seguintes definições operacionais foram adotadas:

- Gestante suscetível – mulher grávida vacinada contra rubéola ou que engravidou até 30 dias após a vacinação, com testes sorológicos para rubéola apresentando resultados positivos para IgM.
- Infecção Congênita da Rubéola por vírus vacinal (ICR) – Recém-nascidos de mulheres vacinadas contra rubéola que apresentaram resultado positivo para IgM, com ou sem identificação do vírus vacinal, mas não apresentaram Síndrome da Rubéola Congênita adaptado do critério da Organização Mundial da Saúde - OMS)
- Síndrome da Rubéola Congênita associada ao vírus vacinal – Recém-nascidos de mães vacinadas contra rubéola que se enquadram na definição de Síndrome Congênita da Rubéola (critério OMS), apresentando de IgM positivo e com o vírus vacinal identificado.

O acompanhamento das gestantes vacinadas ou que engravidaram no período de 30 dias após serem vacinadas era na ocasião de fundamental importância para o controle e segurança destas gestantes, e dos recém-nascidos. O acompanhamento das gestações expostas à infecção vacinal constituía-se deste modo em um imperativo ético (ética médica) e os procedimentos foram então concebidos como uma demanda de serviço. Nesta perspectiva, na fase preparatória da campanha foi realizada uma série de atividades, desde as rotineiras, comuns a todas as campanhas, até atividades específicas, a saber:

- Cálculo de população a ser vacinada, estratificada por idade, definindo a faixa etária a ser vacinada por Estado, com base na ocorrência de casos de rubéola por sexo e idade;
- Aquisição e distribuição de insumos necessários: vacinas, seringas etc.
- Elaboração e distribuição de “Informe Técnico para a Campanha de Vacinação contra Rubéola em Mulheres em Idade Fértil”<sup>10</sup> contendo orientações gerais aos estados sobre a vacina, o público-alvo, metas, entre outros aspectos;
- Elaboração de manual intitulado “Orientações para o Vacinador”<sup>19</sup> para distribuição nas salas de vacina do País, com informações sobre a doença, a vacina, técnica de aplicação, eventos adversos associados, atribuições do vacinador e dos níveis de gestão do sistema de saúde;
- Disseminação da orientação de não vacinar mulheres sabidamente grávidas e de não engravidar no período de 30 dias após a vacinação, conforme recomendações vigentes e discussão do tema em reuniões com a participação de: Coordenadores Estaduais de Imunizações, Coordenadores Estaduais da Atenção Básica, Conselho Federal de Medicina, Conselhos Regionais de Medicina de todos os Estados, Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Infectologia, OPAS/ OMS, Laboratório de Vírus Respiratórios da Fiocruz, Comitê Técnico Assessor em Imunizações – CTAI/ Ministério da Saúde, técnicos e assessores do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e da Coordenação de Vigilância Epidemiológica/ Doenças Exantemáticas, Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde

(CONASEMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e do Projeto ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas).

- Elaboração de “Guia de Acompanhamento das Mulheres Grávidas Vacinadas Inadvertidamente Contra Rubéola e seus Recém-nascidos” (Anexo 1). Desta etapa participaram além de técnicos do Ministério da Saúde, OPAS/ OMS, membros do CTAI/ MS e do Laboratório de Vírus Respiratórios da Fiocruz.

- Reuniões em vários estados com a participação de técnicos locais dos centros de saúde e de regionais para disseminação das informações do referido guia.

- Publicidade de utilidade pública – cartazes, folders, filmes de televisão - informando que em caso de gravidez a mulher deveria ser vacinada após o parto.

Os procedimentos específicos deste estudo foram sendo adequados posteriormente. Os protocolos utilizados para a inclusão dos casos estão sumarizados nos fluxogramas 1 e 2. No protocolo 1, às gestantes vacinadas foram captadas e atendidas na rede pública de saúde por demanda espontânea.

Para as gestantes, foi realizado no pré-natal, coleta de sangue para dosagem sérica de IgM e IgG rubéola-específica através do método de Ensaio Imunoenzimático, preenchimento de “Ficha individual para avaliação e acompanhamento de mulheres grávidas vacinas inadvertidamente contra rubéola” segundo “Guia de Acompanhamento das Mulheres Grávidas Vacinadas Inadvertidamente Contra Rubéola e seus recém-nascidos” (Anexo I), e classificação segundo estado imunológico: imune, suscetível e estado imunológico ignorado.

**Suscetíveis:** sorologia compatível com IgM positivo, independente do intervalo entre a data da vacinação e data da coleta.

**Imunes:** sorologia compatível com imunidade prévia. Classificaram-se neste grupo, as gestantes que apresentaram resultado sorológico para rubéola compatível com IgM negativo / IgG positivo, em amostra de sangue coletada no prazo de até 30 dias após a vacinação.

**Sorologia Indeterminada:** resultado laboratorial de IgM negativo e IgG positivo em amostras coletadas no prazo superior a trinta dias após a vacinação.

Nas gestantes consideradas susceptíveis iniciou-se o seguimento clínico em serviços de saúde pública previamente definidos. Apesar de não estar previsto o acompanhamento das gestantes com sorologia indeterminada, alguns estados as acompanharam.. Entretanto, este dado não está disponível neste trabalho.

As variáveis foram obtidas das fichas de notificação de gestantes vacinadas inadvertidamente, sendo as principais: data de nascimento, idade em anos, município de residência, data da última menstruação, data provável do parto, data da vacinação, data da coleta da sorologia para rubéola e resultados laboratoriais (IgM / IgG), idade gestacional em semanas no momento da vacinação, classificação do estado sorológico (suscetível, imune, indeterminada, ignorada), evolução da gestação (nascido vivo, natimorto, abortamento).

Para os recém-nascidos, foi coletado sangue na maternidade para sorologia (IgM e IgG), exame clínico geral e específico (cardiologia, oftalmologia) e preenchimento de “Ficha individual de avaliação e acompanhamento de produtos (abortos, natimortos e recém-nascidos) de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola” (Anexo II). Posteriormente, coleta de secreção com *Swab* nasal para isolamento viral em caso de resultado positivo para IgM , PCR das amostras com isolamento viral, e sequenciamento genômico viral em caso de PCR positivo, para classificação final segundo as definições de Infecção Congênita da Rubéola (IRC) por vírus vacinal: gestante vacinada, recém-nascido IgM positivo, identificação do vírus vacinal, porém sem manifestações clínicas da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC); e Síndrome da Rubéola Congênita associada ao vírus vacinal: gestante vacinada contra rubéola e recém-nascido que se encaixa na definição clínica de SRC e é IgM positivo com a identificação do vírus vacinal. Todos os exames laboratoriais (sorologias) foram realizados nos Laboratórios Centrais (LACEN) dos estados, sendo os exames de PCR realizados no Centro Nacional de Referência em sarampo – IOC /FIOCRUZ.

Os Recém-nascidos filhos de mulheres susceptíveis no momento da vacinação foram encaminhados para hospitais pediátricos de referência nos estados e para consultas em ambulatórios de pediatria geral e de especialidades (neurologia, oftalmologia, cardiologia, fonoaudiologia).

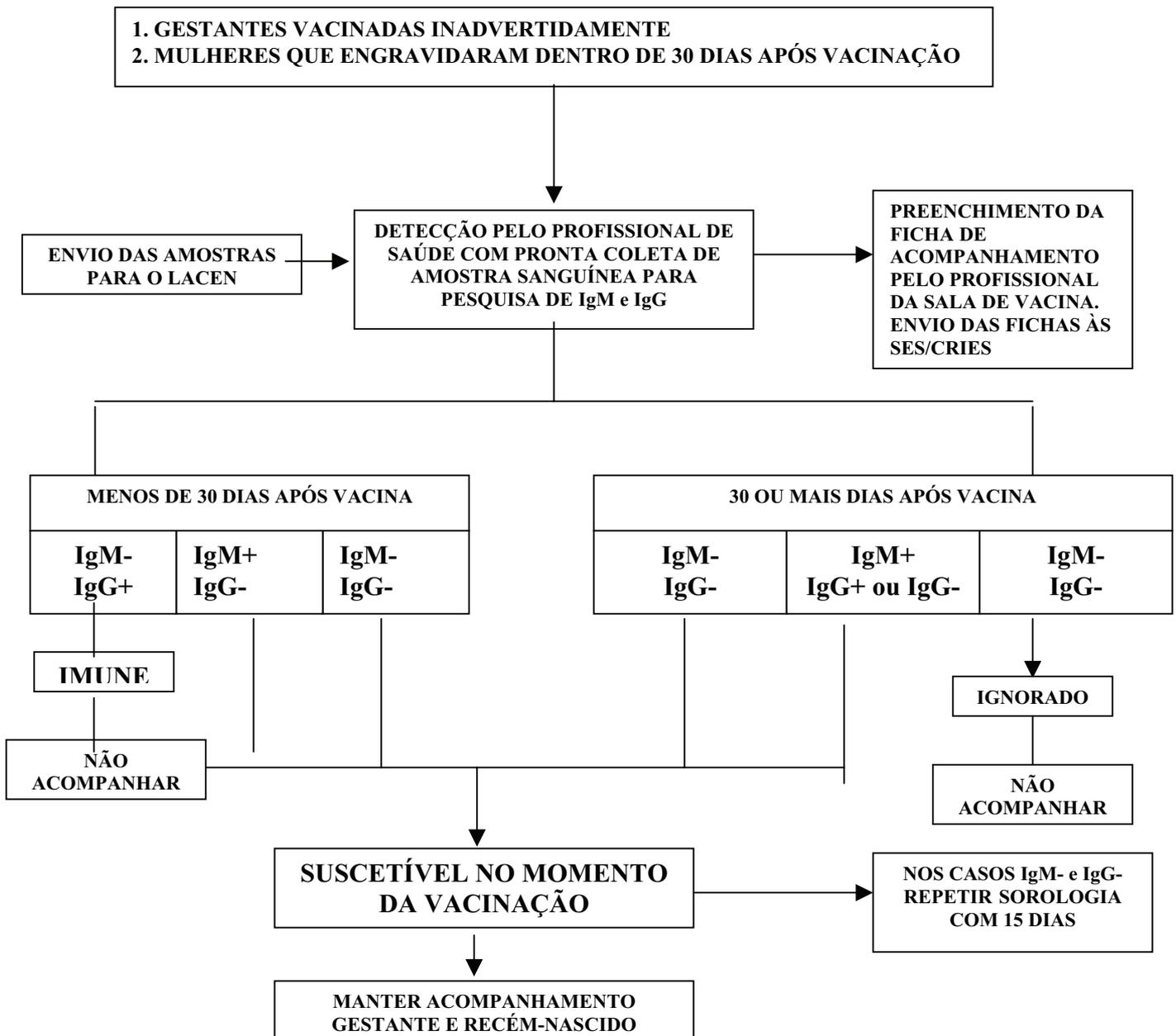
As variáveis foram obtidas das fichas de avaliação e acompanhamento de recém-nascidos, natimortos e abortos, sendo as principais: classificação sorológica da mãe no momento da vacinação, data de nascimento do RN, sexo, peso ao nascer, perímetro

cefálico, idade gestacional em semanas, data da alta, anormalidades detectadas ao exame físico compatíveis com SRC (catarata, glaucoma, microftalmia, anoftalmia, microcefalia, persistência do canal arterial, estenose pulmonar, icterícia, púrpura, hepato-esplenomegalia, etc), datas da coleta de sorologia para rubéola do recém-nascido(1ª, 2ª e 3ª amostras) e resultado laboratorial (ELISA IgM/ IgG), intervalo em dias entre as amostras de sangue, data da coleta de amostra para isolamento viral (*swab* de nasofaringe), resultado de isolamento viral (PCR positivo/negativo), ultrassonografia transfontanela , resultado de teste de emissão otoacústica, avaliações pediátricas especializadas (neurológica, cardiológica, oftalmológica, otorrinolaringológica), classificação final do caso.

Na ocorrência de abortamento: classificação sorológica da mãe no momento da vacinação, idade gestacional na ocorrência do aborto, tipo de aborto (espontâneo, induzido por razões médicas ou por outras razões), resultado anatomopatológico de restos embrionários e/ou da placenta.

Na ocorrência de natimortalidade: classificação sorológica da mãe no momento da vacinação, número da declaração de óbito, causa do óbito, idade gestacional, sexo, peso, presença de malformações, resultado anatomopatológico da placenta e órgãos.

Figura 6: Fluxograma de acompanhamento de gestantes e mulheres que engravidaram em até 30 dias após vacinação contra rubéola



Para os recém-nascidos, o ponto fundamental foi a detecção de Infecção congênita da Rubéola baseada em testes laboratoriais e de Síndrome da Rubéola Congênita baseada em critérios clínicos e laboratoriais (Figura 1.3 do Anexo).

### **3.1 Métodos Laboratoriais**

O diagnóstico laboratorial constituiu-se de dosagem sérica de anticorpos específicos da classe IgM e IgG anti-rubéola, através do método de Ensaio Imunoenzimático (ELISA), utilizando kits de marca comercial Dade Behring (Marburg, Alemanha), seguindo as normas técnicas de utilização do fabricante. Este teste possui alta sensibilidade e especificidade<sup>20</sup>, detectando anticorpos seja por resposta à infecção por vírus selvagem, seja por vírus vacinal. As probabilidades de “bias” de classificação são pequenas.

O estado de São Paulo realizou, além da referida dosagem sérica, método laboratorial de captura de IgM e IgG Rubéola-específica (Teste de Avidéz) utilizando kits de marca comercial Organon. Os dados de resultados do teste de avidéz não estão disponíveis neste trabalho.

Para detecção viral nas secreções nasofaríngeas os métodos utilizados foram 1) isolamento viral em culturas celulares VERO e 2) reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) utilizando 3 protocolos com conjuntos de ‘primers’ específicos para o gene E1, que amplificam 553,1443 e 185 pares de base<sup>21,22,23</sup>.

Todos os exames laboratoriais (sorologias) foram realizados nos Laboratórios Centrais (LACEN) dos estados e para o estado do RJ no Laboratório de referência para sarampo, IOC/FIOCRUZ, sendo as técnicas para detecção viral realizados no Laboratório Nacional de Referência em sarampo – IOC/ FIOCRUZ, e para o estado de São Paulo no Instituto Adolfo Lutz - IAL.

### **3.2 Análise de Dados**

A entrada de dados, coletados segundo Guia de Acompanhamento das Mulheres Grávidas Vacinadas Inadvertidamente Contra Rubéola e seus recém-nascidos, foi realizada em parte pelos estados, que enviaram o banco e dados em meio magnético ao nível central, e a outra parte, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações recebeu em papel – fichas de notificação de gestantes vacinadas e fichas de notificação de recém-nascidos de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola - e

deu entrada em banco de dados construído em EPINFO. Os resultados de testes laboratoriais de IgM e IgG foram fornecidos pelos Laboratórios Centrais dos Estados – LACEN..

#### 4. Resultados

Nos estados selecionados para este estudo, foram vacinadas 16.435.779 de mulheres. Destas, 20395 (1,24 por mil vacinadas) informaram estar grávidas no momento da vacinação ou engravidaram dentro de 30 dias após a vacinação (Figura 7). Quanto ao percentual de realização de sorologia, 97,1 % das gestantes notificadas tiveram sorologia realizada (Tabela 1). Deve-se ressaltar que no que diz respeito à oportunidade da coleta dos soros em todos os estados, as gestantes vacinadas procuraram serviços de saúde em diferentes intervalos de tempo após a vacinação. Isto significa que o critério de inclusão referente à data da coleta do soro não foi integralmente observado pelos serviços que procuraram atender à demanda apresentada. Nos Estados da Bahia e Rio de Janeiro por exemplo, a taxa de coleta com intervalo de tempo superior a 30 dias após a vacinação foi de 31% (1.036 / 3.349) e 68,8% (1.784/ 2.292) respectivamente.

Tabela 1: Número e proporção de sorologias realizada nas GVI, por Estado, 2001-2002

Estado	Sorologia realizada	Sorologia não realizada	Sem inf.	Total de GVI Identificadas
	N (%)	N (%)	N (%)	N
Goiás	613 (99,8)	01 (0,2)	0	614
Minas Gerais	1.946 (96,9)	60 (3,0)	02 (0,1)	2.008
Pernambuco	879 (100)	0	0	879
Rio de Janeiro	2.292 (86,0)	373 (14,0)	0	2.665
São Paulo	5.975 (92,7)	498 (7,3)	0	6473
Bahia	3.349 (100)	0	0	3349
Rio Grande do Sul	4.407 (100)	0	0	4407
Total	19.461 (95,4)	932 (4,5)	02 (0,1)	20.395

É importante dizer que na amostra do estado de São Paulo, onde foi aplicado questionário complementar, verificou-se que 90% (noventa por cento) das grávidas vacinadas não sabiam que estavam grávidas no momento da vacinação.

Entre as gestantes vacinadas, 2.330 (11,4%) eram suscetíveis à rubéola no momento da vacinação. Dos recém-nascidos de mães suscetíveis, 1.797 (77,1%) tiveram sorologia realizada. Destes, 63 (3,5%) tiveram IgM positiva (Tabela 2 e Figura 8). Houve grande variação entre os Estados no número de recém nascidos com resultados de sorologia disponíveis e na proporção de IgM+ (Tabela 2).

Tabela 2: número e percentual de mulheres vacinadas, gestantes, suscetíveis à rubéola, recém-nascidos testados e recém-nascidos soropositivos, por Estado, 2001-2002.

Estado	Total de Mulheres Vacinadas	Grávidas Vacinadas	Mulheres Suscetíveis	RN Testados (%)	RN IgM+ (%)	Intervalo de 95% de confiança
PE	1.750.595	879	99 (11,3)	90 (91,0)	4 (4,4)	1,2 - 11,0
BA	3.071.038	3.349	402 (12,0)	338 (84,1)	4 (1,2)	0,3 - 3,0
MG	2.766.046	2.008	236 (11,8)	212 (89,8)	12 (4,5)	3,0 - 9,7
RJ	1.464.950	2665	288 (10,8)	194 (67,4)	4 (2,1)	0,6 - 5,2
SP	4.620.150	6.473	811 (12,5)	580 (71,5)	27 (4,6)	3,1 - 6,7
RS	1.885.877	4.407	426 (9,8)	332 (77,9)	12 (3,6)	1,9 - 6,2
GO	877.120	614	68 (11,1)	51 (75,0)	0	0 - 5,7
TOTAL	16.435.776	20.395	2330 (11,4)	1797 (77,1)	63 (3,5)	2,7 - 4,5

Para análise da idade gestacional (IG) em semanas no momento da vacinação, mediana da idade gestacional, os antecedentes obstétricos e antecedentes vacinais foram neste estudo analisados nos estados de Goiás, Minas Gerais, Pernambuco e Rio de Janeiro, devido à disponibilidade de dados relacionada à qualidade do preenchimento das fichas de notificação.

A idade gestacional em semanas no momento da vacinação, variou de menos de 4 a 12 semanas, sendo 1.108 gestantes (41%) com IG < 4 semanas, 85 ( 3%) com IG de 4 a 8 semanas, 06 (0,2%) entre 8 – 12 semanas. Do total de 2.721 registros, 1.522 (55,8%) não informavam a IG no momento da vacinação. (Tabela 3 )

Tabela 3: Número e proporção de mulheres segundo idade gestacional no momento da vacinação em 4 estados. Brasil 2001 - 20002

UF	IG < 4 Sem	IG 4-8 Sem	IG 8-12 Sem	Sem inf.	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N(%)	N(%)
GO	6 (22)	0	0	21 (78)	27
MG	866 (53)	61 (3,8)	03(0.2)	702 (43)	1.632
PE	172 (75)	20 (9)	03 (2)	33 (14)	228
RJ	64 (7.5)	04 (0,5)	0	766 (92)	834
Total	1.108 (41)	85 (3)	06 (0,2)	1.522(55,8)	2.721

A mediana da idade gestacional no momento da vacinação foi de 6 (seis) semanas com intervalo de 1 – 37, considerando os estados de Minas Gerais, Goiás, Pernambuco e Rio de Janeiro. Nos três primeiros, a mediana foi de 4 semanas. Entretanto, o Estado do Rio de Janeiro apresentou mediana de 10 semanas, resultando na mediana global de 6 semanas para os 4 estados (Tabela 4).

Tabela 4: Mediana da Idade Gestacional por UF

Estado	Mediana	Intervalo
Goiás	4	3 - 24
Minas Gerais	4	1 - 36
Pernambuco	4	1 - 27
Rio de Janeiro	10	1 - 37
Total	6	1 - 37

Em relação aos antecedentes obstétricos das mulheres vacinadas, 1 (0,03%) era nuligesta, 945 (34,7%) tinham até 2 gestações prévias, 216 (8%) tinham de 3 – 4 gestações prévias, 37 (1,3%) 5 gestações prévias e mais. Esta variável tem precário preenchimento, visto que de um total de 2.721 ,1.522 (56%) não tinham informação registrada na ficha de notificação (Tabela 5). A mediana de gestações prévias variou de 1 a 2 gestações nos 4 Estados em que a informação estava disponível (Tabela 6)

Tabela 5: Antecedentes obstétricos da gestantes vacinadas em 4 Estados, 2001-2002.

UF	Nuligest.	Até 2 gest.	3 - 4 gest.	5 e + gest.	Sem inf.	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
GO	0	04 (14,8)	2 (7,4)	0	21 (77,8)	27
MG	1 (0,06)	748 (45,8)	153 (9,2)	28 (1,8)	702 (43)	1.632
PE	0	139 (61)	47 (20,5)	9 (4)	33 (14,5)	228
RJ	0	54 (6,5)	14 (1,7)	0	766 (91,8)	834
Total	1 (0,03)	945 (34.7)	216 (8)	37(1,3)	1.522 (56)	2.721

Tabela 6: Mediana do número de gestações prévias em 4 Estados, 2001-2002.

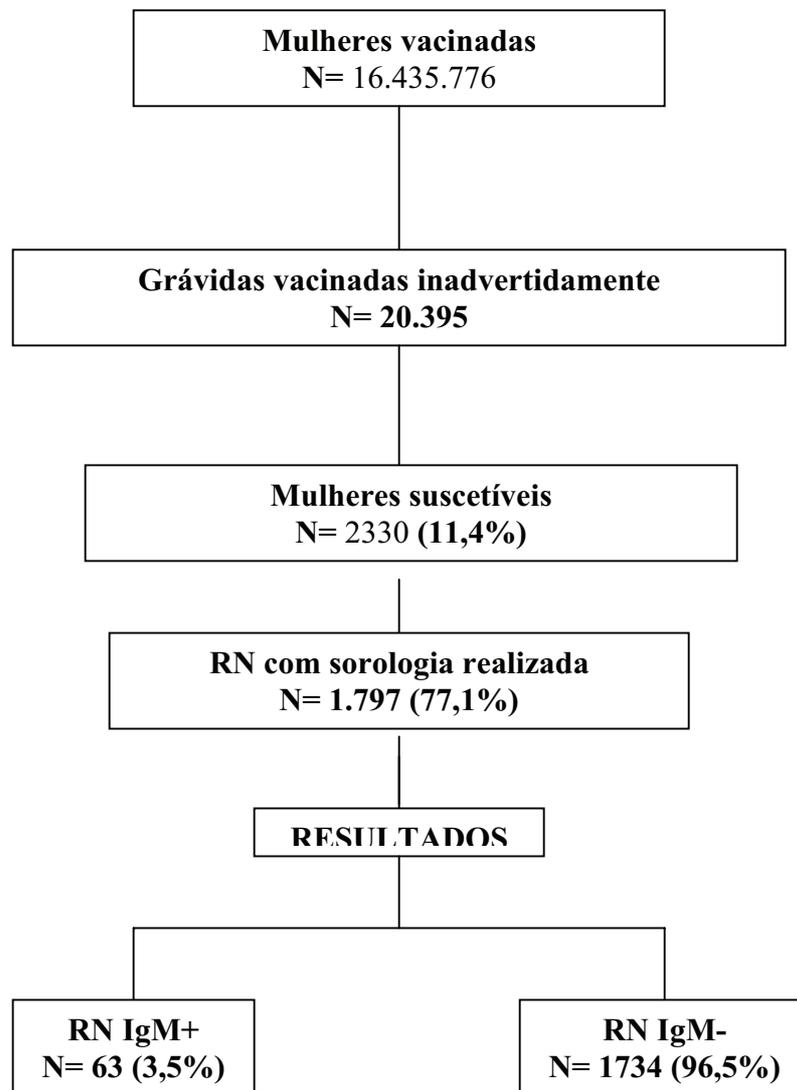
Estado	Mediana	Intervalo
Goiás	1.5	1-3
Minas Gerais	1	0-12
Pernambuco	2	1-11
Rio de Janeiro	1	1-4
Total	1	0-12

No que diz respeito a vacinação prévia contra rubéola, neste mesmo grupo de 2.721 mulheres destes 4 estados, 198 (7,2%) referiram vacinação anterior, 1.513 (55,6%) informaram não terem sido vacinadas previamente, 727 (26,7%) não sabiam informar e de 77 (2,8%) não havia registro na ficha de notificação (Tabela 7).

Tabela 7: Antecedentes vacinais das grávidas vacinadas em 4 Estados, 2001-2002.

UF	Vacinadas	Não vac.	Ignorado	Sem inf.
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Go	0	09 (33,3)	09 (33,3)	09 (33,3)
MG	128 (7,8)	985 (60,4)	463 (28,4)	56 (3,4)
PE	15 (6,6)	152 (66,7)	60 (26,3)	01 (0,4)
RJ	55(6,6)	573(68,7)	195(23,4)	11(1,3)
Total	198 (7,2)	1.513 (55,6)	727 (26,7)	77 (2,8)

**Figura 7: Frequencia de mulheres vacinadas, de suscetíveis à rubéola, de Recém-Nascidos de Mulheres Suscetíveis Testados, e de soropositivos para Rubéola**



No que se refere aos desfechos das gestações das mulheres suscetíveis, considerando dados de cinco dos sete Estados selecionados (um mil seiscentas e trinta e cinco mulheres), registrou-se dois natimortos (0,6%) e oitenta abortos (4,9%), com grande variação entre os Estados: 2,5% a 11,7% (Tabela 8). Estas taxas são bastante inferiores às taxas observadas no Brasil, que, segundo dados do sistema de notificação de agravos variam de dez a quinze por cento e oito por cento respectivamente. O número de nascimentos foi de 1.797 (77,1%) e 212 desfechos foram ignorados (Tabela 8).

**Tabela 8: Frequência de Mulheres Grávidas Vacinadas Suscetíveis, e produtos da gestação, após vacinação contra rubéola e sarampo. Brasil, 2001-2002.**

Estado	Mulheres Suscetíveis	Nº de Abortos	Natimortos	Nº Recém-Nascidos (%)	Nº de Ignorados (%)
BA	402	11 (2,75)	4 (1,0)	338 (84,1)	49 (12,0)
MG	236	19 (8,0)	3 (1,3)	212 (89,8)	2 (0,8)
RJ	288	8 (2,8)	2 (0,7)	194 (67,4)	84 (29,2)
SP	811	34 (4,2)	3 (0,3)	580 (75,5)	194 (23,9)
GO	68	8 (11,8)	0	51 (75,0)	9 (13,2)
PE	99	-	-	90 (90,0)	9 (9,1)
RS	426	-	-	332 (77,9)	94 (22,1)
TOTAL	2330	80 (3,4)	11 (0,5)	1797 (77,1)	212 (12,9)

Considerando ainda os cinco Estados dos quais já se obteve dados de características clínicas de quarenta e sete recém nascidos IgM positivos de mães suscetíveis, cinco apresentaram baixo peso ao nascer (11%), quatro foram prematuros (8%), um (2%) apresentou uma malformação congênita cardíaca – Comunicação Inter-atrial, não compatível com quadro de Síndrome da Rubéola Congênita e um outro (2%) apresentou sopro cardíaco (sistólico) com 35 dias de vida, sinal clínico que também não é característico de Síndrome da Rubéola Congênita. Dos quarenta e sete, trinta e seis (77%) não apresentaram nenhuma anormalidade clínica (Tabela 9).

É importante dizer também que não foram detectados sinais precoces de Síndrome da Rubéola Congênita, uma vez que os recém-nascidos acompanhados estão na faixa de idade de um ano e meio em média.

Um total de 34 amostras clínicas (secreções ou swabs de orofaringe) foram coletadas para detecção viral . A tabela 10 mostra o tempo entre nascimento e coleta de amostra clínica. Das 25 amostras com informação sobre data de coleta, 18 foram coletadas após 30 dias de nascimento. Em 6 amostras não obtivemos informação sobre a data de coleta.

Estas amostras foram cultivadas em células VERO e não foi detectado vírus nestas culturas celulares. A PCR foi realizada diretamente nas amostras clínicas, após extração de RNA, com 3 protocolos utilizando conjuntos de primers diferentes que amplificam 185, 552 e 1443 nucleotídeos. Os resultados da PCR não evidenciaram detecção viral nestas amostras.

Tabela 9: Características de IgM+ em recém-nascidos de mulheres suscetíveis. Brasil, 2001-2002.

Características	N	%
Baixo peso ao nascer	5	11
Prematuros	4	8
Malformações congênitas	1 <sup>a</sup>	2
Outros alterações clínicas	1 <sup>b</sup>	2
Sem anormalidades	36	77
Total recém-nascidos IgM+	47	100

<sup>a</sup> Comunicação Inter-atrial

<sup>b</sup> sopro cardíaco sem outras alterações

Tabela 10: Tempo entre o nascimento e coleta de secreção naso-faríngea por Estado, 2001-2002

TEMPO ENTRE O NASCIMENTO E COLETA SNF						
ESTADO	0-30 dias	31-60 dias	61-90 dias	91-120 dias	>121 dias	TOTAL
RJ	02	02	01			04
RS	01		05	05		12
PE						04
MG	04	02	04			12
BA						02
<b>TOTAL</b>	<b>07</b>	<b>03</b>	<b>10</b>	<b>05</b>		<b>34</b>

## 5. Discussão

Depois da água tratada nenhuma intervenção teve um efeito tão marcante na redução da mortalidade por doenças da infância como a introdução das vacinas. A imunização, processo no qual os mecanismos de proteção próprios do corpo são preparados para opor-se a invasões ou multiplicação de patógenos, é efetiva, simples, fácil de oferecer e relativamente de baixo custo. Entretanto, o uso de vacinas não é inteiramente sem riscos. Vacinas como a vacina contra rubéola, feitas a partir de vírus vivos atenuados em laboratório contêm pequenas quantidades de material derivado do organismo causador da doença<sup>24</sup>. Desde o licenciamento da vacina contra rubéola de vírus vivos atenuados, contendo as cepas virais Cendehill e HPV-77 em 1969, o Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (ACIP) do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos considerou a gravidez uma contra-indicação à vacinação contra rubéola devido à possibilidade teórica de infecção intra-uterina com estas cepas e efeitos adversos no desenvolvimento do feto. O Centers of Diseases Control (CDC) registrou de 1971 a 1979, 539 mulheres que tomaram esta vacina até 3 meses após engravidar e nenhuma das 290 crianças nascidas destas mães tiveram defeitos indicativos de síndrome da rubéola congênita. Este número incluiu 94 nascidos vivos de mulheres sabidamente suscetíveis antes de receber a vacina<sup>25</sup>. O risco estimado de dano fetal associado à infecção primária é mais alto quando a infecção ocorre nas primeiras 8 semanas após o último período menstrual, quando 90% a 100% dos fetos serão infectados e cerca 100% dos infectados desenvolverão defeitos clínicos do grupo mais importante. São principalmente defeitos cardíacos, oftalmológicos e auditivos. O risco da infecção fetal e a incidência e severidade dos defeitos congênitos decresce progressivamente depois do primeiro trimestre e o risco de algum defeito após a 17ª semana de gestação é raro embora alguns casos de surdez possam ser atribuídos à infecção por rubéola neste período gestacional. É importante ressaltar que algumas características da rubéola congênita, tais como surdez, não podem ser detectadas ao nascer sendo necessário um acompanhamento clínico<sup>26</sup>.

O risco de anormalidade fetal é muito maior se associado à infecção primária materna do que à reinfecção embora nos anos recentes, artigos tenham demonstrado que a reinfecção traz um pequeno mas definido risco de seqüela tardia. A reinfecção ocorre raramente e maior parte dos casos é assintomática, embora algumas mulheres reportem uma doença não-específica. No entanto, quando ocorre rash cutâneo em casos de

reinfeção materna, o risco de dano fetal pode ser equivalente ao da infecção primária, embora isto não tenha sido ainda claramente documentado<sup>26</sup>.

A campanha de vacinação contra rubéola nas mulheres em idade fértil foi considerada a estratégia oportuna quando todas as U.F. já haviam implantado a vacinação de rotina em crianças, e a circulação do vírus já era comparativamente alta entre adultos, incluindo mulheres em idade fértil. Não havia como aguardar mais uma década até que as coortes de idade que haviam sido alvo de campanhas de vacinação predominassem entre mulheres em idade fértil. A associação à vacinação contra sarampo (vacina dupla viral) foi considerada oportuna em razão dos dados epidemiológicos que indicaram suscetibilidade a esta doença entre adultos jovens. A teratogenicidade da vacina contra sarampo e uma possível interação com a vacina contra rubéola não foram objeto deste estudo. As informações existentes na literatura sobre a questão são escassas, mas não parecem trazer evidência em favor do envolvimento da vacina contra sarampo em anormalidades fetais. Entretanto a infecção por vírus selvagem na gestação já foi associada à morte fetal e prematuridade<sup>27</sup>.

A recomendação de evitar a vacinação em gestantes ou de não engravidar imediatamente após a vacinação já se sabia difícil de ser plenamente seguida, mas os dados acumulados ao longo de décadas em diversos países não implicavam inequivocamente a vacina em eventos adversos. Por outro lado, também não eram conclusivos sobre a segurança da vacinação na gestação a ponto de liberar sua utilização. Desta forma, o potencial de ocorrência de vacinação em gestantes obrigava a organização de esquema para monitorar possíveis anormalidades. Este esquema não foi concebido para fins de investigação científica, mas gerou dados considerados valiosos para a análise da questão. O contingente de mulheres em idade fértil que foi alvo da campanha de vacinação não tem precedentes e pode ser considerado um dos pontos fortes deste trabalho.

Dados coletados pelo CDC<sup>25</sup> desde 1979 não mostram nenhuma evidência de que exposição à vacina de rubéola cepa RA 27/3 administrada durante a gravidez possa causar defeitos compatíveis com SRC. Estes dados incluem informação de 379 mulheres cujo estado sorológico prévio à vacinação, não era conhecido, 32 mulheres soropositivas, e 272 mulheres soronegativas (suscetíveis) no momento da vacinação. Revisões prévias de dados coletados antes de abril 1979 em 538 mulheres vacinadas durante gravidez com as vacinas contra rubéola das cepas Cendehill ou HPV-77 também não mostraram nenhum caso de SRC. Portanto, o risco real observado para SRC associado à vacinação contra rubéola continua a ser zero. Estes resultados são

coerentes com as experiências na República Federal de Alemanha<sup>3</sup> e do Reino Unido<sup>14</sup>, onde vacina de rubéola não foi associada à SRC entre crianças nascidas de mães suscetíveis que foram vacinados ao redor do tempo de concepção. O limite superior do intervalo de 95% de confiança do risco de SRC no grupo de 212 crianças nascidas vivas de mulheres suscetíveis que receberam a vacina com a cepa RA 27/ foi 1,3%. O risco total máximo para todas mulheres sabidamente suscetíveis vacinadas durante gravidez com qualquer dos três tipos de vacinas desde 1971 foi 1,6% <sup>25</sup>(Quadro 2)

A infecção fetal ocorre em 81% das crianças expostas no 1º trimestre (0 a 12 semanas de gravidez, considerando a data da última menstruação). Quando a infecção ocorre no 1º trimestre de gestação há, aproximadamente, um aumento de 50% no risco de aborto espontâneo. No 2º trimestre a taxa de infecção fetal decresce para 67% (da 13ª a 14ª semanas)<sup>4</sup>.

Considerando o total de mulheres vacinadas nesta amostra 16.435.776 a proporção de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola 20.395 estava dentro dos limites do esperado de acordo com a literatura existente. Notificação das mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola

As taxas de aborto, natimortalidade, nascimentos prematuros e malformações congênitas não parecem ter sido afetadas pela vacinação. Os dados sugerem uma discreta elevação da taxa de recém-nascidos com baixo peso ao nascer. A taxa de infecção, de 3,5% é mais alta do que as previamente reportadas em literatura que são da ordem de 1.6%. Entretanto, nenhum caso de Síndrome da Rubéola Congênita por vírus vacinal foi reportado.

O número total de mulheres grávidas em um intervalo curto de tempo não tem precedentes na literatura (Tabela 2). A proporção de mulheres suscetíveis é também um dado bastante significativo pelos seguintes motivos:

- Indica a oportunidade da campanha uma vez que mostrou um percentual importante de mulheres em idade fértil sem a proteção decorrente da vacina ou da infecção primária. Isto significa a existência de 11,4% de mulheres com potencial para infecção congênita da rubéola;
- A identificação de 20.395 mulheres grávidas vacinadas ofereceu mais uma oportunidade de avaliação do risco de ocorrência de SRC associada à vacinação durante a gravidez, ainda que tenha sido uma vacinação inadvertida ocorrida durante uma campanha que não foi planejada para avaliar este risco;
- No que se refere ao acompanhamento, a realização de um percentual de 77,1% de sorologia de recém-nascidos de mulheres suscetíveis pode ser avaliada como uma

cobertura razoável dadas as proporções do acompanhamento a ser realizado. Não há razões para supor que dentro do percentual de 22,9% de perdas estivesse predominando recém-nascidos IgM positivos. Entretanto, este mesmo dado não nos permite afirmar que entre as perdas não estivessem associadas a desfechos desfavoráveis;

Do total de 1.797 recém-nascidos com teste sorológico realizado, 63 (3,5%) tiveram resultados positivos e 1.734 (96,4%) resultados negativos. Este percentual de 3,5% de positividade é também significativamente maior que o risco teórico de 1,6% referido em literatura. Para explicar esta taxa de infecção mais elevada do que a anteriormente descrita em literatura encontrada no Brasil pode-se pensar em razões de natureza biológica e razões de natureza metodológica.

Como razões biológicas deve-se considerar:

- Cepas vacinais: Nos trabalhos encontrados na literatura e que subsidiam o risco teórico de infecção neonatal por vírus vacinal baseiam-se em cepas distintas: 1.6% (considerando todas as cepas RA 27/3, Cendehill e HPV-77) e 1.3% considerando a cepa RA 27/3. Desta forma, a cepa vacinal não explicaria as diferenças observadas.
- Idade gestacional no momento da vacinação: Este dado não foi referido na literatura anteriormente. Na infecção natural primária pelo vírus da rubéola, as maiores taxas de infecção fetal estão associadas ao acometimento em fase inicial da gestação. Quanto menor a idade gestacional maior a probabilidade de infecção fetal. Na amostra deste trabalho, a idade gestacional (IG) no momento da vacinação variou de menos de 4 a 12 semanas, sendo que 1.108 gestantes, em cuja ficha constava esta informação, (41%) apresentavam IG < 4 semanas. A mediana da idade gestacional no momento da vacinação foi de 6 semanas com intervalo de 1 – 37, considerando os estados de Minas Gerais, Goiás, Pernambuco e Rio de Janeiro. Nos três primeiros, a mediana foi de 4 semanas. Entretanto, o Estado do Rio de Janeiro apresentou mediana de 10 semanas, resultando na mediana 6 global para os 4 estados.

Como razões metodológicas para a diferença das taxas de infecção congênita por vírus vacinal encontradas no Brasil e na literatura internacional, deve-se considerar:

- Tamanho da amostra: Para estimar a taxa de infecção fetal de 1,3% com a cepa RA 27/3 o total de mulheres grávidas vacinadas foi de 816<sup>3,25</sup>, destas 344 suscetíveis com 300 nascidos vivos dos quais 6 com evidência laboratorial de infecção congênita e nenhum com defeito compatível com SRC. No Brasil, estes

números foram consideravelmente maiores. Apenas nesta amostra de 8 estados, foram vacinadas 20.395 mulheres grávidas, das quais 2.330 eram suscetíveis no momento da vacinação. Destas, 1.797 tiveram seus recém-nascidos testados, dos quais 1.734 apresentaram resultado negativo para IgM e 63 resultado positivo indicando infecção fetal, o que corresponde à taxa de 3,5%. Algumas das estimativas apresentavam grande flutuação amostral tanto dos dados do Brasil em relação aos dados de literatura quanto dos dados de uma unidade federada para outra dentro do País.

- Teste sorológico usado: nos estudos anteriores não se tem clara referência do método utilizado para definir estado imunológico da gestante no momento da vacinação. Em todo o Brasil, utilizou-se a dosagem sérica de anticorpos rubéola-específicos e à exceção de São Paulo que utilizou o teste de marca comercial Organon, os demais estados utilizaram a marca Behring.
- Viés de seleção: a amostra final de gestantes e recém-nascidos com resultados disponíveis resultou de fatores de seleção não controlados. Desta forma, não é possível dimensionar o grau de acurácia das estimativas da taxa de infecção de congênita da rubéola e de suscetibilidade das gestantes.

Em mais de 30 anos de uso da vacina contra rubéola, poucos são os estudos de acompanhamento de grávidas inadvertidamente vacinadas. Na literatura encontramos um total de 816 gestantes vacinadas e destas 350 suscetíveis, com 6 recém-nascidos IgM positivos e nenhum com alterações compatíveis de SRC<sup>11,14,3</sup>. Recentemente, dados de vacinação anti-rubéola dos países do Caribe de Língua Inglesa e do Chile, mostraram que 466 gestantes foram inadvertidamente vacinadas e nenhum RN apresentou IgM positiva para rubéola<sup>16</sup>. Todos estes estudos utilizaram o teste sorológico de detecção de IgM específica para rubéola para demonstrar a infecção no recém-nascido. No entanto, dados de presença do vírus em secreções respiratórias de recém-nascidos não foram pesquisados nos estudos acima.

Estudos prévios descritos na literatura mostram somente poucos casos de isolamento do vírus da rubéola em tecidos fetais obtidos após aborto<sup>28,29</sup>. Entretanto, devido a falta de tecnologia apropriada disponível à época, não foi possível demonstrar que era vacinal o vírus isolado em culturas celulares. Um trabalho recente<sup>18</sup> mostra a transmissão vertical do vírus vacinal, em 1 dos 6 casos estudados de RN de mães inadvertidamente vacinadas e a excreção prolongada por 8 meses em amostras de urina.

Este foi o primeiro trabalho publicado de um caso de vírus vacinal relacionado à infecção fetal persistente.

Em relação à detecção do vírus selvagem e ao desenvolvimento de SRC foi verificado em alguns estudos utilizando fluido amniótico, vilosidade coriônica, soro de cordão umbilical e órgãos fetais como materiais clínicos para detecção viral que a presença do vírus selvagem deve ser interpretada com cuidado já que a presença do vírus da rubéola na placenta pode não refletir infecção fetal<sup>30</sup>. Um outro estudo demonstrou que somente 30% dos fetos infectados com o vírus da rubéola desenvolveram problemas congênitos<sup>31</sup>. Portanto, sabíamos que o achado de vírus vacinal não implicaria necessariamente em infecção fetal com danos. Em nosso estudo não foi possível a detecção viral em nenhuma das 34 amostras clínicas estudadas (dados não apresentados). Trabalhamos com diferentes protocolos e diversos conjuntos de *primers* para análise do vírus da rubéola diretamente de materiais clínicos obtidos destes RN. A não detecção de vírus vacinais em amostras clínicas e a dificuldade de detectar vírus selvagem de RN nascidos com SRC foram também relatadas por investigadores do CDC em Atlanta (Icenogle e Katow, comunicação pessoal) e do CPHL em Londres (Jin, comunicação pessoal). As amostras coletadas de RN do estado de São Paulo estão sendo analisadas e resultados prévios não mostraram detecção viral (Ana Sardinha, IAL, comunicação oral). Não se encontram na literatura dados de curva de excreção viral após nascimento, em filhos de mães vacinadas contra rubéola. Um estudo publicado por Cooper<sup>32</sup> em 1967 mostra que o vírus da rubéola pode ser encontrado em secreções de nasofaringe em mais de 80% de RN com SRC durante o primeiro mês de vida, 62% na idade de 1-4 meses, 33% na idade de 5-8 meses, 11% entre 9-12 meses e somente 3% durante o segundo ano de vida. Considerando-se estes dados e relacionando com o tempo de coleta das amostras deste estudo, verificamos que das 25 amostras com dados de tempo de coleta, 18 foram coletadas após o primeiro mês de vida. Considerando que o tempo de excreção do vírus vacinal deva ser menor do que o selvagem as nossas chances de detecção viral não seriam maiores do que 60%. Além disto, a detecção viral em casos de rubéola pós-natal não é muito grande. Jin et al<sup>22</sup> encontraram 42 e 3% de positividade quando amostras de fluido oral foram coletadas até 7 dias e entre 8-14 dias após início de exantema, respectivamente. Dados obtidos pelo CDC mostram que em 37 swabs de garganta de casos confirmados de rubéola foi detectado vírus em 17 casos (46%) (J Icenogle, comunicação pessoal).

A linhagem vacinal do vírus da rubéola apresenta diferenças genômicas que permitem separá-la das amostras selvagens<sup>33,34</sup>. Isto é extremamente importante para a

análise de eventos adversos e apoio aos programas de vacinação. A caracterização molecular dos vírus pode dar uma informação importante em países que estão implementando campanhas de vacinação em massa para mulheres em idade fértil. Algumas mulheres grávidas podem ser vacinadas inadvertidamente e durante algumas campanhas o vírus selvagem da rubéola pode estar circulando. A caracterização molecular dos vírus coletados de bebês com infecção congênita poderá esclarecer os casos associados ou não a vacina.

## **5.1 Conclusões e recomendações**

Embora constitua a maior coorte de gestantes vacinadas já acompanhada as evidências geradas por este estudo não permitem mudar as recomendações em relação à vacinação contra rubéola na gestação. Mesmo não tendo havido casos de Síndrome da Rubéola Congênita associada à vacinação, a taxa de infecção congênita por rubéola não foi trivial e precisa ser valorizada nas recomendações do programa de controle das doenças exantemáticas. Além disso, o acompanhamento destas crianças ainda não se completou até o momento de modo a assegurar que deficiências de desenvolvimento mais sutis não estejam presentes. Desta forma, os dados parecem sustentar a recomendação de não indicar a vacinação em gestantes, e de não interromper a gravidez nos casos de vacinação inadvertida contra rubéola. Vacinação em massa contra rubéola em mulheres em idade fértil deverá se tornar desnecessária e incomum no futuro, à medida que as coortes cada vez mais chegam à idade adulta já expostas a pelo menos uma dose da vacina tríplice viral. Mas se forem utilizadas em ações de imunização, deverão continuar incluindo estratégias de captação e acompanhamento das gestações, com investigação clínica e laboratorial exaustiva de modo que as recomendações futuras possam ser formuladas sem a ambigüidade das atuais.

Como recomendações poderiam ser destacadas: (1) concluir o seguimento de uma coorte de crianças IgM+ até a fase escolar com avaliação clínica, especialmente audiométrica e de desenvolvimento mental; e (2) investigação sorológica para o sarampo na soroteca remanescente, considerando que a literatura científica relacionada a possíveis eventos adversos da vacina contra sarampo na gestação ainda é escassa.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Silva RRS. Rubéola. IN: Farhat CK, organizador. Imunizações: Fundamentos e Práticas. Sao Paulo. Editora Atheneu, 2000 p. 389-402
2. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. Lancet 2004; 363:1127-37.
3. Plotkin SA. & Reef S. Rubella Vaccine. Plotkin, SA. & Orenstein WA organizadores. Vaccine. Philadelphia. Editora W.B. Saunders 2004.p.707-743.
4. Cooper L. La Carga del síndrome de la rubéola congénita. Ciro de Quadros, organizador. Vacunas. Washington, DC. Editora OPS, 2004.p.57-65.
5. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome. Pan American J Public Health 2003;14(5): 306-15.
6. Castillo-Solorzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, Quadros C A. New horizons in the control of Rubella and prevention of congenital Rubella syndrome in the Americas. J Infect Dis 2003; 187(1):146-152.
7. Rey LC, Barbosa LMN, Osterno CL, Ramalho ILC, Vilar DCLF, Memório AMF et al. Inquérito sorológico de rubéola na era pré-vacinação em creches, escolas e maternidades de Fortaleza. J Pediatria 1998;74(6);467-71.
8. Fonseca SMD, Dantas VCR, Dantas MT, fernandes JV. Avaliação do estado imune de mulheres em idade reprodutiva em relação ao vírus da rubéola. Ver Bras Ginecol Obstet 1999;21(5):261-66.
9. Moreira LMO, Silca J, Góes A, Tavares Neto A. nível sorológico para rubéola em uma população de gestantes da cidade de Salvador. J Brás Ginec 1982;92(6):333-34.
10. Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional da Saúde, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico para a campanha de vacinação contra rubéola em mulheres em idade fértil. Brasília, 2001.

11. Advisory Committee on Immunization Practices. Measles, Mumps, and Rubella – Vaccine: Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998; 47(RR-8);1-57
12. Chen, R. Davis, R.L, Sheedy, K.M. Safety of Immunizations. Plotkin SA, Orenstein WA,organizadores.In Vaccine. Philadelphia. Editora Elsevier. 2003. p. 1557-1581.
13. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV. Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. Washington DC: National Academy Press, 1991.
14. Tookey P A, Jones G, Miller B H R, Peckham C S. Rubella vaccination in pregnancy. Commun Dis Rep CDR Wkly 1991; 1:R86-R88
15. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti MF, Mah C, Andreou S, Coren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. American J Med Gen 2004; 130A:52-54.
16. OPAS, 2004. Recomendações do Ad-Hoc panel experts meeting on rubella and measles. Washington, 2004. Disponível em CDROM.
17. Fleet WF, Benz EW, Karzon DT, Lafkowitz LB, Herrmann Kl. Fetal consequences of maternal rubella immunization. JAMA 1974;227:621-27.
18. Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B, faber R, Piskazeck U, Liebert U G. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertend vaccination during early pregnancy. Journal of Medical Virology, 2000, 61:155-158
19. Fundação Nacional de Saúde. Rubéola-2002: Orientações para o vacinador. Fundação Nacional de Saúde.Brasília; FUNASA, 2002.p20.
20. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-azad T, Gray M, Ball J, Head C, Ratman S. Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. J Clin Virol ,2004; 30:233-238.

21. Donadio F F , Siqueira M M , Vyse A, Jin L, Oliveira, S A. The genomic analysis of rubella virus detected from outbreak and sporadic cases in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol*, 2003; 27;205-209.
22. Jin L, Vyse A, Brown DW. The role of RT-PCR assay of oral fluid for diagnosis and surveillance of measles, mumps and rubella. *Bull WHO* 2002; 80:76-77.
23. Bosma TJ, Corbert KM, O'Shea S, Banatvala JE, Best JM. PCR for detection of rubella virus RNA in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1995;1075-79.
24. Howson CP, Fineberg HV. Adverse events following pertussis and rubella vaccine. Summary of a report of the Institute of Medicine. *JAMA* 1992;267 (3): 392-96.
25. Centers for Diseases Control. Rubella vaccination during pregnancy-USA, 1971-1988. *MMWR* 1989; 38(17):289-293.
26. Coulter C, Wood R, Robson J. Rubella infection in pregnancy. *Commun Dis Intel* 1999;23(4):93-96.
27. Ebehart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993;82:797-801 *apud* Morgan-Capner P, Crowcroft NS. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy. *Commun Dis Publ Health* 2002; 5 (1): 59-71.
28. Banatvala JE, O'Shea S, Best JM, Nicholls MV, Cooper K. Transmission of RA27/3 rubella vaccine strain to products of conception. *Lancet* 1981;1:392.
29. Bernstein DI, Ogra PL. Fetomaternal aspects of immunization with RA27/3 live attenuated rubella vaccine during pregnancy. *J Pediatr* 1980; 97:467-470.
30. Jeffries D, Hudson CN. Introduction. In: Jeffries D, Hudson CN, Organizadores. *In Viral infection in obstetrics and gynecology*. Editora Arnold. London. 1999.
31. Katow S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. *Intervirology* 1998; 41:163-169

32. Cooper LZ, Krugman S. Clinical manifestation of postnatal and congenital rubella. *Arch Ophtalm* 1967;77:434-37.
33. Frey T K, Albernaty E S. Identification of strain-specific nucleotide sequence in the RA27/3 rubella virus vaccine. *J Infect Dis* 1993; 168:854-864
34. Zeng D P, Zhou Y M, Zhao K, Han Y R, Frey T K. Characterization of genotype II Rubella virus strains. *Arch Virol*, 2003; 148:1835-1850



**ANEXO 1: Guia para Vigilância e Acompanhamento de gestantes vacinadas  
inadvertidamente contra rubéola**

Brasília, 10 de maio de 2002.

## **Acompanhamento das mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente com a vacina contra rubéola (dupla viral)**

### **I. Justificativa:**

Até esta data não se documentou nenhum caso de síndrome de rubéola congênita em filhos de mulheres grávidas suscetíveis que receberam a vacina com a cepa (RA/27/3), apesar de mais de 30 anos de experiência nos Estados Unidos, Reino Unido, e Alemanha, e em outros países que fizeram campanhas com mulheres em idade fértil (países do Caribe, Chile, Costa Rica).

No entanto, o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente ou que engravidaram no período de 30 dias após serem vacinadas é fundamental para o controle e segurança destas gestantes, e dos recém-nascidos. Além do que, é importante se consolidar a segurança da vacina contra rubéola. As informações serão analisadas e subsidiarão recomendações técnicas pertinentes às indicações da vacinação contra rubéola em mulheres em idade fértil.

### **II. Objetivos:**

- 1) Acompanhar todas as gestantes que foram vacinadas inadvertidamente durante a campanha de vacinação contra rubéola e mulheres que engravidarem dentro de 30 dias após a vacinação.
- 2) Acompanhar, avaliar e classificar o recém-nascido segundo a definição de infecção congênita por rubéola (IRC) e síndrome de rubéola congênita (SRC).

### **III. Metodologia:**

#### **A. Avaliação da gestante (Anexo 1.1)**

Na situação de se administrar inadvertidamente a vacina dupla viral em mulheres grávidas ou que engravidaram dentro de 30 dias após a vacinação, recomenda – se:

1. Coletar de imediato, uma amostra sanguínea da paciente para pesquisa de anticorpos IgM e IgG específicos contra rubéola. Esta amostra deverá ser enviada ao Laboratório Central Estadual – LACEN - (Anexo 1.2). A pesquisa de anticorpos será feita pelo método de Ensaio Imunoenzimático (EIE).
2. Preenchimento de ficha de acompanhamento (Anexo 1.3) pelo profissional responsável pela sala de vacina.

3. Enviar a ficha de acompanhamento para o Centro de Referência e Imunobiológicos Especiais (CRIE), em atenção ao técnico responsável. Oportunamente, a CGPNI estará fornecendo orientações referentes á remessa dos dados.

4. Iniciar seguimento clínico das gestantes vacinadas em serviço previamente definido.

## **B. Avaliação imunológica da gestante após vacinação contra rubéola (Anexo 1.1)**

**1** - Se a coleta ocorrer **até 30 dias** após a data da vacinação:

**1.a.** IgM (+), com IgG (-) ou IgG (+): A gestante é considerada **suscetível** à rubéola no momento da vacinação devendo ser acompanhada.

**1.b.** IgM (-), com IgG (-): A gestante é considerada **suscetível** à rubéola no momento da vacinação. Deverá ser colhida uma segunda amostra após 15 dias e seguir o algoritmo (anexo 1.1). Se permanecer negativo, a gestante não precisa ser acompanhada, mas precisa ser vacinada contra rubéola no pós-parto imediato.

**1.c.** IgM (-), com IgG (+): A gestante é considerada **imune** à rubéola no momento da vacinação e não precisa ser acompanhada.

**Obs:** A detecção de anticorpos IgM dentro da primeira semana após vacinação pode representar uma infecção pelo vírus selvagem e não ter relação alguma com a vacinação. Neste caso deverá se proceder a uma avaliação individual pelo médico assistente.

**2.** Se a coleta ocorreu **> 30 dias** após a vacinação:

**2.a.** IgM(+), IgG(-) ou IgG(+): A gestante é considerada **suscetível** à rubéola no momento da vacinação e deverá ser acompanhada.

**2.b.** IgM(-) e IgG(-): A gestante é considerada **suscetível** à rubéola no momento da vacinação. A gestante não precisa ser acompanhada, mas precisa ser vacinada contra rubéola no pós-parto imediato.

**2.c. IgM(-) e IgG(+): Ignorado.** Devido a coleta tardia, não é possível determinar o estado de imunidade da mulher no momento da vacinação, portanto, não há indicação de acompanhar a gestante nem o recém-nascido.

### **C. Acompanhamento do recém-nascido (Anexo 1.3):**

No momento do parto, colher sangue do recém-nascido (ou havendo impossibilidade, colher do cordão umbilical) (Anexo 1.2), e enviá-la ao laboratório de referência estadual (LACEN) para determinação de anticorpos específicos IgM e IgG contra rubéola.

Obs.: Se não ocorrer a coleta de sangue do recém-nascido no momento do parto ou até a alta do mesmo, a coleta só poderá ser realizada até os 3 meses de idade do recém-nascido. Neste caso, a criança será acompanhada, mas não fará parte do estudo.

#### **a. Resultado IgM positivo:**

Indica que o vírus de rubéola (selvagem ou vacinal) infectou o recém-nascido na sua fase fetal (infecção pelo vírus da rubéola). Isso não implica, necessariamente, na apresentação de malformações, com evolução para a síndrome da rubéola congênita. Para não gerar dúvidas e concluir o caso, será necessário insistir na revisão clínica cuidadosa do recém-nascido por médicos especialistas e coletar espécimes (secreção nasofaríngea) para identificação viral (Anexo 1.2), com objetivo de diferenciar o vírus selvagem do vírus vacinal. Uma segunda amostra de sangue deverá ser coletada e testada para confirmar o resultado IgM positiva. Esta segunda amostra deverá ser coletada o antes possível.

Após avaliação médica e diante dos exames complementares do recém-nascido, tendo sido afastado o diagnóstico de malformações congênitas, dar-se-á continuidade ao seguimento habitual para crianças sadias na puericultura.

Nas situações de malformações congênitas em que foram afastadas outras etiologias (CMV, toxoplasmose, sífilis, herpes, genéticos e outros) a criança deverá ser

classificada de acordo com as definições abaixo e ser acompanhada por especialistas, dentro das necessidades do caso em questão.

**b. Resultado IgM Negativo:**

Realizar pesquisa de IgG. Se a pesquisa de IgG for negativa: descartar infecção congênita por rubéola. Se a pesquisa de IgG for positiva, coletar uma segunda amostra após 3 meses. Na segunda amostra, se houver manutenção do título de IgG, confirmar infecção congênita por rubéola. Se houver queda acentuada no título de IgG, descartar infecção congênita (a queda dos níveis de IgG provenientes da mãe por transferência passiva esperada, é de um título duas vezes menor a cada mês). Se for IgM negativo e com manifestação de malformações congênitas, pesquisar outros agentes etiológicos (toxoplasmose, CMV, herpes, sífilis e outras pesquisas genéticas).

**D. Definição de casos de infecção congênita de rubéola e de SRC associado à vacina contra rubéola**

1. Infecção congênita da rubéola pelo vírus vacinal em recém-nascidos:

Na situação em que a gestante foi vacinada inadvertidamente contra rubéola e o RN apresenta IgM positiva contra rubéola, além da identificação do vírus vacinal, porém sem manifestações clínicas da SRC.

2. Síndrome da Rubéola Congênita associada à vacina de rubéola:

Na situação em que a gestante foi vacinada inadvertidamente contra rubéola e o RN se encaixa na definição clínico de caso de SRC (veja em baixo), e é IgM positivo com a identificação do vírus vacinal. Todos os exames necessários para a adequada classificação final dos casos deverão ser realizados.

3. Infecção congênita da rubéola pelo vírus selvagem em recém-nascidos:

Na situação em que o RN apresenta IgM positiva contra rubéola, além da identificação do vírus selvagem, porém sem manifestações clínicas da SRC.

4. Síndrome da Rubéola Congênita associada à vírus selvagem de rubéola:

Na situação em que o RN apresenta se encaixa na definição clínico de caso de SRC e é IgM positivo com a identificação do vírus selvagem, ou é a mãe tem antecedentes, confirmados laboratorialmente, de adoecer com rubéola, durante a gestação (veja Manual Nacional de Vigilância de Sarampo e Rubéola para normas de vigilância e definições de caso). Todos os exames necessários para a classificação adequada final dos casos deverão ser realizados.

Definição clínica do caso:

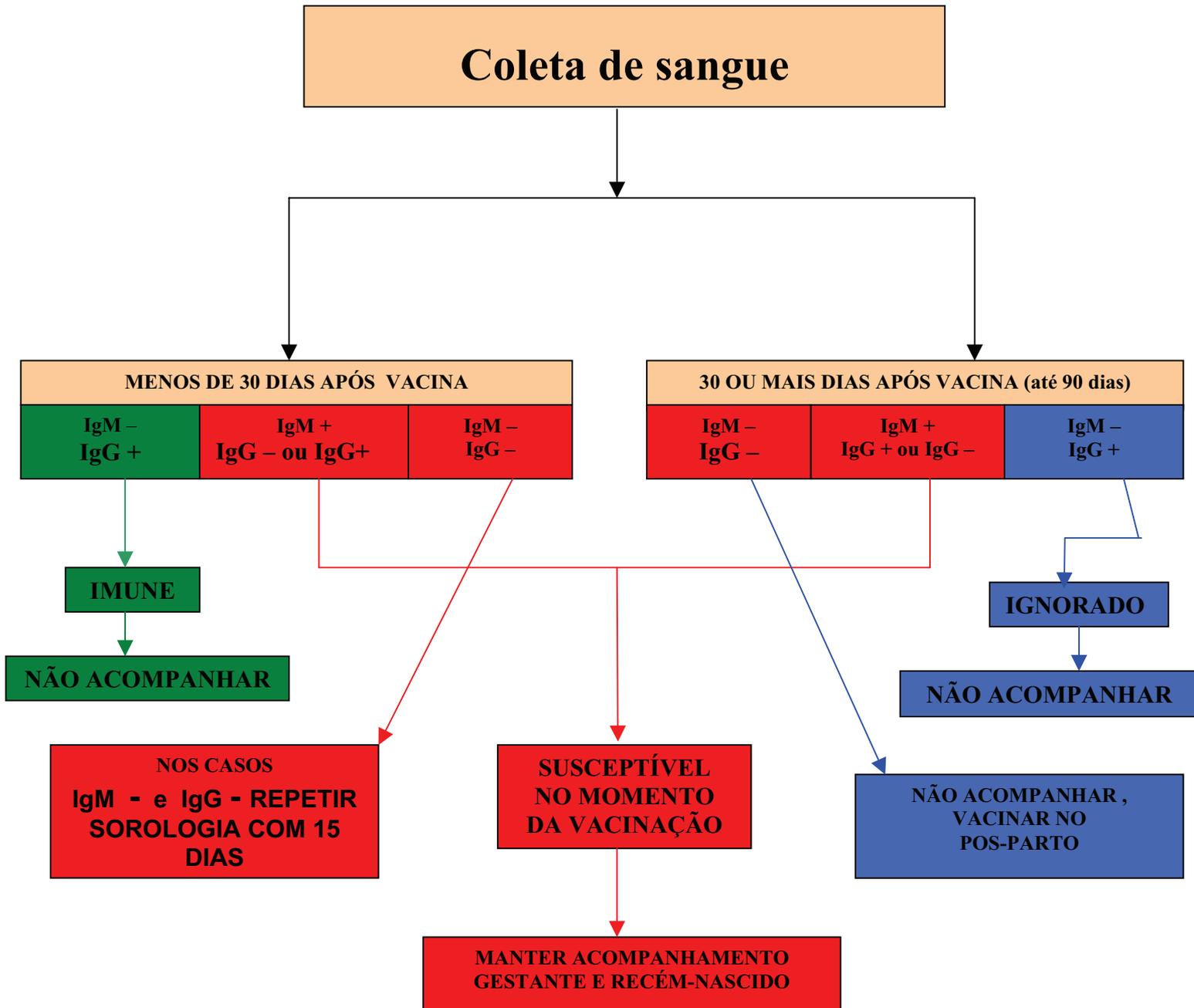
Os sinais compatíveis com a SRC são aqueles mencionados nas categorias abaixo. Um caso de SRC está definido como uma criança com um sinal do grupo (a) e um do grupo (b), ou dois do grupo (a):

- a. Catarata, glaucoma congênito, defeito congênito cardíaco (mais frequentes: persistência de ducto arterioso e estenose da artéria pulmonar), deficiência auditiva e retinose pigmentosa
- b. Púrpura, hepatoesplenomegalia, icterícia (início nas primeiras 24 horas de nascido e bilirrubina com predomínio da indireta), microcefalia, retardo de desenvolvimento, meningoencefalite, alterações ósseas (radiotransparência)

Para análise e seguimento específico de cada caso, é necessário criar um comitê. A função deste comitê será avaliar os dados clínicos, epidemiológicos, e laboratoriais de cada caso, levando em conta a situação epidemiológica de rubéola na área no momento da campanha. Este análise é importante dado a circulação atual de vírus selvagem no momento de campanha em alguns estados, e a possibilidade de ter casos de SRC causado pelo vírus selvagem no período após a campanha. Caso o estado não tenha ainda constituído o Comitê Assessor de Imunizações e/ou outro Comitê, será necessário formar um, para o acompanhamento dos casos notificados, integrando os especialistas que se fizerem necessário.

## ANEXO 1.1

### Interpretação de resultados sorológicos das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola



## ANEXO 1.2

### Ficha para a avaliação e acompanhamento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente ou que engravidaram até 30 dias após a vacinação contra a rubéola

Nome da gestante \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_ Ponto de referência \_\_\_\_\_

Município de Residência \_\_\_\_\_

Data da notificação \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Estado \_\_\_ Regional \_\_\_\_\_ Município \_\_\_\_\_

Nome unidade de saúde notificadora \_\_\_\_\_

Nome da unidade de saúde onde faz pré-natal \_\_\_\_\_

Telefones de contato: \_\_\_\_\_

Data da nascimento da gestante \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ anos

#### **Antecedentes da gestante**

Data da última menstruação \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Data de vacinação na campanha \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Apresentou algum evento adverso após a vacinação? \_\_\_ (1=sim, 2= não)

No caso afirmativo, especifique data \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ e evento \_\_\_\_\_

Foi vacinada contra rubéola (monovalente, dupla ou triplice viral) antes da campanha? \_\_\_\_\_

(1=Sim, 2= Não, 9= Não Sabe)

#### ***Os próximos dados deverão ser coletados do prontuário médico:***

Idade gestacional ao momento de vacinação \_\_\_ semanas. Data provável do parto \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Método de aferição da IG \_\_\_\_\_

Maternidade (setiver) \_\_\_\_\_

Antecedentes obstétricos: Gesta \_\_\_\_\_ Para \_\_\_\_\_ Aborto \_\_\_\_\_

#### **Resultados sorológicos da mãe:**

Data de Coleta	IgM*	IgG*
___ / ___ / ___		
___ / ___ / ___		
___ / ___ / ___		

**\*1=positivo, 2=negativo, 3 = indeterminado, 9= não realizado**

**Classificação final do caso:** Classificação do estado de imunidade no momento de vacinação: \_\_\_ (1= Suscetível 2= Imune 9=Ignorado)



**ANEXO 2: Guia para Vigilância e Acompanhamento de Recém-nascidos IgM+ de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola, suscetíveis no momento da vacinação (IgM+)**

## JUSTIFICATIVA

O risco teórico de infecção neonatal por vírus vacinal é da ordem de até 1,6%, menor portanto que os 3% de malformações na população em geral e muito menor ainda, que o risco de até 90% de Síndrome da Rubéola Congênita que se associa à infecção materna com o vírus da rubéola durante as 16 primeiras semanas de gestação.

Embora considerando a existência de um risco apenas teórico e a evidência científica que a vacina não causa danos fetais, faz-se necessária avaliação e acompanhamento das crianças nascidas de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola, em primeiro lugar para a segurança destas crianças e também para documentar e consolidar a segurança da vacina contra a rubéola.

## OBJETIVOS

- 1) Avaliar e acompanhar as crianças nascidas de mães vacinadas inadvertidamente contra a rubéola durante a gestação ou de mães que engravidaram dentro de 30 dias após a vacinação e que foram consideradas suscetíveis no momento da vacinação;
- 2) Classificar os recém-nascidos segundo a definição de SRC e infecção congênita por rubéola (ver protocolo de gestantes); e por tipo de vírus (selvagem ou vacinal);
- 3) Descrever o quadro clínico e perfil laboratorial destas crianças nascidas de mães suscetíveis;
- 4) Orientar o acompanhamento e condutas para estas crianças;
- 5) Avaliar o risco de ocorrência da SRC e infecção congênita pelo vírus vacinal em crianças nascidas por mães vacinadas inadvertidamente.**

## METODOLOGIA

As crianças de mães suscetíveis, com IgM+ ou persistência de IgG sérica elevada (ver anexo 1.3) após o nascimento deverão ser avaliadas segundo o roteiro abaixo:

### **Avaliação do recém-nascido – No berçário**

1. Exame clínico minucioso com objetivo de afastar mal-formações cardíacas, cerebrais ou renais;
2. Coleta de sangue periférico conforme anexo 1.2.
3. Exame oftalmológico;

4. Teste de triagem superficial para deficiência auditiva (audiometria comportamental);
5. Avaliar a presença de icterícia, anemia e púrpura.

## B. ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE ESPECIALIDADES

### - NO PRIMEIRO MÊS DE VIDA

1. Coletar swab de oro e nasofaringe
2. Exame pediátrico geral;
3. Exame oftalmológico;
4. Exame neurológico;
5. Exame cardiológico;
6. Exame otorrinolaringológico;
7. Avaliação do estado nutricional através de peso e altura; medida de perímetro cefálico.

### - TRÊS MESES

1. Dosagem sérica de IgM e IgG Rubéola-específica e coletar swab de oro e nasofaringe.
2. Exame pediátrico geral;
3. Exame oftalmológico;
4. Exame neurológico;
5. Exame cardiológico;
6. Exame otorrinolaringológico;
7. Avaliação do estado nutricional através de peso e altura; medida de perímetro cefálico.

### - SEIS MESES

1. Dosagem sérica de IgM e IgG Rubéola-específica e coletar swab de oro e nasofaringe;
2. Exame pediátrico geral;
3. Exame oftalmológico;
4. Exame neurológico;
5. Exame cardiológico;

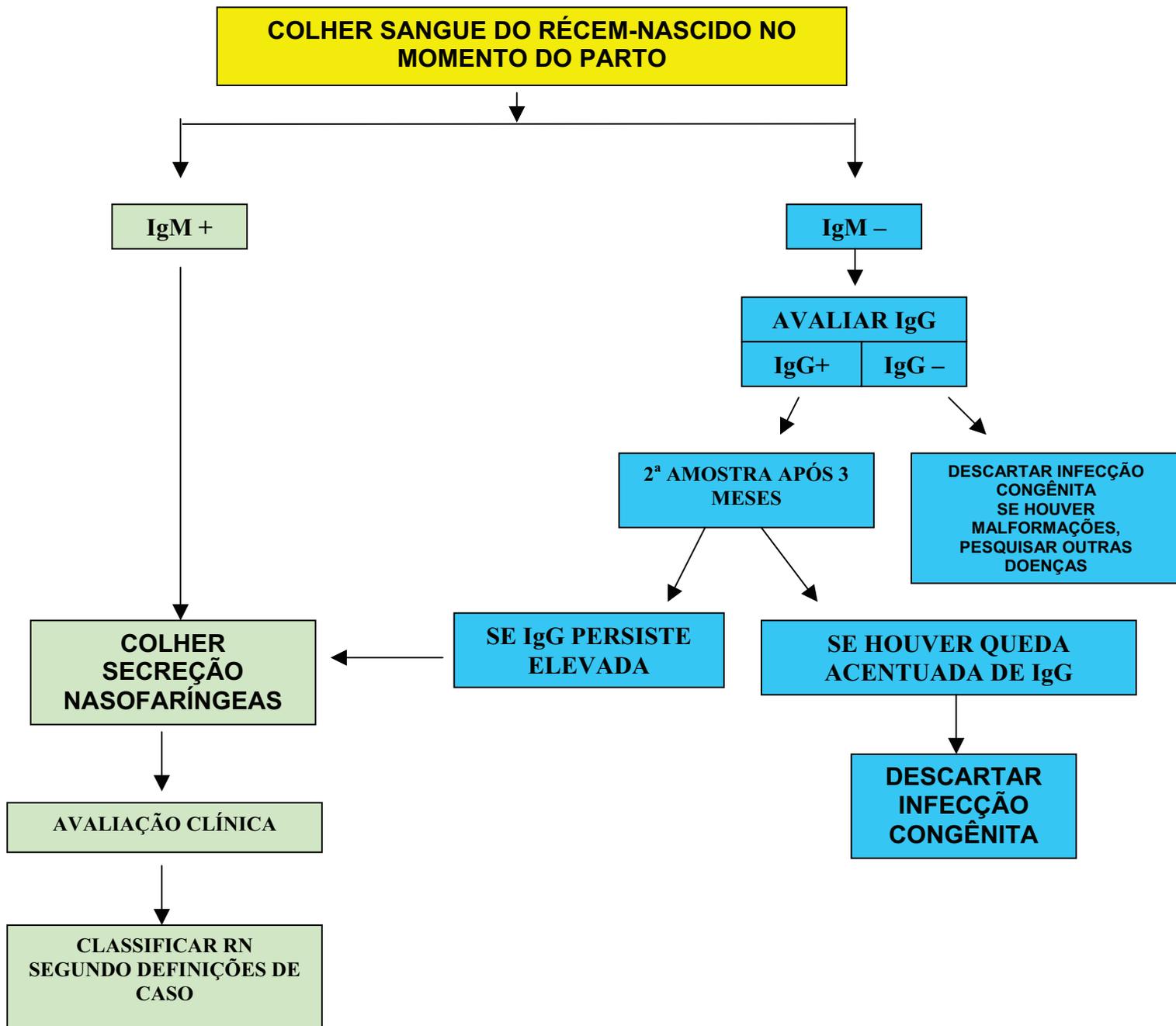
6. Exame otorrinolaringológico;
7. Avaliação do estado nutricional através de peso e altura; medida de perímetro cefálico.

- UM ANO

**1. Dosagem sérica de IgM e IgG Rubéola-específica;**

**Afastando o diagnóstico de lesão fetal pelo vírus vacinal desconsiderar a criança como de risco, liberando-a do seguimento, tranquilizando a família e encaminhando para puericultura normal e programas rotineiros de vacinação, incluindo a vacinação contra a Rubéola.**

**ANEXO 1.3  
RECÉM-NASCIDOS**



Anexo - 1.5

**Ficha individual para a avaliação e acompanhamento de produtos (abortos, natimortos, e recém- nascidos) de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente durante a campanha de vacinação contra a rubéola, 2001**

Favor preencher esta ficha para cada criança.No caso de gemelares, anote número do gêmeo

Nome da mãe \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_

Ponto de referência \_\_\_\_\_

Data de nascimento da mãe \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ anos (idade no momento de parto/aborto)

Telefones de contato \_\_\_\_\_

Data de preenchimento da ficha \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_

Estado \_\_\_\_\_ Regional \_\_\_\_\_ Município \_\_\_\_\_ DS \_\_\_\_\_

**Dados do Produto**

Produto de gestação \_\_\_\_\_ (1= Nascido vivo , 2= Natimorto , 3= Aborto )

\* se o produto for aborto o natimorto, favor anexar cópia do estudo anatomopatológico (se disponível)

Data da nascimento ou aborto \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ Idade gestacional \_\_\_\_\_ semanas

Se for recém-nascido, nome da criança \_\_\_\_\_

Peso ao nascer \_\_\_\_\_ gramas Estatura \_\_\_\_\_ cm Sexo \_\_\_\_\_ (1= M , 2 = F)

Perímetro cefálico \_\_\_\_\_ cm Perímetro abdominal \_\_\_\_\_ cm Perímetro torácico \_\_\_\_\_ cm

Complicações durante o parto \_\_\_\_\_ (1=Sim, 2= Não, 9= Ign) Especifique \_\_\_\_\_

**Dados de Sorologia**

Data de Coleta	Resultado IgM 1= pos, 2= neg, 3= indeterminado, 9= não realizado	Resultado IgG 1= pos, 2= neg, 3= indeterminado, 9= não realizado
___/___/___		
___/___/___		
___/___/___		

Interpretação dos títulos IgG: \_\_\_\_\_ 1=queda 2= persistencia 3=aumento

## Exame pediátrico geral

Sinais e Sintomas	1 = sim	2 = não	9=Ig n	Observ.
Catarata (bilateral ou unilateral)				
Glaucoma congênito				
Anoftalmia/Microftalmia				
Microcefalia				
Calcificação intra-craniana				
Persistência do canal arterial				
Estenose pulmonar				
Cardiopatia não especificada				
Outra cardiopatia (especifique)				Especificar: _____ CID: □□□□
Meningoencefalite "viral"				
Hepatomegalia				
Esplenomegalia				
Icterícia				
Trombocitopenia				
Púrpura (petéquias, equimoses)				
Alterações ósseas				
Outros. Especifique				Especificar: _____ CID: □□□□

**Em RN IgM+ ou com níveis de IgG persistentemente elevados, realizar exames de isolamento viral e as seguintes avaliações de especialidade em 1 mês, 3 meses, 6 meses, e 12 meses de idade:**

### **I-Amostras para isolamento viral –swab orofaríngeo:**

Data de coleta \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Se outro tipo de amostra, especificar: \_\_\_\_\_)

Resultado \_\_\_\_ (1= pos, 2= neg, 3= indetermin., 9= não realizado)

### **Estudos para outras etiologias:**

Teste	Data	Teste realizado	Resultado*
CMV	____ / ____ / ____		
Toxo	____ / ____ / ____		
Sífilis	____ / ____ / ____		
Herpes	____ / ____ / ____		
Outro	____ / ____ / ____		

\*1 = positivo, 2 = negativo, 3 = indeterminado, 9 = não realizado

**II-Avaliação otorrinolaringológica** Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Resultado:

---

---

---

- Emissão otoacústica \_\_\_\_ Data \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_  
Resultado

---

**III-Avaliação Oftalmológica** \_\_\_\_ Data \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_

Resultado:

---

---

**IV-Avaliação Cardiológica** \_\_\_\_ Data \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_

Resultado:

---

---

**V-Avaliação Neurológica** \_\_\_\_ Data \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_

Resultado:

---

---

**Classificação final do caso:**

\_\_\_\_ (1=Sem infecção , 2= Infecção de rubéola congênita associado ao vírus selvagem,

3= SRC associada ao vírus selvagem, 4= IRC associado ao vírus vacinal 5= SRC associado ao vírus vacinal , 6=outro diagnóstico, especifique)

Outro diagnóstico \_\_\_\_\_

**Observações:** \_\_\_\_\_

---

## ANEXO 3

### Análise de Laboratório:

Procedimentos para coleta de amostras para determinação de anticorpos IgM e IgG contra rubéola, e para isolamento e identificação virais

#### A. Coleta de sangue para sorologia:

1. Obter assepticamente sangue venoso em um tubo sem anti-coagulante e devidamente rotulado com o **nome do paciente** e **data de coleta**. Deverá ser colhido 5mL de sangue para as mães e 3 ml para as crianças.

No laboratório:

2. Em serviços que não dispõem de centrifuga, deixar aproximadamente 1-2 horas em temperatura ambiente para que o coágulo se retraia. Retirar o soro, cuidadosamente, com auxílio de pipeta Pasteur.

Em serviços que dispõem de centrifuga, após retração do coágulo, centrifugar o soro no próprio tubo, com tampa, a 1500rpm, por 5 minutos.

3. Transferir o soro para outro frasco estéril, com tampa, identificado com o **nome do paciente** e **data de coleta**.

4. Conservar em geladeira a 4<sup>o</sup>C por, no máximo, 48 horas. Após, no freezer em temperatura de -20C.

5. Enviar ao laboratório de referência, em caixa térmica, com gelo reciclável.

#### B. Coleta para isolamento viral através de swab de oro e naso-faringe:

1. Coletar 3 amostras, utilizando 3 swabs estéreis: um em cada uma das narina (parte posterior, perto da nasofaringe) e um de garganta, friccionando a mucosa para obter um número adequado de células.

3. Colocar os 3 swabs de cada paciente em um mesmo tubo contendo 3 ml de meio de transporte viral, fornecido pelo laboratório (pode-se usar tampão PBS, pH 7,2).

4. Identificar o tubo com o **nome do paciente** e **data de coleta**.

5. Conservar em geladeira até 24-48 horas. **NAO CONGELAR**. Enviar ao laboratório em caixa térmica, com gelo reciclável.

#### C. Interpretação de resultados laboratoriais:

De acordo com o Guia de campo do MS a interpretação dos resultados laboratoriais ocorre conforme a tabela abaixo:

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE CASO SUSPEITO DE SRC (\*)

PERÍODO DE COLETA	PESQUISA	RESULTADO	CONDUTA
Logo após o nascimento ou a suspeita de SRC	IgM	Positivo	Confirmar o caso.
		Negativo	Realizar pesquisa de IgG.
	IgG	Positivo	Coletar 2ª amostra após 3 meses.
		Negativo	Descartar o caso.
Após 3 meses da 1ª coleta	IgG	Se o IgG mantiver o título anterior ou for maior.	Confirmar o caso.
		Se houver queda acentuada do título de IgG comparado com o anterior.	Descartar o caso.

(\*) – Recém nascido cuja mãe teve diagnóstico confirmado de Rubéola, durante a gestação, ou lactente com suspeita de SRC.

Observação: Quando a mãe não foi investigada anteriormente realizar na mesma a pesquisa de IgM e IgG. Se os resultados forem negativos: **DESCARTAR O CASO.**

Os kits para detecção de IgM apresentam uma especificidade em torno de 98%. Assim, toda amostra com resultado IgM positivo será re-testado utilizando outro kit comercial, de preferência por um ensaio de captura de IgM.

**A detecção viral nas secreções de oro/nasofaringe demonstrará a presença de vírus e permitirá a diferenciação do tipo de vírus (vacinal ou selvagem) por meio de sequenciamento.**

## **ANEXO 3**

### ***Campanha de Vacinação contra rubéola para mulheres de 12 a 39 anos***

#### ***Acompanhamento das grávidas vacinadas inadvertidamente e mulheres que engravidarem dentro de 30 dias após a vacinação.***

##### ***Atribuições e Atividades Institucionais.***

#### ***1. Nível Municipal: Secretaria Municipal de Saúde***

- Capacitar os profissionais das Unidades de Saúde na operacionalização da vacinação contra rubéola, utilizando o manual de orientação ao vacinador e/ou manual de normas do Programa Nacional de Imunizações.
- Captar as gestantes inadvertidamente vacinadas durante a campanha de vacinação ou que engravidarem dentro de 30 dias após a vacinação.
- Coletar imediatamente uma amostra de sangue das gestantes inadvertidamente vacinadas, conforme o Guia de Vigilância e Acompanhamento de Gestantes Vacinadas Inadvertidamente contra a Rubéola, suscetíveis no momento da vacinação.
- Enviar o sangue ou soro ao laboratório de referência ou LACEN.
- Receber ou buscar o resultado individual dos exames das gestantes vacinadas inadvertidamente, de acordo com o fluxo local.
- Encaminhar o resultado do LACEN à Unidade de Saúde solicitante e informar ao serviço de pré –natal da gestante.
- Coletar sangue de RN de mãe suscetível.
- Encaminhar o sangue ao laboratório de referência ou LACEN.
- Notificar à Secretaria Estadual de Saúde as gestantes vacinadas inadvertidamente e o RN de mãe suscetíveis ( PNI/VE )
- Avaliar os resultados laboratoriais, identificar e classificar os recém-nascidos, conforme o Guia de Vigilância e Acompanhamento de Gestantes Vacinadas Inadvertidamente contra a Rubéola, suscetíveis no momento da vacinação.
- Garantir o acompanhamento das gestantes suscetíveis no serviço de pré-natal.

## **2. *Nível Regional (se houver):***

- Acompanhar o Município
- Notificar à Secretaria Estadual de Saúde ( PNI/VE ).

## **3. *Nível Estadual – Secretaria Estadual de Saúde ( PNI/VE ).***

- Receber os resultados do LACEN.
- Encaminhar os resultados às Secretarias Municipais de Saúde.
- Analisar as fichas das gestantes vacinadas inadvertidamente em reuniões periódicas , das quais deverão participar os técnicos do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais.
- Avaliar os resultados laboratoriais, identificar e classificar os recém-nascidos, conforme o Guia de Vigilância e Acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola, suscetíveis no momento da vacinação.
- Discutir os casos com o Comitê Estadual de Imunizações, se necessário.
- Articular com a área de assistência da Secretaria Estadual de Saúde e definir a Unidade de Referência para o acompanhamento das crianças IgM (+)
- Notificação ao CENEPI ( CGPNI )

## **• *Nível Central (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE/ CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA)***

- Manter o banco de dados (CGPNI)
- Consolidar os dados ( CGPNI )
- Analisar os dados ( CGPEV/CGPNI )
- Apoiar tecnicamente os estados ( CGPEV/CGPNI )
- Retroalimentar e disseminar as informações para : Secretarias Estaduais de Saúde, Conselho Federal de Medicina, Conassems, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Infectologia, FEBRASGO, APAE, Secretaria de Assistência à Saúde/MS , Secretaria de Políticas de Saúde/MS ( PACS e PSF ) Universidades Federais, Canal Saúde, FIOCRUZ, Instituto Adolfo Lutz, Instituto Butantan, TECPAR. (CGPNI)
- Instalar linha telefônica direta para a população – ECLAMC ( UNICAMP/UFRJ/UFRS ) – convênio e Disque Saúde.

**Fluxograma – Acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente ou mulheres que engravidaram em até 30 dias após vacinação contra rubéola**

