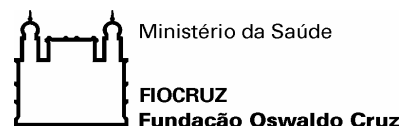


**Ministério da Saúde**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Escola Nacional de Saúde Pública**  
**Doutorado em Saúde Pública**



**ESTUDO PROSPECTIVO DAS GESTANTES INADVERTIDAMENTE VACINADAS  
CONTRA RUBÉOLA E RESULTADOS DA GRAVIDEZ. ESTADO DO RIO DE  
JANEIRO, 2001 - 2002**

*Gloria Regina da Silva e Sá*

**Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca / FIOCRUZ  
para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde**

Orientadores:

**Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho**

Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos-ENSP / FIOCRUZ

**Prof<sup>ª</sup>. Dra. Marilda Mendonça Siqueira**

Laboratório de Referência Nacional em Sarampo e Rubéola

Departamento de Virologia / IOC / FIOCRUZ

**2007**

A meu pai (*in memoriam*),

Gilberto,

Guilherme e Luiz Henrique,

pelo estímulo e por acreditarem nos meus sonhos.

## AGRADECIMENTOS

Ao longo do desenvolvimento deste estudo várias pessoas estiveram envolvidas, com diferentes graus de participação, as quais não posso deixar de agradecer.

Em primeiro lugar, aos profissionais da vigilância epidemiológica e imunização das Secretarias Municipais de Saúde dos 92 municípios do Estado que realizaram a notificação, captação e acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente sem o qual este estudo não poderia ser realizado.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho, mestre por excelência, por sua capacidade científica, sua dedicação e compreensão, presença firme e constante durante os anos de doutorado. Sua capacidade em conciliar o aprendizado acadêmico com a experiência em serviço tornou possível este trabalho.

À amiga Prof. Dra. Marilda Mendonça Siqueira, co-orientadora, virologista responsável pelo Laboratório de Referência Nacional no Programa de controle da rubéola e SRC, que sempre me incentivou durante este percurso, esclarecendo minhas dúvidas de laboratório.

À Dra. Mônica Santos Stavola, amiga da SES-RJ, colega de trabalho desde 1999 na vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas. Juntas trabalhamos na campanha de MIF com dupla viral e conduzimos o acompanhamento das GVI e dos RN no Estado do Rio de Janeiro.

Aos profissionais da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, em especial ao pediatra Dr. José Gilberto de Sá e demais profissionais do Hospital Municipal Jesus / SMS-RJ que realizaram o acompanhamento clínico-laboratorial dos recém-nascidos das GVI.

À Dra. Denise Cardoso Sztajnbok, do Serviço de Pediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ pelo atendimento e acompanhamento clínico-laboratorial dos recém-nascidos das GVI.

À Jane Torgano, da SMS-RJ, pelo contato contínuo durante o acompanhamento das GVI e repasse dos dados referentes ao município do Rio de Janeiro.

À Dra. Carla Torres de Araújo, responsável pela Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/Programa Estadual de Imunizações–SES-RJ, pelo apoio integral recebido durante os anos de doutorado.

Aos profissionais dos laboratórios envolvidos, em especial Daise Ferreira, Xênia Lemos e Jalusy na FIOCRUZ, pelo constante repasse de informações e Maira no LACNN.

Ao Dr. Carlos Alberto Basílio do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle / UNIRIO que realizou a análise anatomopatológica dos produtos de abortos no acompanhamento das GVI, dentro do espírito de colaboração com a SES-RJ.

À equipe da Divisão de Audiologia / Instituto Nacional de Educação de Surdos / MEC, em especial a fonoaudióloga Suely Ventura Barros pela realização de exames de otoemissão acústica e acompanhamento clínico dos RN.

Às colegas das Secretarias de Saúde dos Estados, em especial Helena Sato (SP), Rosane Will (BA) e Renate Mohrdiech (RS) por disponibilizarem seus dados de acompanhamento das GVI utilizados na revisão sistemática deste estudo.

À colega Rosa Castália, do Ministério da Saúde, pela cessão dos dados de acompanhamento das GVI no Brasil.

A Daniel Moreira e Anderson Baptista, da Assessoria de Doenças Imunopreveníveis / SES-RJ, pela ajuda constante na confecção de planilhas de dados, gráficos e tabelas.

A Luiz Henrique, meu filho, pelo suporte na diagramação, pelo carinho.

Ao meu irmão Luiz Damião pela paciência, incentivo e ajuda na confecção de tabelas.

Aos colegas da Secretaria de Estado de Saúde-RJ que me incentivaram durante esta trajetória.

## RESUMO

Em 2001 foi realizada a Campanha de Vacinação contra rubéola em mulheres de 15 a 29 anos no Estado do Rio de Janeiro, como parte da estratégia nacional para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). A vacina contra a rubéola foi explicitamente contraindicada em todas as fases da gravidez e recomendou-se o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente e das mulheres que engravidassem até 30 dias após a vacinação. Os objetivos deste estudo foram: estimar o risco de infecção congênita por rubéola (ICR) associado ao vírus vacinal baseado na literatura científica até 2006, analisar o estado imunológico das gestantes para a infecção por rubéola no momento da vacinação e estimar os riscos de SRC e ICR nos recém-nascidos associados ao vírus vacinal. Foram realizadas revisão sistemática e meta-análise e um estudo prospectivo não controlado para o acompanhamento das gestantes e seus recém-nascidos. Os métodos laboratoriais incluíram testes sorológicos rubéola-específicos para IgM e IgG, PCR para detecção viral e análise genômica para a diferenciação viral.

Na meta-análise dos estudos, a taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola-cepa RA27/3, foi de 2,3% (1,4%-3,1% 95% IC). A estimativa do risco teórico máximo de SRC foi de 0,9/1000 nascidos vivos de gestantes suscetíveis vacinadas. No acompanhamento após a campanha de vacinação, 75% das gestantes suscetíveis tinham idade gestacional de 5 semanas ou menos. Os desfechos conhecidos da gestação foram: 1577 nascidos vivos (96,4%), 52 abortos (3,2%) e 7 natimortos (0,4%). Dos 1577 RN analisados sorologicamente, oito foram identificados com positividade para IgM, sendo quatro filhos de gestantes suscetíveis (4/204): taxa de ICR de 1,96% (0,54%-4,94% IC 95%). A taxa de ICR corrigida foi de 2,16% (8/370; IC 95%: 0,9%-4,2%), considerando-se todos os RN IgM positivos. Nenhum caso de SRC foi detectado no acompanhamento das gestantes vacinadas contra a rubéola. Não foram observadas diferenças entre as médias de peso dos recém-nascidos segundo resultado de IgM para rubéola. Nenhum RN de baixo peso apresentou positividade para IgM sarampo-específica. Na análise multivariada, utilizando-se a regressão logística, o modelo com o estado sorológico das mães para rubéola e idade gestacional no momento da vacinação não modificou o efeito da idade gestacional do RN como determinante do peso ao nascer.

Nossos resultados indicam que: (1) a gravidez deve permanecer uma contra-indicação à vacinação contra rubéola e as mulheres devem ser instruídas a evitar a concepção até 28 dias após a vacinação; (2) a gravidez não deve ser interrompida em caso de vacinação inadvertida; (3) o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente deve ser realizado; (4) o acompanhamento dos RN com ICR (IgM +) associado ao vírus vacinal deve ser conduzido até a idade pré-escolar.

**Palavras-chave:** rubéola, imunização, gravidez, risco de infecção congênita, revisão sistemática

## **ABSTRACT**

*A rubella mass vaccination campaign targeting 15-29 year-old women was conducted at Rio de Janeiro State in 2001 as a part of a strategy for the control of the congenital rubella syndrome (CRS). Rubella vaccine was explicitly contraindicated in all phases of pregnancy and follow-up was planned for pregnant women inadvertently vaccinated and for those who became pregnant up to 30 days after vaccination. The objectives of this study were to estimate the risk of congenital rubella infection (CRI) associated with the vaccine virus based on scientific literature up to 2006, to analyse the immunological status of pregnant women for rubella infection at the time of vaccination and to estimate the risk of CRS and CRI in neonates associated with the vaccine virus. A systematic review and meta-analysis and a prospective uncontrolled study to the follow-up of pregnant women and their newborns were conducted. Laboratory methods included serum enzyme immune assay (EIA) for rubella IgM and IgG detection, polymerase chain reaction (PCR) for viral detection and genomic analysis for viral differentiation.*

*As a result of meta-analysis of studies, the rate of combined CRI associated with the vaccine virus, strain RA27/3, was 2.3% (95% CI: 1.4%-3.1%). The maximum theoretical risk of CRS associated to the vaccine was 0.9 per 1000 newborn infants of susceptible pregnant women. In the follow-up after vaccination campaign, 75% of susceptible pregnant women had gestational age of 5 weeks or less. The results of pregnancy were: 1577 newborns (96.4%), 52 abortions (3.2%) and 7 (0.4%) stillborns. Of the total 1577 newborns serologically tested, eight were positive to rubella-specific IgM, four of them born from susceptible pregnant women (4/204): CRI rate of 1.96% (95% CI: 0.54%-4.94%). The CRI corrected rate was 2.16% (8/370; 95% CI: 0.9%-4.2%) considering all IgM positive newborns. No cases of CRS were detected in the follow-up of pregnant women vaccinated against rubella. No differences in neonates's birth weight medians were observed according rubella-specific IgM results. None of the low birth weight newborns were measles-specific IgM positive. In a multivariate analysis, the mothers's rubella serological status and the gestational age at vaccination did not change the effect of newborn gestational age as determinant of birth weight. Our results indicate that (1) pregnancy should remain a contraindication to rubella vaccination and women should be advised to avoid conception within 28 days of vaccination; (2) pregnancy should not be interrupted in case of inadvertent vaccination; (3) the follow-up of pregnant women inadvertently vaccinated must be conducted; (4) the follow-up of newborns with CRI ( rubella IgM positive) associated with the vaccine virus should be drawn out until the preschool age.*

**Key-words: rubella, immunization, pregnancy, risk of congenital infection, systematic review.**

## SUMÁRIO

Resumo	iv
Abstract	v
Lista de quadros	viii
Lista de tabelas	viii
Lista de figuras	ix
Lista de abreviaturas e siglas	xi
<b>Parte 1. Introdução</b>	<b>01</b>
1.1. Histórico	01
1.2. Importância em Saúde Pública da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita	05
1.3. Situação epidemiológica da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita	08
1.3.1. Bases conceituais da vigilância epidemiológica da SRC	08
1.3.2. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Brasil	09
1.3.3. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Estado do Rio de Janeiro	14
1.4. Características biológicas do vírus da rubéola e modo de transmissão	22
1.5. Patogenia da Síndrome da Rubéola Congênita	23
1.6. Manifestações clínicas	26
1.6.1. Rubéola	26
1.6.2. Rubéola congênita	28
<b>Parte 2. Imunização</b>	<b>33</b>
2.1. Desenvolvimento de vacinas contra rubéola	33
2.2. Imunogenicidade e eficácia vacinal	34
2.3. Contra-indicações gerais	36
2.4. Estratégias de vacinação para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita	37
2.5. Campanha de vacinação contra rubéola em mulheres de idade fértil no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002.	40
<b>Parte 3. Diagnóstico laboratorial da Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita</b>	<b>41</b>
3.1. Métodos laboratoriais	41
3.2. Infecção primária	42
3.3. Reinfecção	44
3.4. Infecção fetal	46
3.5. Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)	47

<b>Parte 4. Desenvolvimento do estudo</b>	49
4.1. Objetivos	49
4.1.1. Geral	49
4.1.2. Específicos	49
4.2. Sujeitos e Métodos	50
4.2.1. Diagnóstico laboratorial no estudo de acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente (GVI) e produtos da concepção no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002	50
4.3. Análise dos dados	52
4.4. Aspectos éticos	52
<b>Parte 5. Resultados</b>	
5.1. Artigo 1: <b>Risco de infecção congênita após imunização contra rubéola em gestantes – uma revisão sistemática</b>	55
5.2. Artigo 2: <b>Perfil laboratorial e epidemiológico das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002</b>	100
5.3. Artigo 3: <b>Resultados da gravidez e acompanhamento dos recém-nascidos das mulheres vacinadas na campanha contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro, 2001 – 2002.</b>	118
<b>Parte 6. Considerações finais</b>	167
<b>7. Referências bibliográficas</b>	171
<b>8. Anexos</b>	186



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fatos relevantes na história da rubéola	04
Quadro 2. Diagnóstico laboratorial de caso suspeito de SRC	20
Quadro 3. Proporção de malformações congênitas em recém-nascidos com SRC: dados comparativos entre estudos prospectivos e relatados em livros texto	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 ( <b>artigo 1</b> ). Principais características dos estudos longitudinais na revisão sistemática.	78
Tabela 2 ( <b>artigo 1</b> ). Total de gestantes vacinadas e suscetíveis, RN acompanhados, RN IgM + para rubéola, taxas de SRC e ICR pelo vírus vacinal em 27 estudos longitudinais da revisão sistemática.	80
Tabela 3 ( <b>artigo 1</b> ). Revisão sistemática sobre risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola: características dos estudos longitudinais de detecção viral em produtos da concepção.	81
Table 1 ( <b>artigo 2</b> ). Rubella seropositivity in pregnant women inadvertently vaccinated against rubella and measles, according to interval between vaccination and serological testing. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002.	108
Table 2 ( <b>artigo 2</b> ). Distribution of pregnant women according to serological status for rubella and age group. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002.	109
Tabela 1 ( <b>artigo 3</b> ). Resultados da gestação segundo situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.	138
Tabela 2 ( <b>artigo 3</b> ). Idade materna referida no acompanhamento dos produtos da concepção segundo situação sorológica para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.	138
Tabela 3 ( <b>artigo 3</b> ). Idade gestacional das mulheres vacinadas e acompanhadas segundo situação sorológica para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001- 2002.	138
Tabela 4 ( <b>artigo 3</b> ). Distribuição dos recém-nascidos segundo resultados de IgM no 1º teste e situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.	139
Tabela 5 ( <b>artigo 3</b> ). Estado sorológico para rubéola dos recém-nascidos no primeiro teste, segundo intervalo entre data do nascimento e coleta de amostra. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.	139
Tabela 6 ( <b>artigo 3</b> ). Proporção de recém-nascidos com IgG positivo para rubéola na 1ª sorologia, segundo intervalo entre data do nascimento e coleta de amostra. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.	139
Tabela 7 ( <b>artigo 3</b> ). Soropositividade para IgM e IgG no 1º teste dos recém-nascidos de gestantes vacinadas inadvertidamente. Estado do Rio de Janeiro, 2001/2002.	140

Tabela 8 ( <b>artigo 3</b> ). Proporção de recém-nascidos com IgG positivo e negativo para rubéola na 2ª sorologia, segundo intervalo entre data de coleta da 1ª e 2ª amostras. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.	140
Tabela 9 ( <b>artigo 3</b> ). Peso dos recém-nascidos das GVI segundo situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	141
Tabela 10 ( <b>artigo 3</b> ). Principais características dos recém-nascidos com IgM positivo para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	142

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Rubéola: casos confirmados segundo critério. Brasil, 2001-2006.	10
Figura 2. Taxa de incidência da rubéola por faixa etária por ano. Brasil, 1997-2000.	11
Figura 3. Rubéola: casos confirmados segundo sexo. Brasil, 2001-2006.	12
Figura 4. Número de casos suspeitos e confirmados de SRC por ano. Brasil, 1997-2006.	14
Figura 5. Casos de rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 1980 a 2004.	15
Figura 6. Rubéola: casos confirmados segundo critério. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2006.	16
Figura 7. Incidência de rubéola / 100.000 habitantes segundo faixa etária. Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2004.	17
Figura 8. Incidência de rubéola / 100.000 habitantes no sexo feminino por faixa etária. Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2004.	18
Figura 9. Incidência de rubéola / 100.000 habitantes no sexo masculino segundo faixa etária. Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2004.	18
Figura 10. Casos suspeitos e confirmados de Síndrome da Rubéola Congênita. Estado do Rio de Janeiro, 1997-2005.	21
Figura 11. Incidência de SRC por 1000 nascidos vivos. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2004.	22
Figura 1.meta ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática.	75
Figura 2.meta ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada por cepa RA27/3.	76
Figura 3.meta ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada por cepa Cendehill.	77

Figura 4.meta ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada pelo método do ensaio imunoenzimático (EIE).	77
Figura 1 ( <b>artigo 1</b> ). Percentual de estudos elegíveis para revisão sistemática segundo tipo de desenho.	82
Figura 2 ( <b>artigo 1</b> ). Percentual de estudos elegíveis segundo país de realização.	82
Figura 3 ( <b>artigo 1</b> ). Proporção de RN com infecção congênita segundo tipo de estudo longitudinal.	83
Figura 4 ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita e média de idade gestacional (em semanas) dos estudos longitudinais, segundo cepa vacinal.	83
Figure 1 ( <b>artigo 2</b> ). Distribution of susceptible pregnant women at the time of vaccination according to gestational age. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002.	109
Figure 2 ( <b>artigo 2</b> ). Vaccination coverage against rubella and measles, and prevalence (per 10000 inhabitants) of rubella vaccine infection in pregnant women by age group. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002.	110
Figura 1 ( <b>artigo 3</b> ). Fluxograma para recém-nascidos de mães suscetíveis (IgM +)	143
Figura 2 ( <b>artigo 3</b> ). Fluxograma para recém-nascidos de mães IgM – e IgG + cuja coleta ocorreu após 30 dias da vacinação e mães sem coleta de sorologia após vacinação.	144
Figura 3 ( <b>artigo 3</b> ). Resultados de IgG dos recém-nascidos na 2ª sorologia segundo intervalo entre a data da 1ª e 2ª coleta de soro. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	145
Figura 4 ( <b>artigo 3</b> ). Média de peso dos recém-nascidos segundo resultado de IgM na 1ª sorologia. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	145
Figura 5 ( <b>artigo 3</b> ). Média de peso ao nascer dos recém-nascidos segundo situação sorológica das gestantes vacinadas com dupla viral. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	146
Figura 6 ( <b>artigo 3</b> ). Média de peso dos recém-nascidos segundo idade gestacional das mães no momento da vacinação. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	146
Figura 7 ( <b>artigo 3</b> ). Média de avidéz (%) de IgG das mães suscetíveis segundo intervalo entre vacinação e coleta da 1ª amostra. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	147
Figura 8 ( <b>artigo 3</b> ). Peso dos recém-nascidos por idade gestacional e situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002	147

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACIP</b>	Advisory Committee of Immunization Practices
<b>ADIM</b>	Assessoria de Doenças Imunopreveníveis
<b>BERA</b>	Brainstem Evoked Response Audiometry
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CGPNI</b>	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
<b>CIA</b>	Comunicação Interatrial
<b>CIV</b>	Comunicação Interventricular
<b>CVE</b>	Centro de Vigilância Epidemiológica
<b>DICT</b>	Dose Infectante em Cultura de Tecido
<b>DNV</b>	Declaração de Nascido Vivo
<b>DUM</b>	Data da última menstruação
<b>EIE / ELISA</b>	Ensaio imunoenzimático
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FIOCRUZ</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>GVI</b>	Gestante Vacinada Inadvertidamente
<b>HCGG</b>	Hospital de Clínicas Gaffrée Guinle
<b>HI</b>	Teste de Hemaglutinação
<b>HMJ / SMS-RJ</b>	Hospital Municipal Jesus / Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro
<b>HUPE / UERJ</b>	Hospital Universitário Pedro Ernesto / Universidade do Estado do Rio de Janeiro
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>ICR</b>	Infecção Congênita da Rubéola
<b>IG</b>	Idade Gestacional
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>INES</b>	Instituto Nacional de Educação de Surdos
<b>IOC</b>	Instituto Oswaldo Cruz
<b>LACNN</b>	Laboratório Central Noel Nutels
<b>MEC</b>	Ministério da Educação e Cultura
<b>MMWR</b>	Morbidity and Mortality Weekly Report
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>OEA</b>	Teste de otoemissão acústica
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Panamericana de Saúde

<b>PC</b>	Perímetro Cefálico
<b>PCA</b>	Persistência de Canal Arterial
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase ("polymerase chain reaction")
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunizações
<b>RN</b>	Recém-Nascido
<b>RNBP</b>	RN de baixo peso ao nascer
<b>SES-RJ</b>	Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro
<b>SI-API</b>	Sistema de Acompanhamento do Programa de Imunização
<b>SIM</b>	Sistema de Informação de Mortalidade
<b>SINAN</b>	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
<b>SINASC</b>	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
<b>SMS</b>	Secretaria Municipal de Saúde
<b>SRC</b>	Síndrome da Rubéola Congênita
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde
<b>TAG</b>	Technical Advisory Group
<b>UNIRIO</b>	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
<b>VE</b>	Vigilância Epidemiológica

## **PARTE 1: INTRODUÇÃO**

### **1.1. HISTÓRICO**

Conhecida desde a Antiguidade, a rubéola era confundida com outras doenças infecciosas causadoras de exantema, como o sarampo e a escarlatina.

Em meados do século XVIII foi identificada como uma entidade mórbida distinta (De Bergen/1752 e Orlow/1758), sendo considerada uma forma clínica do sarampo. Como era pesquisada principalmente por cientistas germânicos, recebeu a denominação de *Sarampo alemão*. Em 1886, o médico inglês Henry Veale, relatando um surto da doença em uma escola da Índia, propôs a denominação atual de Rubéola (*Rubella*), de origem latina, significando "pouco vermelho" <sup>1</sup>.

A hipótese da etiologia viral foi levantada por Hers, em 1914, baseado em estudos experimentais, porém sua confirmação só veio a ocorrer em 1938, quando Hiro e Tasaka demonstraram sua transmissibilidade, inoculando material colhido em esfregaços de orofaringe de pacientes com o quadro clínico da doença em voluntários saudáveis. Estes achados foram confirmados, posteriormente, por Anderson (1949) <sup>1</sup>.

Até a quarta década do século XX era considerada uma virose de pequena importância. A associação entre infecção por rubéola no início da gestação e a ocorrência de defeitos congênitos foi comprovada em 1941, na Austrália, pelo estudo do oftalmologista Norman McAlister Gregg, que detectou a presença de catarata congênita bilateral em treze recém-nascidos nos seis primeiros meses do ano, chegando-se posteriormente a um total de 78 casos diagnosticados <sup>2</sup>. Estas crianças tinham em comum dificuldade na sucção, indicando possível presença de cardiopatia congênita e haviam nascido após uma grande epidemia de rubéola ocorrida em New South Wales, Austrália, em 1940. A confirmação do efeito teratogênico do vírus da rubéola deu-se a partir da semelhança clínica dos casos, da incidência dos mesmos em uma mesma área geográfica, sugerindo um fator comum na produção da doença e pela história de rubéola no primeiro trimestre da gestação em 68 dos 78 casos de recém-nascidos com malformações. A partir destas observações Gregg descreveu a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). <sup>3-5</sup>

A associação entre a rubéola na gestante e a ocorrência de surdez nos recém-nascidos foi descrita por Swan et al, em 1943 <sup>6</sup> e Gregg, em 1944 <sup>7</sup>. Estas observações

foram seguidas por trabalhos de epidemiologistas e teratologistas de diversas partes do mundo<sup>8-11</sup>.

A verificação de que a rubéola adquirida no início da gestação levava a malformações congênitas, principalmente nos olhos, coração e ouvidos, tornou-se um marco tanto na Pediatria quanto na Teratologia<sup>12</sup>.

No campo da Saúde Pública, o reconhecimento da potencialidade do vírus da rubéola causar defeitos congênitos mudou o *status* desta infecção: de doença considerada benígna na infância para um agravo de interesse sanitário e de controle epidemiológico<sup>5,13-17</sup>.

Nos vinte anos seguintes sucederam-se tentativas de isolamento do agente causal, o que veio a ocorrer em 1962, por Weller & Neva<sup>18</sup>, na Harvard School of Public Health/EUA, e Parkman, Beuscher e Artenstein<sup>3,19</sup>, na Walter Reed Army Institute of Research / EUA.

Estes grupos de pesquisadores trabalhavam de forma independente: o primeiro grupo detectou a presença do vírus da rubéola pelo efeito citopático em cultura de células amnióticas humanas; o outro desenvolveu uma técnica dependente da interferência com o crescimento de enterovírus em cultura de célula de macaco verde africano. Este último tornou-se o método padronizado para o isolamento do vírus. Os agentes etiológicos isolados por ambos os grupos de pesquisadores eram antigenicamente semelhantes e foram neutralizados por soro de convalescentes de rubéola e de animais infectados experimentalmente<sup>3</sup>.

No início da década de 1960 a doença surgiu de forma epidêmica na Europa (1962-1963), depois nos EUA, tornando-se uma pandemia (1964-1965). Suas consequências em termos de malformações congênitas puderam, então, ser bem estudadas<sup>20, 21</sup>. A combinação da ocorrência de uma importante epidemia com a possibilidade de confirmação etiológica em laboratório levou ao melhor conhecimento da síndrome clínica, que até 1964 não estava bem caracterizada. Houve a confirmação de que a rubéola é transmitida por via respiratória e que a implantação primária e replicação do vírus ocorrem no orofaringe dos seres humanos.

Verificou-se que enquanto crianças maiores e adultos apresentavam a rubéola com um quadro agudo benigno, de resolução espontânea e sem seqüelas, o impacto da rubéola congênita podia ser extremamente doloroso. Nos primeiros, o aspecto da infecção estendia-se de uma forma subclínica (25-50%) até o de uma doença

exantemática acompanhada por febre baixa, leve mal estar geral e adenopatias, principalmente nas regiões cervical posterior e retro-auricular; em adultos, presença de artralgia progressiva ou, às vezes, artrite, porém com raras complicações; nos pacientes afetados congenitamente podiam-se observar retardo do crescimento e desenvolvimento, catarata, cardiopatias, hepatomegalia, esplenomegalia, surdez e meningite.

Houve o reconhecimento de uma síndrome de rubéola congênita expandida, em que se associavam às manifestações já anteriormente descritas hepatite, trombocitopenia, encefalite, retardo mental e outras anormalidades <sup>16, 22</sup>.

No Centro Médico da Universidade de New York observou-se que pelo menos 1% do total das gestações que ocorreram durante o período da epidemia sofreram danos em decorrência da rubéola e cerca de 20.000 crianças manifestaram a SRC <sup>5, 16</sup>.

Os índices de frequência de malformações atribuídas à infecção fetal pelo vírus da rubéola variam de 75 a 100 % <sup>23 - 27</sup>. Vários motivos explicam tal variabilidade, sendo o mais importante a época em que a gestante foi exposta à infecção. Há uma correlação inversa entre a idade gestacional e a embriopatia. Se a viremia materna ocorrer durante o primeiro trimestre da gestação os produtos da concepção serão quase invariavelmente envolvidos <sup>27 - 29</sup>.

No entanto, nem todos os conceptos manifestarão evidências clínicas dessa infecção. Dependendo da idade gestacional, só uma proporção apresentará evidências de penetração viral através da barreira hemato-placentária <sup>30</sup>. As consequências da infecção pelo vírus da rubéola na gestação têm um amplo espectro: do abortamento espontâneo, parto prematuro, nascimento de crianças com uma ou mais anormalidades ou crianças perfeitamente normais <sup>16, 31</sup>.

Os principais acontecimentos históricos sobre a rubéola e a Síndrome da Rubéola Congênita <sup>4, 5, 16, 31- 33, 103</sup> encontram-se resumidos no quadro 1.



## Quadro 1: Fatos relevantes na história da rubéola

Ano	Pesquisador(es)/País	Eventos
1815	George Maton	Descrição da doença c/ características distintas. “ <i>German measles</i> ”
1866	Henry Veale	Proposição do nome “ <i>Rubella</i> ”
1881	Congresso Internacional de Medicina	Reconhecimento da rubéola como uma doença distinta
1941	Norman Gregg (Austrália)	Diagnóstico de catarata em crianças após surto de rubéola. Associação entre infecção materna p/ vírus da rubéola durante a gravidez e malformações congênitas
1942	Norman Gregg	Descrição da SRC
1962	Paul Parkman, Edward Beuscher, Malcom Artenstein, Thomas Weller, Franklin Neva	Isolamento do vírus da rubéola em cultivo celular.  Desenvolvimento de testes de neutralização.
1962-1963	Europa	Pandemia de rubéola
1963-1965	EUA	Epidemia de rubéola: 12,5 milhões de casos 11.000 mortes fetais; 20.000 casos de SRC
1965-1967	EUA	Início dos ensaios clínicos com vacinas
1969-1970	EUA	Licenciamento das vacinas contra rubéola HPV-77 e Cendehill nos Estados Unidos.  Início do Programa de Imunização infantil
1970	Reino Unido	Vacinação seletiva de meninas em idade pre-puberal.
1970	Europa	Licenciamento da vacina RA27/3 (fibroblasto diplóide humano).
1979	EUA	Licenciamento da vacina RA27/3 (fibroblasto diplóide humano). Passa a ser a única vacina utilizada nos EUA.
1978, 1979, 1983	Reino Unido	Grandes epidemias de rubéola
1988	Reino Unido	Extensão de cobertura vacinal com vacinação de todas as crianças pré-escolares de ambos os sexos.
1989	EUA	Introdução de duas doses de vacina combinada com a do sarampo aos 12-15 meses e aos 4-5 anos ou 11-12 anos de idade
1989-1991	EUA	Ressurgimento da rubéola

1992	Brasil / MS / SES-SP	Campanha de implantação da vacina tríplice viral (SRC) no Estado de São Paulo. Grupo etário: 12 meses – 10 anos (vacinação indiscriminada).
1992	Reino Unido	Introdução da segunda dose da vacina tríplice viral para crianças de 4 - 5 anos
1996	Brasil / MS / SES-RJ	Início da vacinação contra rubéola no estado do Rio de Janeiro (vacina tríplice viral) no calendário básico do PNI, como dose de reforço da vacina contra o sarampo aos 15 meses de idade.
1996	Brasil / MS / SVS	Rubéola pós-natal e SRC entram na lista das Doenças de Notificação Compulsória (DNC)
2000-2001	OMS Brasil	Organização da primeira reunião global sobre rubéola desde 1984 Surtos de rubéola (Acre, SP)
2001	Brasil / MS / CGPNI	Campanha de vacinação - MIF 12-39 anos*, com a vacina contra o sarampo e a rubéola (SR). *FE diferenciada por UF: RO (12-39), AC (12-39), AM (12-39), MA (12-39), PB (15-29), PE (12-34), AL (12-29), SE (12-29), MG (12-29), ES (17-29), RJ (15-29), SP (15-29) e GO (12-29) OBS: o DF não realizou campanha de vacinação para MIF
2002	Brasil / MS / CGPNI	Campanha de vacinação - MIF 12-39 anos*, com a vacina contra SR: *FE diferenciada por UF: RR (12-39), PA (12-39), AP (12-39), AP (12-39), TO (15-29), PI (12-39) CE (12-39), BA (12-39), SC (12-39), RS (12-39), MS, (12-39), MT (12-39)
2002	Europa Região das Américas	123 (57%) de 212 países incluem a vacinação contra rubéola nos programas nacionais de imunização
2003	Brasil / MS / CGPNI	Alteração do calendário de vacinação pelo PNI: suspensão da vacina monovalente contra o sarampo e adoção de uma dose da vacina tríplice viral (SRC) aos 12 meses de idade com uma segunda dose aos 4-6 anos (calendário básico do PNI).
2004	Brasil / MS / CGPNI	3ª Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo, grupo etário: 1– 4 anos. Vacina tríplice viral (SRC), indiscriminada para o grupo alvo.

## 1.2. Importância em Saúde Pública da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita

A rubéola é uma doença viral exantemática aguda, de alta contagiosidade, que acomete principalmente crianças. O quadro clínico clássico manifesta-se por febre baixa, linfadenopatias e exantema máculo-papular e puntiforme difuso, com distribuição crânio-caudal: inicialmente na face, couro cabeludo e pescoço; posteriormente dissemina-se pelo tronco e membros. A linfadenopatia é principalmente retroauricular, cervical e occipital e antecede o *rash* cutâneo em 5 a 10

dias, sendo um sinal importante no diagnóstico diferencial com outras doenças exantemáticas<sup>14</sup>.

As formas assintomáticas de rubéola (25 a 50% dos casos) dificultam a suspeita clínica e o diagnóstico, que deve ser necessariamente laboratorial<sup>32</sup>.

Em estudo realizado em Niterói, RJ/Brasil, sobre a etiologia de doenças com exantema máculo-papular, analisando soros de 327 pacientes testados para vírus do sarampo, rubéola, parvovirus humano B19, dengue e herpes virus tipo 6, a típica linfadenopatia pós-auricular e suboccipital foi observada em 59,1% dos casos confirmados laboratorialmente como rubéola, sendo significante quando comparado com as outras doenças exantemáticas estudadas, sem contudo caracterizar-se como um marcador patognomônico da rubéola<sup>34</sup>.

No Brasil, para fins de vigilância epidemiológica, a definição de caso suspeito de rubéola baseia-se no seguinte critério: "*caso suspeito de rubéola é todo paciente que apresente febre e exantema maculopapular, acompanhado de linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, independente da idade e situação vacinal*"<sup>14</sup>. Este critério não abrange grande parte dos casos de rubéola devido ao amplo espectro clínico da doença. Em outro estudo realizado em Niterói/RJ<sup>(35)</sup>, analisando os soros de 1186 pacientes atendidos em unidades básicas de saúde que apresentavam várias combinações de exantema com febre, artropatia e linfadenopatia, demonstrou-se que a definição de caso suspeito de rubéola preconizada pelo Ministério da Saúde<sup>14</sup> tem baixo valor preditivo (13,5%), identificou corretamente 42,3% dos casos IgM positivos e classificou de forma incorreta 26,1% dos casos IgM negativos.

Em virtude da dificuldade diagnóstica os casos de rubéola têm sido subnotificados. Com a implementação da vigilância epidemiológica integrada do sarampo e rubéola em todo o território nacional, a partir de 1992 (Plano de Eliminação do Sarampo) e 1999 (Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola e SRC)<sup>14</sup>, houve uma sensível melhora no diagnóstico, a partir da exigência do critério de confirmação laboratorial para o encerramento dos casos. Surtos de rubéola passaram a ser detectados em vários estados brasileiros, como os ocorridos no Acre e São Paulo em 2000, atingindo principalmente a população de 12 a 39 anos<sup>36</sup>.

A rubéola pós-natal, considerada doença benigna na infância, apresenta baixa morbimortalidade, porém a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), que acomete os conceptos das mães infectadas durante a gestação, pode acarretar desde perdas fetais e natimortalidade a uma ampla série de defeitos congênitos nos recém-nascidos tais

como, lesões oftalmológicas, auditivas, cerebrais e cardíacas, com elevado custo psicossocial<sup>31, 32, 37, 38</sup>.

O risco de infecção fetal varia de acordo com a época em que ocorre a infecção materna durante o período gestacional. A infecção fetal atinge 81% das crianças expostas no primeiro trimestre da gestação (0 a 12 semanas de gravidez), no segundo trimestre a taxa de infecção fetal decresce para 67% (da 13<sup>a</sup> a 14<sup>a</sup> semanas). O risco de abortamento espontâneo é 50% maior quando a exposição se dá no primeiro trimestre<sup>27, 37</sup>.

O dano fetal é raro se a infecção ocorre após a 16<sup>a</sup> semana de gestação. Este fato pode ser explicado pela combinação, a partir desta etapa do desenvolvimento, da resposta imunológica fetal com a transferência de anticorpos maternos, o que seria suficiente para limitar a atividade viral<sup>4</sup>. Entretanto, sabe-se que a infecção fetal pode ocorrer sem o quadro clínico clássico de SRC após infecção materna a qualquer época da gravidez<sup>39, 40</sup>.

Após as grandes epidemias da década de 60 (Europa e EUA), quando grande número de recém-nascidos apresentaram defeitos congênitos relacionados à infecção materna<sup>(4,5)</sup>, priorizou-se o desenvolvimento de vacinas contra a rubéola. Três vacinas foram licenciadas, inicialmente, no período de 1969 a 1970 nos EUA; pouco depois, a vacina de fibroblasto diplóide humano - RA27/3 foi licenciada na Europa e, em 1979, nos Estados Unidos, passando então a ser a única utilizada naquele país, bem como em toda a região das Américas e Europa. A preferência por esta cepa deve-se à sua consistente imunogenicidade, indução de resistência à infecção e menor frequência de eventos adversos<sup>5, 16</sup>.

Desde 1997, as recomendações do *Pan American Health Organization Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases* têm priorizado o fortalecimento das ações de prevenção e controle da rubéola e SRC. A maioria dos países das Américas incorporou a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) nas rotinas dos programas de imunização aos 12 meses de idade, com 2<sup>a</sup> dose aplicada por ocasião de campanhas de seguimento contra o sarampo (estratégia recomendada pela OPAS) na população de 1 a 4 anos<sup>41</sup>. Com o objetivo de acelerar o controle da rubéola e prevenção da SRC, vários países estenderam esta vacinação à população de adultos. Foram iniciadas campanhas de vacinação em massa para a população feminina (mulheres em idade fértil, de 12 a 39 anos) ou para a população de ambos os sexos, de 5

a 39 anos, esta considerada a forma mais eficiente para a interrupção da transmissão do vírus da rubéola <sup>41</sup>.

A literatura sobre as estratégias de eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita enfatiza a meta de atingir e manter altas coberturas vacinais contra rubéola nas crianças de 1 a 4 anos e nas mulheres em idade fértil <sup>37, 41</sup>.

A estratégia de vacinação contra rubéola nas mulheres de idade fértil tem mantido as recomendações de não vacinar mulheres sabidamente grávidas e de se evitar a gravidez até trinta dias após a vacinação <sup>42 - 44</sup>. Para se avaliar a segurança da vacina contra a rubéola, desde 1971 existem estudos sobre o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente e seus conceitos <sup>16, 45 - 50</sup>.

Não obstante, a evidência científica tem demonstrado que a vacina contra rubéola não causa danos ao feto, não havendo indicação para interrupção da gravidez na ocorrência de vacinação inadvertida em gestantes ou nas mulheres que engravidaram após receberem o componente rubéola <sup>5, 16, 44, 46, 48, 50 - 52</sup>.

### **1.3 – Situação Epidemiológica da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)**

#### **1.3.1. Bases conceituais da vigilância epidemiológica da SRC**

Para conhecimento da situação epidemiológica da SRC é necessário que a vigilância epidemiológica da rubéola pós-natal seja efetiva e sistemática em todas os níveis de atenção à saúde. A notificação de caso suspeito de rubéola em uma gestante é parte inicial de todo um processo epidemiológico investigativo e, uma vez confirmada a doença na gestante, o seu acompanhamento visando a investigação do recém-nascido logo após o nascimento e até pelo menos um ano de vida deve ser desencadeado. Assegurando-se a vigilância epidemiológica oportuna da rubéola pós-natal temos a possibilidade de obter dados confiáveis sobre este agravo e o controle da SRC. A confirmação ou descarte laboratorial de casos suspeitos de rubéola e da SRC são os principais norteadores da vigilância epidemiológica. As atividades de diagnóstico laboratorial constituem um dos pilares imprescindíveis para o alcance do controle e eliminação da rubéola.

Todo este processo é baseado nas definições de caso preconizadas pelo subsistema de vigilância da SRC <sup>14</sup>, quais sejam:

- **Caso suspeito de SRC:** *todo recém-nascido cuja mãe foi caso suspeito ou confirmado de rubéola ou contato de caso confirmado de rubéola, durante a gestação, ou toda criança até 12 meses de idade que apresente sinais clínicos compatíveis com infecção congênita pelo vírus da rubéola, independente da história materna.*

- **Caso confirmado de SRC:** o caso suspeito será confirmado pelos seguintes critérios: **1) Laboratorial** - *quando há presença de mal-formações congênicas e, pelo menos, uma das seguintes condições: presença de anticorpos IgM específicos; títulos de anticorpos da classe IgG, detectados através de ensaio imunoenzimático (ELISA), mantidos persistentemente elevados ou acima do esperado pela transferência passiva de anticorpos maternos; 2) Clínico:* *quando os resultados laboratoriais são insuficientes para confirmar o diagnóstico e o recém-nascido ou a criança menor de 12 meses apresentar duas das seguintes complicações do Grupo 1, ou uma complicação do Grupo 1 associada a uma do Grupo 2, ou uma das complicações do Grupo 1 associada à história materna, comprovada por laboratório ou vínculo epidemiológico durante a gestação.*

**Grupo 1:** *Catarata/glaucoma congênito, cardiopatia congênita, retinopatia pigmentar e surdez.*

**Grupo 2:** *Hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalite, púrpura trombocitopênica, radiotransparência óssea nas metáfises.*

- **Infecção congênita** - *considera-se como caso de infecção congênita quando se submete a criança a uma avaliação minuciosa e não se observa nenhuma das alterações permanentes ou progressivas de infecção pelo vírus da rubéola, embora haja confirmação laboratorial (IgM positivo para rubéola), podendo ou não apresentar manifestações transitórias. Esse caso, na verdade, não se trata de SRC.*

- **Perda fetal** - *considera-se como perda fetal o caso de abortamento ou de natimorto resultante de gestação durante a qual se comprovou a ocorrência de rubéola, independente de confirmação de afecção no feto.*

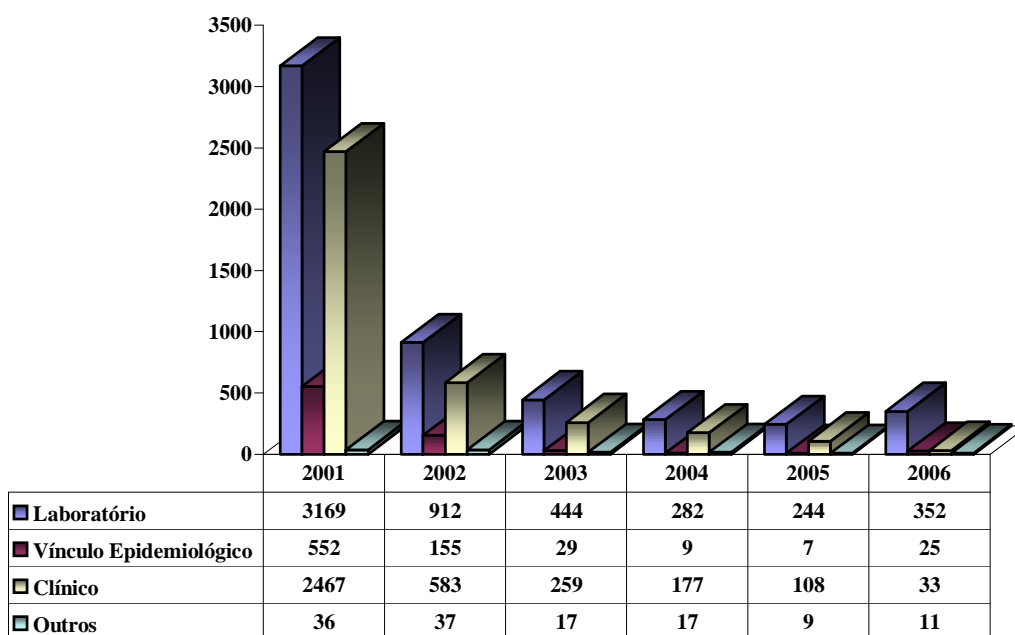
### **1.3.2. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Brasil**

A partir de 1996, a rubéola e a SRC passaram a fazer parte da lista de Doenças de Notificação Compulsória (DNC) por meio de portarias do Ministério da Saúde nº 1100, de 24 de maio de 1996<sup>53</sup> e nº 4052, de 23 de dezembro de 1998<sup>14</sup>. Em 1997, a rubéola pós-natal e a SRC foram incluídas no Sistema Nacional de Agravos de

Notificação (SINAN), tendo sido criadas uma ficha única de notificação e investigação para doenças exantemáticas (sarampo e rubéola) e outra, específica para notificação e investigação de casos suspeitos de SRC <sup>14</sup>.

O diagnóstico da rubéola no Brasil tem apresentado uma melhoria significativa a partir de 1999, com a implementação em conjunto da vigilância epidemiológica da rubéola com a do sarampo através do Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola (PESCR)<sup>14</sup>, o que possibilitou a detecção oportuna de surtos e desencadeamento de medidas de controle adequadas. O diagnóstico laboratorial tem sido o critério mais utilizado na confirmação de casos. Os dados do SINAN/MS <sup>54</sup> referentes ao período de 2001 a 2006 evidenciam que, anualmente, acima de 60 % dos casos de rubéola no país foram encerrados por diagnóstico laboratorial e vínculo epidemiológico, sendo o diagnóstico clínico inferior a 30% a partir de 2005 ( Figura 1 ).

Figura 1. Rubéola: casos confirmados segundo critério. Brasil, 2001-2006\*



\* Dados sujeitos à revisão, acessado em 08/01/07

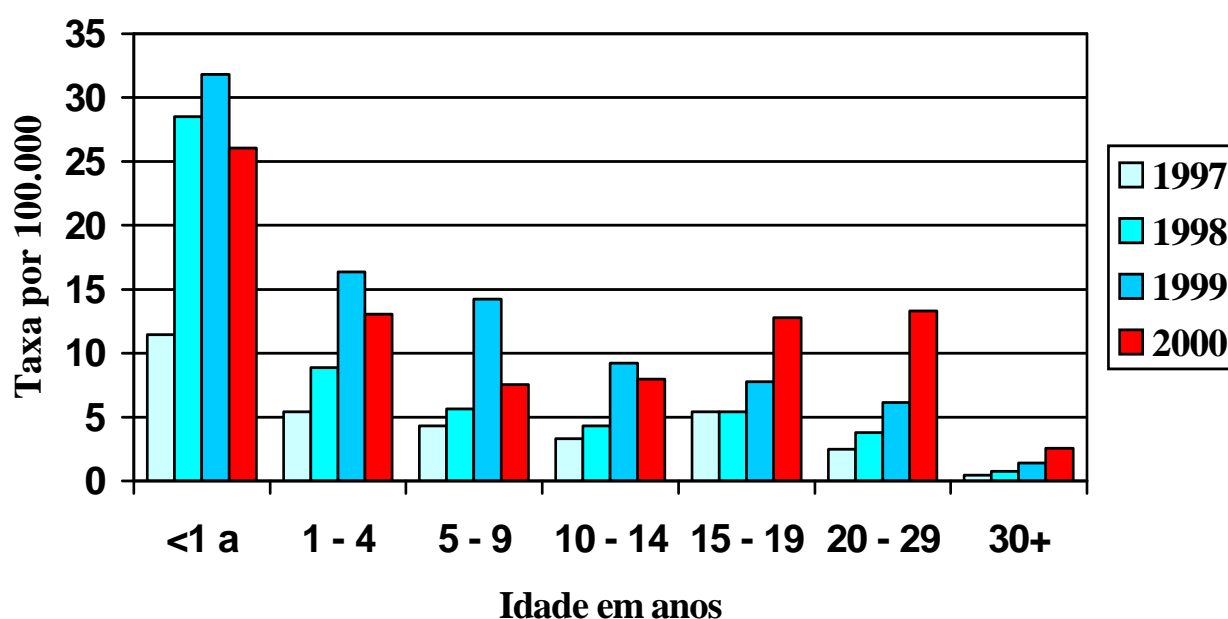
Fonte: [www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def)

No ano de 1999, a incidência da rubéola pós-natal no Brasil foi de 8,85 casos por 100.000 habitantes, mantendo-se constante em 2000 com 8,75 casos / 100.000 habitantes <sup>14</sup>, com evidência da circulação do vírus em todo o país. Até o ano de 1999, as maiores taxas de incidência (excetuando-se os menores de 1 ano), situavam-se entre

crianças de 1 a 4 anos de idade (16,35 / 100.000 habitantes) e de 5 a 9 anos (14,25/100.000 habitantes), seguido pela faixa etária de 10 a 14 anos (Figura 2). No ano 2000, a incidência na faixa etária de 15 a 19 anos aumentou de 7,8 para 12,8 casos / 100.000 habitantes e na faixa etária de 20 a 29 anos houve um incremento de 6,14 para 13,3 casos / 100.000 habitantes, representando uma incidência maior que a observada nas crianças entre 5 a 14 anos <sup>33</sup> (Figura 2).

A mudança no padrão epidemiológico da rubéola no Brasil está relacionada à implantação gradual da vacinação no calendário básico infantil (uso da vacina tríplice viral a partir de 1992), com a obtenção de altas coberturas vacinais na faixa etária de 1 a 11 anos, deslocando a transmissão do vírus selvagem para os adultos jovens suscetíveis.

**Figura 2: Taxa de incidência da rubéola por faixa etária por ano, Brasil, 1997 – 2000.**



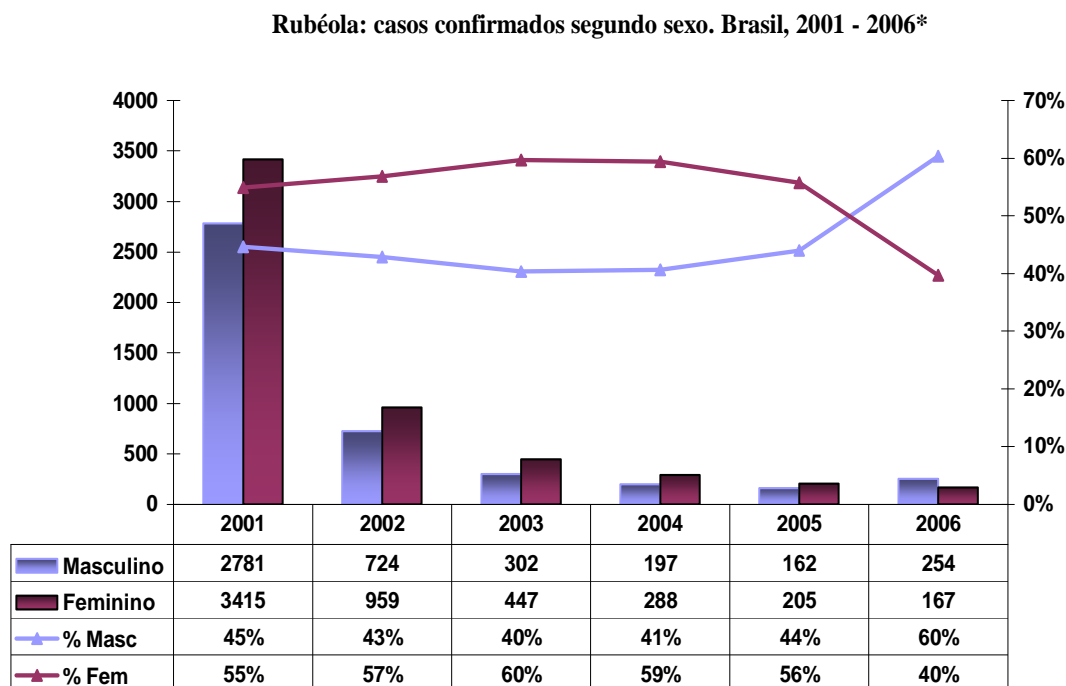
Fonte: COVER/CGVEP/CENEPI/MS

Após a campanha de vacinação de mulheres em idade fértil em 2001 e 2002 e a continuidade da vacinação de rotina na população infantil, os dados do sistema de vigilância epidemiológica da rubéola <sup>53</sup> apontam para uma redução no número de casos confirmados a partir de 2002, ocorrendo a metade do número registrado em 2001 (Figura 3). Observa-se que a proporção de casos no sexo masculino manteve-se constante em igual período, em torno de 40- 45%, aumentando a partir de 2006, quando



atingiu 60% dos casos confirmados. O aumento no número de casos de rubéola na população masculina, principalmente em adultos jovens, pode ser explicada pelo fato deste grupo não ter sido alvo de campanhas de vacinação.

**Figura 3**



\* Dados sujeitos à revisão, acessado em 08/01/07

Fonte: [www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def)

Em relação à SRC, dados do Ministério da Saúde referentes ao período de 1997 a 2001, registraram a notificação de 876 casos suspeitos, dos quais 132 (15,1%) foram confirmados. Após os surtos de rubéola ocorridos no país nos anos de 1998 a 2000, com aumento da incidência da doença entre adultos jovens, o número de casos confirmados de SRC aumentou de 38 em 1999 para 78 em 2000<sup>41</sup>.

Segundo dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação-SINAN/SVS/MS<sup>54</sup>, no período de 2001 a 2006 foram confirmados no país 195 casos de SRC, incluindo casos compatíveis pela clínica. Observa-se tendência ao declínio a partir de 2002, considerando-se que no ano de 2001 o total de casos confirmados de SRC foi de 95 (maior número de casos ocorridos nos estados de São Paulo e do Acre, após os surtos de rubéola) e que em 2002 foram confirmados menos da metade dos casos ocorridos no ano anterior (Figura 4). Considerando-se as limitações da vigilância da

SRC e a subnotificação de casos, os dados disponíveis do sistema de informação <sup>54</sup> devem espelhar a dificuldade de obtenção da real incidência da SRC que possivelmente é subestimada em nosso país.

Estudo realizado em Rio Branco / Acre evidenciou aumento na incidência da SRC após surto de rubéola que atingiu adolescentes e adultos jovens, de 12 a 29 anos, com registro de 391 casos confirmados de rubéola pós-natal. A incidência durante o surto nesta faixa etária foi 2,6 vezes maior em relação à observada em crianças de 1 a 11 anos. Dos 21 casos suspeitos de SRC, 17 (91%) foram testados para anticorpos específicos contra rubéola, sendo detectados sete casos com IgM positivo, dos quais cinco apresentaram clínica compatível com SRC. A maior incidência de casos confirmados de SRC ocorreu em março de 2001, sete meses após a incidência máxima do surto ocorrido no ano de 2000 <sup>36</sup>.

Em períodos não epidêmicos, é estimada uma incidência de SRC de menos de 0,5 casos por mil nascidos vivos <sup>108</sup>. Investigações epidemiológicas especiais conduzidas no período de 1965 a 2001, em países em desenvolvimento da África, Américas, Ásia, Leste da Europa e Leste do Mediterrâneo, indicaram que a taxa de incidência da SRC variou entre 0,4 a 4,3 casos por 1000 nascidos vivos, sendo esta variabilidade dependente dos surtos de rubéola que ocorreram nesses países <sup>59</sup>.

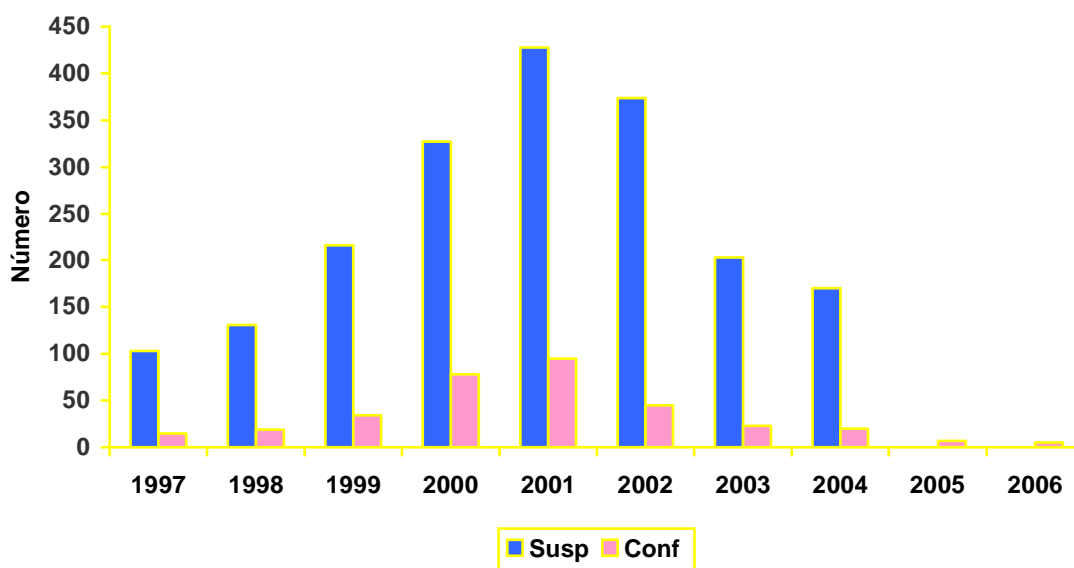
Estudo retrospectivo de casos de SRC no Brasil no período de 1995 a 2005, comparou casos confirmados e identificados através de busca ativa em maternidades com os casos notificados ao sistema de vigilância epidemiológica. Foram notificados 2443 casos suspeitos, sendo 77% (n=1889) entre 2000 e 2005. Deste número de casos, 1486 recém-nascidos (79%) tiveram uma amostra de sangue coletada para sorologia específica para rubéola (IgM). Um total de 280 crianças (12%) tiveram quadro de SRC confirmada ou compatível no período estudado, dos quais 51% (93/184) com desfecho fatal. Os autores concluíram que com a busca ativa de casos o número de notificações foi 4,3 vezes maior que o observado pelo simples acompanhamento de gestantes com diagnóstico de rubéola <sup>55</sup>.

Na literatura, vários estudos apontam para o alto grau de subnotificação da SRC. Nos EUA, estimou-se que apenas 22% dos casos de SRC foram detectados por dois sistemas de monitoramento da incidência da SRC no período 1970-1985 <sup>56</sup>. Em estudo de base hospitalar realizado no Texas / EUA a estimativa de subnotificação chegou a 83 % durante o período 1994-1996 <sup>57</sup>. No Japão, a vigilância epidemiológica

da SRC foi implementada em 1999; estimou-se que 68 % dos casos não foram notificados durante o período 1999-2001<sup>58</sup>.

Existe baixa sensibilidade da vigilância da SRC para detectar casos suspeitos, o que limita o diagnóstico precoce no primeiro ano de vida da criança quando a confirmação laboratorial é ainda possível<sup>5, 59, 60</sup>.

**Figura 4: Número de casos suspeitos e confirmados de SRC por ano. Brasil, 1997-2006\***

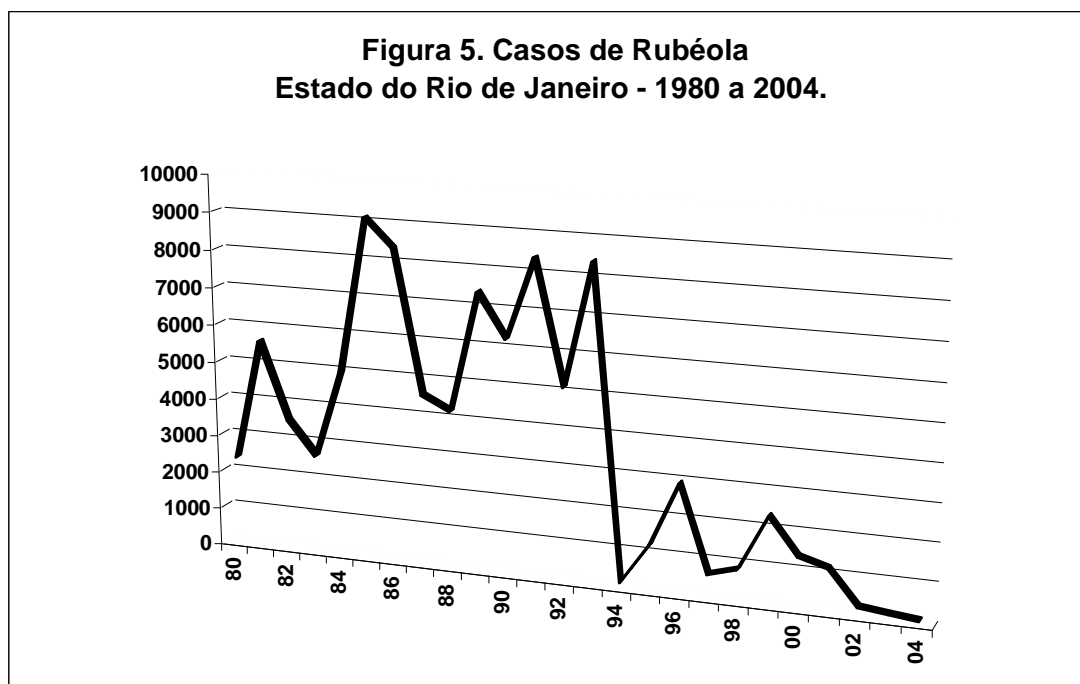


Fonte: [www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/src/bases/srubeolacbr.def](http://www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/src/bases/srubeolacbr.def) (acessado em 08/01/2007)

\* anos 2005 e 2006 disponíveis apenas dados de casos confirmados

### 1.3.3. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Estado do Rio de Janeiro

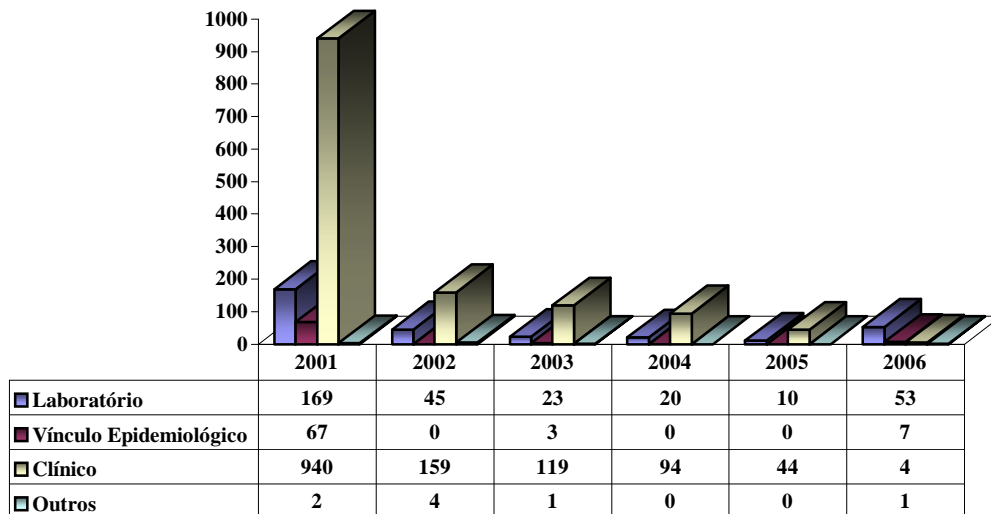
A rubéola é uma doença de notificação compulsória no Estado do Rio de Janeiro, existindo registros de notificação desde 1980, conforme mostra a série histórica (Figura 5). Pode-se observar uma tendência de aumento na incidência a cada dois ou três anos, com uma redução acentuada no número de casos a partir da introdução da vacina tríplice viral na rotina do Programa Nacional de Imunizações, no ano de 1996.



Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ

Com a implementação das ações do Plano de Eliminação do Sarampo (1992) e Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola e SRC, em 1999<sup>14</sup>, houve considerável melhora na notificação dos casos suspeitos de rubéola e conseqüente aumento do percentual de casos com investigação epidemiológica oportuna (até 48 horas após a notificação) e com coleta de sangue para sorologia específica. Apesar deste avanço, o diagnóstico laboratorial da rubéola pós-natal continuou deficiente, sem atingir a meta de coleta oportuna (mínimo de 80% dos casos suspeitos), mostrando que a confirmação exclusivamente clínica dos casos ainda predomina no Estado (Figura 6). Esta situação de confirmação dos casos por diagnóstico clínico, observada no Estado do Rio de Janeiro, contrasta com os dados do país.

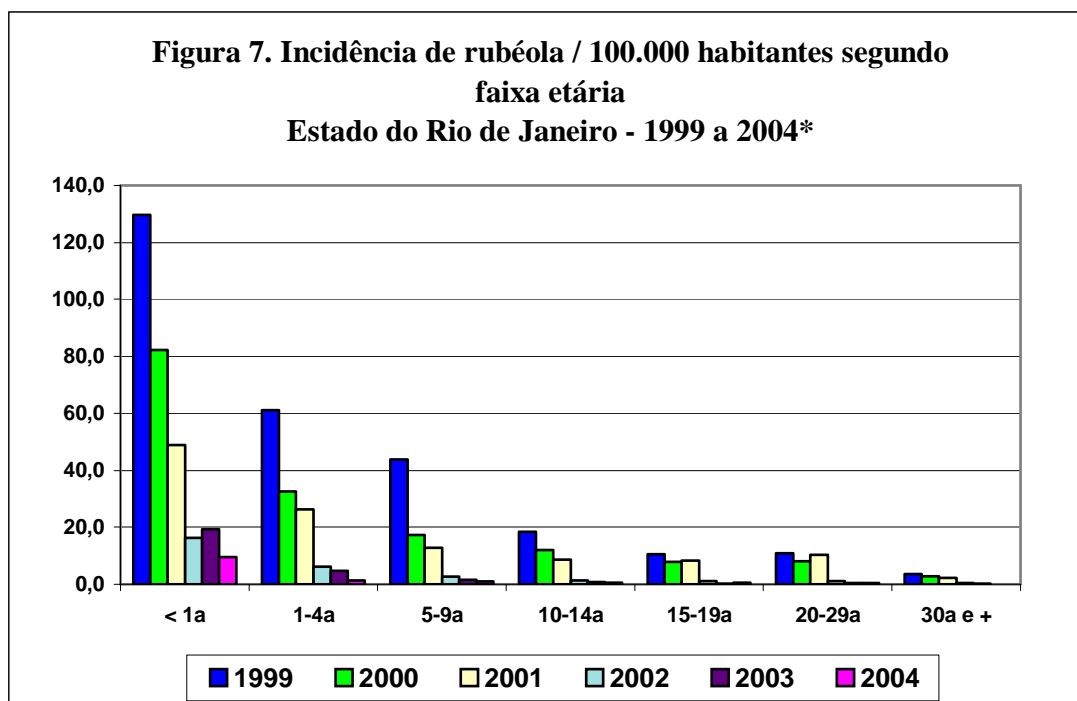
**Figura 6. Rubéola: casos confirmados segundo critério.  
Estado do Rio de Janeiro, 2001-2006\***



\* Dados sujeitos à revisão, acessado em 08/01/07

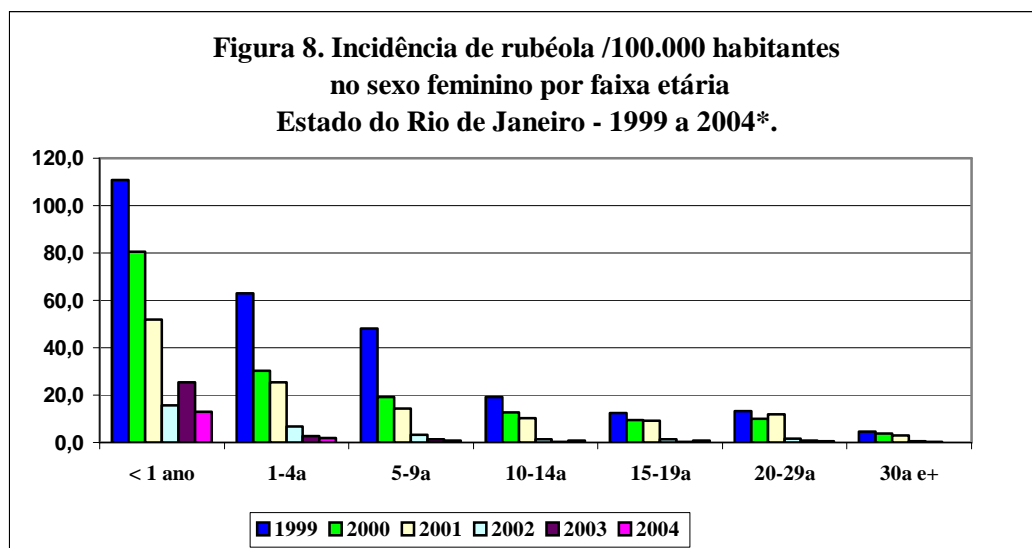
Fonte: [www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def)

No período de 2000-2001 foi observada uma mudança no comportamento da rubéola pós-natal por faixa etária no Estado do Rio de Janeiro, havendo um discreto aumento da incidência na faixa etária de 15 a 29 anos (Figura 7), sendo este padrão epidemiológico possivelmente relacionado à implantação da vacina tríplice viral no Estado desde 1996, com o alcance de coberturas vacinais de 95% na população de 1 a 11 anos. O deslocamento da transmissão do vírus selvagem da rubéola para adultos jovens após implementação da vacinação infantil também foi observado em outros estados e países <sup>33</sup>. Os homens não contemplados em estratégias de vacinação e as mulheres em idade fértil não vacinadas, passaram a ser os grupos mais expostos ao risco de infecção, possibilitando o aparecimento de casos de SRC.

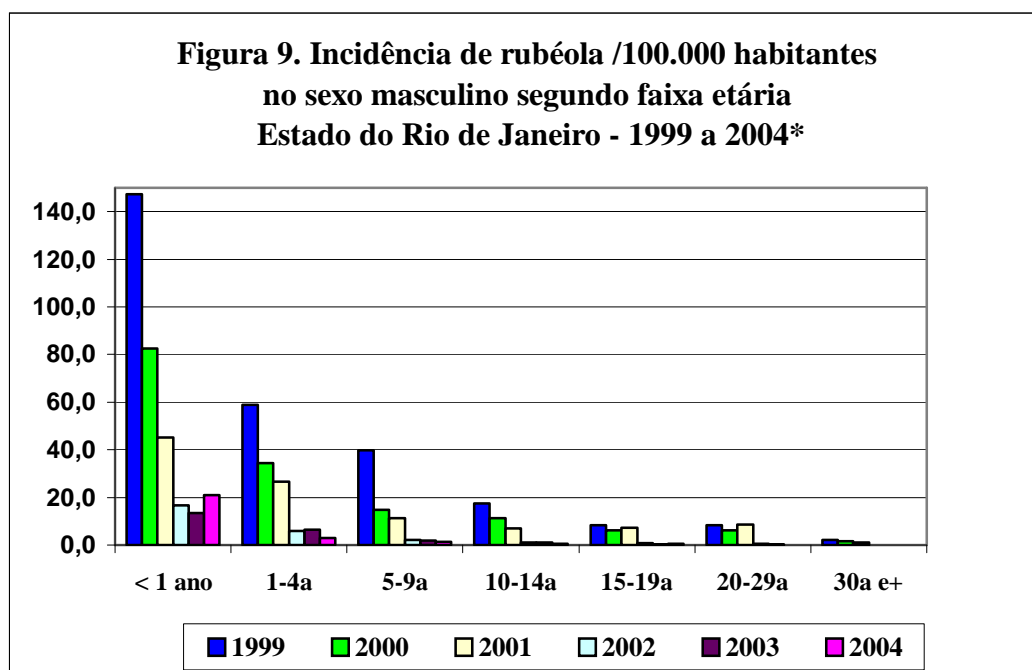


Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ

Em relação à distribuição dos casos de rubéola por sexo, observa-se que desde 1999 a incidência no sexo feminino nas faixas etárias de 15-19 anos e de 20-29 anos situava-se em 12,5 e 13,3 casos /100.000 habitantes. No ano de realização da campanha de mulheres em idade fértil estas taxas permaneciam altas em ambos os sexos: 9,3 e 12,0 casos / 100.000 habitantes respectivamente de 15-19 anos e 20-29 anos no sexo feminino; 7,2 e 8,5 casos / 100.000 habitantes nas mesmas faixas etárias no sexo masculino. A partir do ano 2002 observa-se uma queda acentuada na incidência nestas faixas etárias em ambos os sexos: respectivamente, no sexo feminino 1,3 e 1,6 casos / 100.000 habitantes (Figura 8); no sexo masculino 0,7 e 0,5 casos / 100.000 habitantes (Figura 9).



Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ



Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ

A vigilância epidemiológica da Síndrome da Rubéola Congênita foi implantada no Estado do Rio de Janeiro em 1996. A subnotificação dos casos suspeitos ocorre não só no Estado do Rio de Janeiro como também em todo o país. Os dados da vigilância da SRC no Estado do Rio de Janeiro demonstram que a maioria dos casos confirmados por laboratório e casos compatíveis são procedentes da rede pública, através da investigação epidemiológica desenvolvida pelos serviços de Epidemiologia – a partir da suspeita clínica de rubéola em uma gestante ao acompanhamento pela vigilância epidemiológica

de mães IgM positivo na gestação. Outros casos suspeitos de SRC são procedentes dos ambulatórios de Pediatria da rede pública e/ou privada e, menos freqüentemente, de hospitais e/ou ambulatórios especializados em Cardiologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia, que contribuem com pequena parcela de notificação. Por vezes, o conhecimento de um caso só é feito através da declaração de óbito, pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Sabendo-se que vários estudos na literatura têm demonstrado que em torno de 40-50 % das crianças com SRC apresentam algum tipo de cardiopatia e que 60-90 % apresentam deficiência auditiva como única manifestação da doença <sup>5, 60, 61</sup>, pode-se avaliar a importância da notificação dessas malformações, que podem ser potencialmente casos de SRC não captados pela vigilância epidemiológica.

Entretanto, a detecção de casos suspeitos com surdez geralmente é feita somente após o primeiro ano de vida, em virtude da não realização de procedimentos diagnósticos (triagem audiológica de rotina) em recém-nascidos nas maternidades do Estado.

A confirmação diagnóstica por laboratório na maioria das vezes tem sido prejudicada quando a investigação é realizada após o primeiro semestre de vida da criança. Isto deve-se ao fato de que os resultados sorológicos do recém-nascido nessa situação não são conclusivos: a probabilidade de detecção de IgM é menor em crianças acima de seis meses de idade havendo necessidade de uma segunda amostra de soro do RN para o acompanhamento da queda dos títulos de IgG, demonstrando que os títulos altos anteriormente observados são decorrentes da passagem de anticorpos maternos <sup>14, 62</sup>.

O encerramento da investigação de um caso suspeito de SRC pela vigilância epidemiológica baseia-se no algoritmo do diagnóstico laboratorial da SRC <sup>14, 62</sup> conforme o quadro 2.



<b>Quadro 2. Diagnóstico laboratorial de caso suspeito de SRC (*)</b>			
<b>Período de coleta</b>	<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conduta</b>
Logo após o nascimento ou à suspeita de SRC	Pesquisa de IgM	Positivo	<b>Confirmar o caso</b>
		Negativo	<b>Realizar pesquisa de IgG</b>
	Pesquisa de IgG	Positivo	<b>Coletar 2ª amostra após 3 meses</b>
		Negativo	<b>Descartar o caso</b>
Após 3 meses da 1ª coleta	Pesquisa de IgG	Se o IgG mantiver o mesmo título anterior ou for maior	<b>Confirmar o caso</b>
		Se houver queda acentuada do título de IgG comparado com o anterior	<b>Descartar o caso</b>
<p><b>OBS.</b> Se a mãe não tiver sido investigada anteriormente, proceder a pesquisa de IgM e IgG materna; se os resultados forem negativos, <b>DESCARTAR O CASO.</b></p> <p>(*) Recém-nascido cuja mãe teve diagnóstico confirmado de rubéola durante a gestação, ou lactente com suspeita de SRC.</p>			

O acompanhamento do RN para coleta da segunda amostra de soro nem sempre é realizado pela vigilância epidemiológica o que dificulta tanto a confirmação quanto o descarte do caso. Este fato denota que a vigilância da rubéola e da SRC necessita de maior implementação para que haja acompanhamento adequado da gestante infectada ou que teve contato com caso de rubéola no pré-natal e de seus recém-nascidos, realizando exame sorológico específico para confirmação ou descarte do caso, conforme o protocolo da vigilância epidemiológica da SRC <sup>14, 62</sup>.

A importância da detecção precoce da SRC ao nascer é fundamental para que sejam adotadas medidas preventivas e condutas de intervenção terapêutica em relação às malformações e sequelas apresentadas pela criança, proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida.

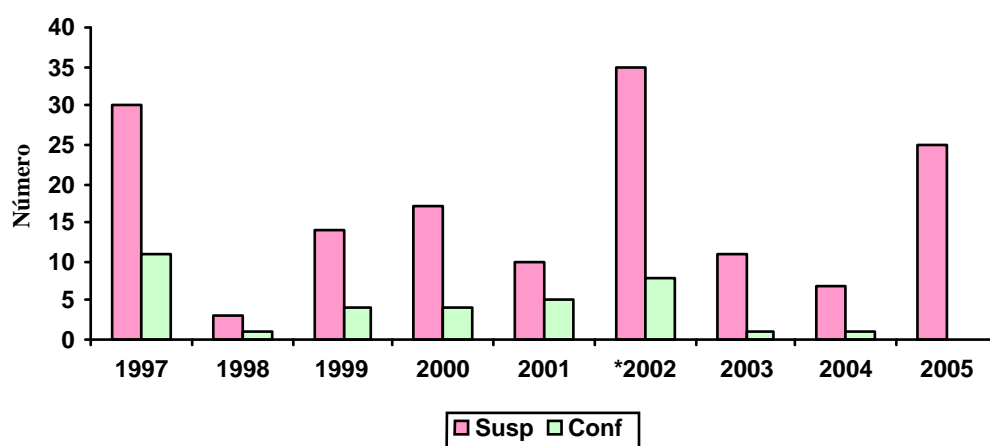
O número de casos de SRC (suspeitos e confirmados) no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1997 a 2006, apresentaram aumento no ano de 2002 (3,5 vezes maior em relação ao ano de 2001). Este aumento ocorreu principalmente devido a dois fatores: (1) surto de rubéola ocorrido no município do Rio de Janeiro nos meses de setembro e outubro de 2001, pouco antes do início da campanha de mulheres em idade fértil; (2) maior sensibilidade do sistema de vigilância a partir do acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente na campanha contra rubéola e da notificação de seus recém-nascidos. Em 2003, houve retorno à média de menos de 15 casos suspeitos de SRC notificados/ano, observada no período de 1997 a 2001 <sup>54</sup> (Figura 10).

Em relação ao encerramento diagnóstico dos casos suspeitos de SRC notificados, a série histórica da SES-RJ mostra que, do total de 152 casos suspeitos no

período de 1997 a 2005, foram diagnosticados 35 casos (23,03%) de SRC; 74,3 % (n=26) dos casos diagnosticados tiveram confirmação laboratorial com IgM positivo para rubéola na primeira amostra de soro do recém-nascido. Os demais casos foram classificados como compatíveis pelo critério clínico devido à presença de malformações e história epidemiológica de infecção materna durante a gravidez, de acordo com o Manual de Vigilância Epidemiológica da SRC<sup>14, 62</sup>. Em oito casos foi feito o diagnóstico de infecção congênita (recém-nascidos com IgM positivo para rubéola porém sem malformações).

A partir do ano de 2002, a Vigilância Epidemiológica da SES-RJ recomendou às Secretarias Municipais de Saúde que iniciassem a busca ativa de casos suspeitos de SRC a partir da declaração de nascidos vivos (DNV), com a observação da variável do campo 34 da DNV onde há referência à presença de malformação congênita, selecionando para investigação os RN que tivessem registro de malformações compatíveis com SRC. Esta conduta foi incorporada na rotina da vigilância epidemiológica de alguns municípios do Estado, contribuindo para que a vigilância da SRC não se limite à notificação passiva de casos, desde que haja interface entre os profissionais da vigilância e os que atuam no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC)<sup>63</sup>.

**Figura 10. Casos suspeitos e confirmados de Síndrome da Rubéola Congênita Estado do Rio de Janeiro. Período: 1997- 2005**



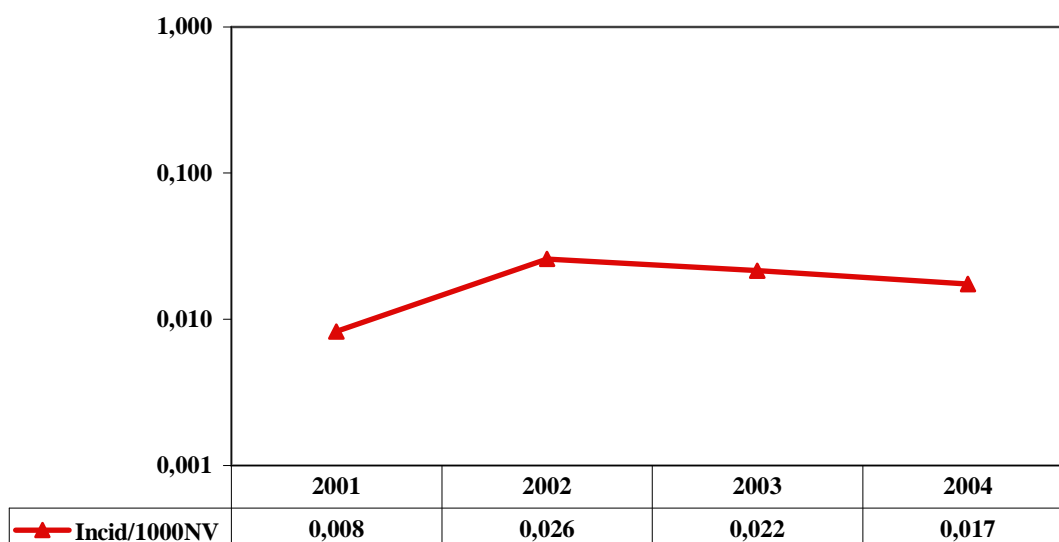
Inclui uma perda fetal com histopatologia

\*\* Dados revisados em 22/11/06.

Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis / CVE / SES-RJ

A taxa observada de SRC no Estado do Rio de Janeiro, obtida a partir dos dados da Vigilância Epidemiológica, foi inferior a 0,03 / 1000 nascidos vivos por ano, no período de 2000 a 2004: níveis abaixo de 0,5 casos /1000 nascidos vivos, conforme esperado em situações não epidêmicas de rubéola <sup>59, 60</sup> (Figura 11).

**Figura 11. Taxa de incidência da SRC por 1000 nascidos vivos. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2004**



Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ, dados sujeitos à revisão.

\*Dados demográficos obtidos em [tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/cnv/nvRJ.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/cnv/nvRJ.def)(em 08/01/07)

#### 1.4. Características biológicas do vírus da rubéola e modo de transmissão

O vírus da rubéola é classificado como único membro do gênero *Rubivirus*, pertencente à família *Togaviridae* <sup>32, 64</sup>. A partícula viral mede, em seu diâmetro, aproximadamente 60 -70 nm; tem a forma esférica, com envelope lipídico e contém o ácido ribonucleico (RNA) em seu genoma, com cadeia simples com cerca de 10.000 nucleotídeos <sup>5, 16, 32, 64</sup>. É composto de três proteínas: duas embebidas no envelope de lipoproteína com projeções espiculares (glicoproteínas E1 e E2) e uma compondo a cápsula (C), que são essenciais para a sua infectividade. A glicoproteína E1 possui epítopes de neutralização e hemaglutinação <sup>16</sup>, enquanto a função da glicoproteína E2 ainda não é bem conhecida. 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>5, 32</sup>.

O vírus da rubéola tem como hospedeiro somente os seres humanos mas replica em uma grande variedade de células de mamíferos *in vitro*, incluindo células primárias AGMK e BHK21, RK13 e linhagens de células Vero<sup>32</sup>.

A resposta humoral e a mediada por células são produzidas contra as três proteínas estruturais, embora a E1 provavelmente carregue os epítopes dominantes<sup>5, 65</sup>.

Embora exista um único sorotipo de vírus da rubéola, as cepas existentes diferem em propriedades como hemaglutinação, morfologia, sensibilidade térmica e tropismos celulares<sup>32</sup>. A variação fenotípica também ocorre *in vivo*, particularmente na virulência reduzida das cepas vacinais, que estão associadas com sintomas agudos mais leves e uma menor incidência de complicações do que as observadas na infecção natural.

A transmissão ocorre via inalação de aerossóis e o vírus infecta as células do trato respiratório superior; posteriormente, a entrada nas células ocorre por endocitose mediada por receptor. O vírus da rubéola dissemina-se, replica no tecido linfóide do nasofaringe e trato respiratório superior, após o que a viremia acarreta infecção sistêmica envolvendo muitos órgãos, incluindo a placenta<sup>5</sup>.

Segundo Plotkin<sup>16</sup>, existem dois mecanismos imunes de intervenção para o controle da doença baseados na patogênese da rubéola: 1º) Os anticorpos da classe IgA secretória presentes no nasofaringe (induzidos por infecção natural ou vacinação) podem bloquear a replicação do vírus na mucosa; 2º) A viremia pode ser bloqueada pela presença de anticorpos (adquiridos passivamente ou ativamente) cerca de uma semana dentro do período de incubação.

### **1.5. Patogenia da Síndrome da Rubéola Congênita**

Em 1964, durante a epidemia de rubéola nos Estados Unidos, o vírus foi isolado em material de secreção faríngea dos recém-nascidos e do líquido amniótico, placenta e vários tecidos fetais após rubéola no início da gravidez<sup>66</sup>. Este trabalho, juntamente com estudos histológicos<sup>67</sup>, levou ao conhecimento de que a rubéola congênita não é simplesmente uma síndrome de anormalidades resultantes de um único impacto em um estágio crucial da gravidez mas uma infecção multissistêmica crônica que persiste por meses após o nascimento<sup>3</sup>.

Os sinais clássicos da síndrome da rubéola congênita são consequências da interação continuada entre o vírus e a célula em tecidos com capacidade regenerativa

limitada. O mecanismo da embriopatia da rubéola é aparentemente duplo: efeito citopático direto e inibição da mitose por efeito do RNA ou de uma proteína inibitória específica <sup>68 - 70</sup>.

Em 1969, Dudgeon <sup>12</sup> analisando a patogenia da rubéola congênita apontou três aspectos que devem ser considerados: 1) a forma de disseminação do vírus para o feto e dentro de seu organismo; 2) fatores relacionados com a infecção do feto; 3) a resposta do organismo fetal à infecção. A viremia materna é o primeiro estágio. O vírus está presente na corrente sanguínea materna desde antes do exantema, tanto nas infecções primárias clínicas como nas subclínicas. Não há evidências de que isso ocorra nos casos de reinfeção.

Após a infecção materna o vírus dissemina-se pela placenta, produzindo uma placentite vilosa, com danos ao endotélio dos vasos sanguíneos coriônicos. Ganha, então, a corrente sanguínea fetal, tanto por invasão direta como por meio de êmbolos infectados. É necessário que o vírus da rubéola empreenda uma efetiva viremia fetal a partir das células endoteliais para produzir a infecção do tecido fetal propriamente dito. A viremia fetal resulta em envolvimento orgânico disseminado <sup>71</sup>.

Dois mecanismos explicam o surgimento das lesões fetais: morte celular e/ou alteração na velocidade do crescimento da célula <sup>12</sup>. O vírus da rubéola tem tanto uma ação inibitória sobre a mitose como ação citolítica sobre as células fetais. Este efeito inibidor sobre a velocidade das mitoses das células fetais infectadas é variável, de acordo com os diferentes tecidos. Também provoca uma ação citolítica sobre certos grupos de células, como o miocárdio e o epitélio coclear. Assim, o efeito da invasão viral no início da gestação poderia levar a falhas na diferenciação celular e, subsequente, a defeitos na divisão celular de diferentes tecidos. Estas alterações podem ser provocadas por ação direta do vírus mas há também a possibilidade de uma ação indireta. Como o coração surge por volta do 21º dia do desenvolvimento fetal, quando se estabelece a circulação sanguínea entre o coração e a placenta, qualquer distúrbio no suprimento sanguíneo durante esta fase pode resultar em morte do embrião ou danos ao seu crescimento.

A maior ocorrência de malformações durante os primeiros quatro meses de gestação é um reflexo de que no curso da organogênese porções seletivas do genoma celular são afetadas.

Dependendo da idade gestacional por ocasião da infecção, só uma proporção dos vírus infectantes consegue transpor a barreira placentária <sup>30</sup>. Se a viremia materna

ocorre durante o primeiro trimestre da gestação, os produtos da concepção são quase invariavelmente envolvidos<sup>27, 29</sup>. Estudos realizados evidenciaram que a infecção fetal ocorre em 81% dos conceptos expostos no primeiro trimestre da gestação (de 0 a 12 semanas) considerando a data da última menstruação<sup>4</sup>. Apesar da incidência das malformações ser maior quando a infecção materna ocorre neste período da gravidez o dano fetal não está limitado a essa época. Após o terceiro mês de gestação a incidência das malformações cai agudamente, mas alguns casos continuam a ocorrer ainda durante o segundo trimestre<sup>27, 72, 73</sup>. Os conceptos das mulheres infectadas durante o segundo trimestre da gestação ainda apresentam morbidade significativa embora com intensidade muito menor que os das infectadas no início da gestação<sup>27, 74 - 77</sup>. A taxa de infecção fetal decresce para 67% quando a infecção materna ocorre na 13<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semanas e para 25 % quando entre a 23<sup>a</sup> e 26<sup>a</sup> semanas<sup>4</sup>.

Nem todos os casos de infecção materna pelo vírus da rubéola durante a gestação resultam em embriopatia. O tempo de exposição ao vírus da rubéola, isto é, o momento da gestação em que ocorre a infecção, influencia na probabilidade e intensidade das malformações que ocorrem nos recém-nascidos. Há uma correlação positiva inversa entre idade gestacional e a embriopatia conseqüente à infecção: quanto mais precoce for a época da infecção materna maiores serão os danos observados<sup>4, 12, 27, 29, 64, 75</sup>.

O vírus da rubéola causa uma infecção crônica no feto e tem potencial para danificar qualquer órgão<sup>4</sup>. Uma vez que os tecidos fetais são colonizados, a replicação dos vírus dentro destes tecidos prolonga-se além do período neonatal. Aproximadamente em 90 % das crianças com síndrome da rubéola congênita pode-se demonstrar a excreção do vírus infectante em todos os fluidos biológicos, com exceção parcial do sangue. O quadro clássico da SRC revela danos em múltiplos órgãos com necrose não inflamatória encontrada nos olhos, ouvidos, cérebro e coração como conseqüência da interação contínua entre o vírus e a célula de tecidos com limitada capacidade regenerativa<sup>4,76</sup>.

Várias alterações podem ocorrer no embrião, seja por redução da vida média das células infectadas, ruptura dos cromossomas, redução do ritmo de crescimento celular ou diminuição do número de mitoses<sup>64, 69, 70</sup>. Uma vez colonizados os tecidos fetais, a replicação viral dentro das suas células estende-se até o período neonatal<sup>29</sup>. Alterações na membrana celular permitem a replicação do vírus dentro das células endoteliais levando à sua agressão<sup>30, 64</sup>. Lesões nos vasos sanguíneos foram descritas

tanto no endotélio dos capilares como dos grandes vasos. Há uma disseminação tanto embólica como virêmica na circulação fetal <sup>76</sup>.

O estudo do tecido fetal em casos de abortos evidenciou que o vírus da rubéola é encontrado em todos os órgãos, configurando lesão anatomopatológica generalizada. O crescimento intra-uterino e o desenvolvimento podem ser retardados, resultando em RN com baixo peso para a idade gestacional <sup>31, 78</sup>.

A catarata congênita é decorrente da agressão do vírus da rubéola sobre uma estrutura precoce do desenvolvimento embrionário, pois o cristalino começa a ser formado em torno da terceira semana de gestação e na sétima semana já é uma estrutura individualizada. As células fibrosas das lentes formam o núcleo embrionário primário do cristalino e novas fibras aparecem através da divisão e diferenciação das células do epitélio externo. Células fibrosas danificadas foram observadas precocemente em fetos infectados pelo vírus da rubéola <sup>68</sup>.

Estudos sugerem que a surdez neurosensorial é causada por dano direto do vírus da rubéola ao epitélio do canal coclear e/ou plexo vascular causando alterações secundárias à sua estrutura <sup>4</sup>.

Apesar da teratogenicidade do vírus da rubéola ser reconhecida, o mecanismo pelo qual isso se processa não está completamente esclarecido. A replicação viral pode levar a anormalidades mitocondriais e alterações na estrutura celular. A capacidade do vírus da rubéola causar a morte celular por apoptose varia consideravelmente com o tipo de tecido e parece estar associado com células que causam efeito citopático durante a infecção <sup>64</sup>.

## **1.6. Manifestações clínicas**

### **1.6.1. Rubéola**

A infecção causada pelo vírus da rubéola geralmente manifesta-se por um quadro de exantema leve com duração de três dias na maioria dos casos. O espectro da doença pode variar desde manifestações subclínicas e/ou assintomáticas até quadros mais intensos semelhantes aos do sarampo <sup>31</sup>. O quadro clínico da rubéola pós-natal é tipicamente leve, de resolução espontânea e sem sequelas <sup>14, 16, 31</sup>.

A rubéola clássica é caracterizada por qualquer combinação de sintomas que incluem exantema, linfadenopatias (principalmente na região cervical posterior e retro-

auricular), febre moderada, conjuntivite, faringite, artralguas. O exantema máculopapular é a manifestação inicial da doença em cerca de 50% dos casos, iniciando na face e generalizando-se para o tronco e membros. Os adultos são mais propensos a artralguas<sup>14, 32</sup>. Geralmente ocorre febre baixa, leve mal estar e adenomegalia cervical posterior e retro-auricular. A erupção máculopapular não apresenta qualquer aspecto peculiar e também a adenomegalia retro-auricular não é patognomônica. Adultos são mais comumente acometidos de artralgia ou artrite nas pequenas articulações, mas as complicações são raras.

O tempo de incubação é de 14-21 dias, a maior parte dos pacientes desenvolvendo exantema 14 a 17 dias após a exposição<sup>14, 16, 79</sup>. Durante a primeira semana após a exposição não surgem sinais ou sintomas. Na segunda semana pode ser notada linfadenite, particularmente occipital e retro-auricular e a cultura do vírus pode demonstrá-lo a partir de material do nasofaringe e, depois, do sangue. Neste período podem surgir febre baixa, astenia e conjuntivite leve. Findo o período de incubação surge exantema máculopapular na face e pescoço, que pode ser difícil de detectar, particularmente na pele pigmentada. Em 1 a 3 dias o exantema dissemina-se distalmente e começa a regredir. A excreção do vírus é particularmente importante até 4 dias após o início do exantema<sup>80</sup>. Pode persistir por mais uma ou duas semanas, mas a viremia cessa no início do exantema. Artralgia e artrite podem ser observados em adultos.

Somente cerca da metade das doenças diagnosticadas clinicamente como rubéola são, comprovadamente, causadas pelo vírus da rubéola; por outro lado, existe um número desconhecido de infecções por rubéola que são assintomáticas<sup>3, 34</sup>. Devido ao quadro de doença exantemática ser comum a outras infecções, como a parvovirose, quando um diagnóstico clínico de rubéola é feito deve-se realizar sempre a confirmação laboratorial<sup>34</sup>. A infecção por parvovírus B19 é, muitas vezes, impossível de diferenciar clinicamente da rubéola, pois também apresenta febre, exantema e dores articulares comuns a ambas infecções. As gestantes que apresentam *rash* cutâneo e/ou foram expostas a casos suspeitos de rubéola, devem ser investigadas para ambas as infecções<sup>5</sup>. O parvovírus B19 também está associado a alta incidência de abortos, geralmente no segundo trimestre da gravidez e, menos frequentemente, com hidropsia fetal<sup>5, 81, 82</sup>.

Antes da disponibilidade de recursos laboratoriais os casos diagnosticados (sintomáticos) representariam 25 a 50 % a menos que o número real de pacientes infectados.



### 1.6.2. Rubéola congênita

O termo Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) é usado para denotar várias combinações de defeitos congênitos resultantes da infecção pelo vírus da rubéola *in utero* sobre o feto em formação. A infecção congênita pela rubéola pode ainda provocar perdas fetais, natimortalidade e recém-nascidos sem defeitos congênitos, porém portadores do vírus <sup>14, 31, 60</sup>.

A época em que a infecção ocorre durante a gravidez pode influenciar o seu desfecho. As primeiras doze semanas de gravidez são claramente as mais perigosas para o concepto quando a gestante foi infectada pelo vírus da rubéola <sup>16</sup>. Para alguns autores a infecção materna ocorrida no primeiro trimestre da gestação (principalmente até 8 semanas) resulta em que quase todos os fetos são infectados (90 %), praticamente 100% deles desenvolvendo algum tipo de malformação <sup>4, 64</sup>.

O risco de infecção fetal e a gravidade das anomalias congênitas decresce após o primeiro trimestre da gestação; após a 17ª semana o risco de desenvolver qualquer malformação é reduzido, em torno de 25 a 35% <sup>4, 32, 64</sup>. A infecção ocorrida da 16ª a 20ª semana de gestação está relacionada aos casos de surdez como única manifestação da SRC <sup>16</sup>.

As manifestações mais comuns da SRC são: catarata congênita, surdez neurosensorial e defeitos cardíacos, principalmente persistência do canal arterial (PCA). Outras alterações frequentes são o retardo no desenvolvimento psicomotor, microcefalia, retardo mental, microftalmia, glaucoma, coriorretinite, estenose pulmonar, defeito nos septos atrial ou ventricular, meningoencefalite. O retardo do crescimento intrauterino também é uma característica da SRC <sup>5,13,16,31</sup>. As manifestações menos comuns incluem osteopatias radiolucidas, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e lesões cutâneas purpúricas.

Embora apenas a metade das crianças afetadas durante o primeiro trimestre da gestação apresentem a SRC plenamente manifesta ao nascer, por volta do primeiro ano de vida as outras 50 % poderão demonstrar microcefalia, retardo no desenvolvimento psicomotor ou deficiência auditiva. Anormalidades auditivas, oculares ou do sistema nervoso central podem-se tornar evidentes apenas meses ou anos após <sup>16, 31</sup>.

Crianças com SRC geralmente apresentam um ou mais dos sinais e sintomas categorizados abaixo <sup>13, 14</sup>:

1) Catarata/glaucoma congênito, doença cardíaca congênita (mais frequentemente PCA ou estenose pulmonar), surdez, retinopatia pigmentar;

2) Púrpura, hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo no desenvolvimento, meningoencefalite, radioluscência óssea .

Entretanto, existem crianças que apresentam uma única malformação. Vários autores chamam a atenção para o fato de ser a surdez o defeito isolado mais comumente observado na SRC <sup>4,13, 32, 60, 64, 85</sup>. A perda auditiva ocorre em 70 % – 90% dos casos de SRC e em 50 % das crianças é o único sinal evidente, embora possa não ser detectado precocemente <sup>31, 83</sup>. A surdez neurosensorial pode ocorrer em crianças como consequência de infecção materna até a 19ª semana de gestação, enquanto catarata e cardiopatias ocorrem quando a gestante foi exposta ao vírus da rubéola principalmente até a 9ª semana de gestação <sup>84</sup>.

As manifestações da SRC podem ser classificadas como transitórias, auto-limitadas ou permanentes <sup>5</sup>. Entre as alterações transitórias descreve-se o quadro de doença multisistêmica que alguns lactentes apresentam entre o 3º e o 12º meses de vida, com exantema prolongado, diarreia persistente e pneumonite. Alguns recém-natos apresentam púrpura trombocitopênica, hepatite ou alterações do desenvolvimento ósseo semelhantes às da sífilis congênita.

As manifestações clínicas podem ser perceptíveis logo aos primeiros dias de vida (como a microcefalia, a meningoencefalite, lesões ósseas, a hepatoesplenomegalia e a púrpura trombocitopênica) ou, ainda precocemente, nos primeiros meses de vida (alterações oculares, cardíacas e auditivas) <sup>86, 87</sup>. Entretanto, outras, como a osteoporose, diabetes e outros distúrbios endócrinos, podem manifestar-se apenas na adolescência ou na vida adulta <sup>31, 84</sup>.

As lesões oculares clássicas são a catarata e o glaucoma congênito<sup>31</sup>. A catarata pode ser uni ou bilateral e somente observada após alguns dias de vida; pode acarretar microftalmia (no olho afetado) ou miopia (contra-lateral). É cerca de 10 vezes mais comum que o glaucoma congênito, que também se manifesta ao longo das primeiras semanas de vida. Nunca estão associados. No entanto, a lesão ocular mais comum é a aglutinação da capa pigmentar retiniana (degeneração macular), que não representa um processo inflamatório mas sim uma alteração do crescimento. Embora não tenha importância funcional, sua verificação tem valor em termos de diagnóstico, especialmente quando presente em uma criança que apresente também perda da audição ou lesão cerebral <sup>31</sup>.

Em estudo de literatura compilando dados dos EUA e Reino Unido, a surdez apresentou o mais alto percentual entre as malformações, 60% (68/113), seguido das malformações cardíacas (45%)<sup>16, 27, 60</sup> (quadro 3). A perda da audição é neurosensorial, pode ser uni ou bilateral e resulta principalmente da infecção materna nas primeiras 16 semanas de gestação<sup>4</sup>. Sua maior frequência em relação a outras alterações congênicas deve-se ao fato de que o ouvido interno em formação é suscetível a danos provocados até o quarto mês de gestação<sup>85</sup>.

**Quadro 3. Proporção de malformações congênicas em recém-nascidos com SRC: dados comparativos entre estudos prospectivos e relatados em livros texto<sup>60</sup>.**

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Número de estudos</b>	<b>População de estudo (%)*</b>	<b>Relato em livros texto (%)</b>
Deficiência auditiva	10	68/113 (60)	80-90
Cardiopatía congênita	9	45/100 (45)	
Persistência do ducto arterial	3	9/45 (20)	30
Estenose pulmonar periférica	3	6/49 (12)	25**
Microcefalia	3	13/49 (27)	Raro
Catarata	3	16/65 (25)	35
Baixo peso (<2.500g)	2	5/22 (23)	50-85
Hepatoesplenomegalia	6	13/67 (19)	10-20
Púrpura	5	11/65 (17)	5-10
Retardo mental	2	2/15 (13)	10-20
Meningoencefalite	3	5/49 (10)	10-20
Radioluscência óssea	3	3/43 (7)	10-20
Retinopatia	3	2/44 (5)	35

Fonte: adaptado de Reef et al, 2000<sup>60</sup>

\* no. de RN com o evento/número de RN avaliados (%)

\*\* inclui hipoplasia de artéria pulmonar, estenose supra-avalvular, estenose da válvula e estenose do ramo periférico.

As lesões cardíacas – principais responsáveis pelos óbitos na SRC – estão localizadas principalmente em torno da circulação pulmonar. A lesão clássica é a persistência do canal arterial (PCA)<sup>31</sup>.

No tecido nervoso central em formação o vírus parece dispersar-se aleatoriamente, provocando infecção de evolução imprevisível, que pode ser manifesta já nos primeiros dias de vida, quando o desenvolvimento cerebral é mais rápido e crítico<sup>31</sup>.

Retardo mental profundo pode afetar todos os aspectos do desenvolvimento e é o efeito mais devastador da rubéola sobre as crianças. No entanto, algumas podem apresentar inteligência normal, mas ter defeitos motores debilitantes, como diplegia espástica. Dentre as manifestações das doenças neurológicas de aparecimento tardio em pacientes com SRC, o autismo apresenta um contingente expressivo de casos <sup>16, 31</sup>. É a única causa documentada desta anomalia do desenvolvimento neurosensorial <sup>31</sup>.

Outra manifestação da SRC descrita, porém pouco estudada, tem sido a ocorrência de recém-nascidos de baixo peso (< 2500g). Na literatura existem alguns relatos de estudos de crianças com SRC que apresentaram baixo peso ao nascer <sup>27, 60, 88</sup>. Em estudo realizado nos EUA, a curva de peso ao nascer destas crianças foi mais baixa do que a da população geral de recém-nascidos <sup>27, 31, 39</sup>. O retardo no crescimento fetal deve-se, provavelmente, à redução ou diminuição da divisão celular nas células infectadas; outras possibilidades incluem o dano placentário e a insuficiência vascular <sup>4, 32</sup>.

Retardo no desenvolvimento pode estar presente, por alterações na produção do hormônio do crescimento. É estreita a relação entre o atraso no crescimento e a magnitude dos defeitos cognitivos <sup>31</sup>.

Dentre outros distúrbios endócrinos, a disfunção tireoidiana (hipo ou hipertireoidismo, tireoidite) pode estar presente (5 % dos casos) e *diabetes mellitus* insulino-dependente pode ser evidenciada na vida adulta em 20 % dos casos <sup>31</sup>.

Estudo de acompanhamento de 270 crianças com SRC desde os primeiros dias de vida até o décimo aniversário, mostrou que nessa idade só 20% das crianças frequentavam escolas regulares; as demais crianças necessitavam acompanhamento educacional especial por incapacidades múltiplas ou isoladas ou estavam internadas em instituições diversas <sup>31</sup>. Embora o prognóstico dos pacientes com SRC tenha melhorado ao longo dos anos, suas consequências ao longo da vida são preocupantes e persistem importantes, tendo em vista o alto custo do tratamento institucional e para as famílias.

As crianças que nascem portando o vírus da rubéola, sintomáticas ou assintomáticas, são potencialmente infectantes para os indivíduos suscetíveis em seu meio ambiente. O vírus da rubéola pode ser isolado não só de material fetal e placentário, como também da urina ou nasofaringe dos recém-natos com rubéola congênita até 7 semanas após o nascimento <sup>66</sup>.

As crianças com SRC podem ser disseminadoras de pequenos surtos epidêmicos dentro da comunidade hospitalar; podem também ser causas diretas de uma segunda geração de crianças com rubéola congênita <sup>25,77</sup> .

## PARTE 2: IMUNIZAÇÃO

### 2.1. Desenvolvimento de vacinas contra rubéola

Antes do desenvolvimento de vacinas eficazes contra a rubéola a imunização passiva com a imunoglobulina sérica era preconizada para a profilaxia dos contatos, em especial para as gestantes que houvessem sido expostas ao vírus, na tentativa de prevenir-se a infecção fetal. Para que a viremia e a sintomatologia pudessem ser evitadas eram necessárias grandes doses de produtos contendo alto teor de imunoglobulina<sup>89 - 92</sup>. Estudos experimentais confirmaram a eficácia dos anticorpos passivos na prevenção da doença clínica<sup>93, 94</sup>, mas registraram-se falhas em relação à infecção congênita<sup>90</sup>.

Raciocinava-se a partir da premissa de que como a maior parte dos doadores de sangue já tinham antecedente de rubéola, o seu soro provavelmente conteria alto teor de anticorpos contra este vírus. No entanto, verificou-se que a eficácia da imunoglobulina sérica era incompleta<sup>89, 90, 95</sup>. Tentando-se superar as falhas da imunoglobulina que se dispunha comercialmente, foi sintetizada uma globulina hiperimune, a partir do soro de doadores com altos títulos de anticorpos contra a rubéola. No entanto, os estudos com este produto imunobiológico não demonstraram vantagens em relação à imunoglobulina “*standard*”<sup>16</sup>.

A partir da pandemia da década de 1960 e com o isolamento do vírus da rubéola em cultura de células em 1962, cresceu a preocupação em relação ao desenvolvimento de vacinas contra a rubéola, que logo começaram a ser disponibilizadas<sup>96-98</sup>. Entre 1969 e 1970 três produtos vacinais de vírus atenuados foram licenciados:

- HPV-77, cultivada em tecido de embrião de pato<sup>99</sup> ou de rim de cão<sup>96</sup>, atenuada após 77 replicações;
- Cendehill, cultivada em células de rim de coelho<sup>98</sup>;
- RA 27/3 (isolada a partir de um feto infectado com o vírus da rubéola e cultivada em fibroblastos diplóides humanos)<sup>100</sup>. Para reduzir sua patogenicidade foram feitas cerca de 30 replicações em células diplóides humanas (WI-38 ou MRC-5)<sup>97,100</sup>.

Esta última vacina foi licenciada inicialmente na Europa e só em 1979 nos Estados Unidos. A cepa RA 27/3 é mais imunogênica e menos reatogênica do que as

cepas HPV-77 e Cendehill e, por este motivo, é utilizada em quase todos os países do mundo, à exceção do Japão <sup>16, 101, 102</sup>. Foram consideradas para a sua escolha a imunogenicidade consistente, indução de resistência à reinfecção e baixa frequência de eventos adversos <sup>16,101</sup>.

O Japão utiliza outra cepa vacinal, a TO-336, isolada em cultura de células AGMK e depois passadas a células de embrião de aves, rim de hamster, rim de porco, testículo de coelho ou rim bovino, antes da produção em células de fibroblastos de embrião de codorna ou rim de coelho <sup>16</sup>.

Demonstrou-se que as vacinas eram seguras, induzindo poucas reações colaterais, à exceção do produto à base da cepa HPV-77 cultivada em rim de cão, com apenas 12 replicações (DK-12), cuja pesquisa foi interrompida voluntariamente por seus fabricantes, em 1973, em virtude da alta frequência de reações adversas.

## **2.2. Imunogenicidade e eficácia da vacina**

A imunização ativa é a forma mais eficaz de prevenção da rubéola <sup>13, 14, 17</sup>. Em 1969, a partir do licenciamento de vacinas nos Estados Unidos, a incidência da rubéola caiu em mais de 99%: de 57.686 casos em 1969 para 271 casos em 1999 <sup>13</sup>, ocorrendo principalmente em menores de 15 anos. Porém, a partir da metade dos anos 90, passou-se a registrar maior número de casos em indivíduos acima de 15 anos, representando 86% dos casos de rubéola em 1999. Em sua maioria (73%) tratavam-se de casos importados na população de origem hispânica <sup>13</sup>.

No Brasil, em 1999, a partir da implementação da vigilância da rubéola juntamente com a do sarampo, o que torou oportunas a detecção de surtos e a implantação de medidas de controle, foram confirmados 14.502 casos de rubéola correspondendo a uma incidência de 8,85/100.000 habitantes, que ficou praticamente inalterada no ano 2000 (8,75/100.000 habitantes). Com a implementação das estratégias de vacinação, foi observada uma redução de 61,5 % no número de casos em 2001 e a incidência declinou para 3,3/100.000 habitantes <sup>14, 103</sup>.

A vacina com a cepa RA 27/3 possui alta imunogenicidade, induzindo anticorpos das classes IgM e IgG além da resposta imune celular, e baixa reatogenicidade. Induz altas taxas de soroconversão de, aproximadamente, 97 a 98 %, tanto em sua apresentação monovalente como combinada<sup>104</sup>. Estudos clínicos de

eficácia da vacina indicam que mais de 90 % dos vacinados estão protegidos da infecção pelo vírus da rubéola pelo menos durante 15 anos <sup>105 - 108</sup>.

Vários estudos demonstraram que a combinação da vacina contra rubéola (cepa RA 27/3) com a do sarampo (cepa Edmonston-Zagreb) mostra excelentes resultados, com títulos de anticorpos semelhantes aos obtidos com a vacina contra rubéola monovalente <sup>16</sup>. A partir desta evidência, em diversos países, além de sua apresentação original a vacina contra rubéola vem sendo empregada também em apresentações combinadas à vacina atenuada contra o sarampo (dupla viral) ou sarampo e caxumba (tríplice viral) <sup>16</sup>.

Qualquer de suas apresentações está indicada para a proteção das crianças, adolescentes e adultos jovens que ainda não tenham anticorpos. Ao que parece, a soropositividade induzida pela vacina contra a rubéola decresce com o tempo após a vacinação, porém a maior parte das pessoas imunizadas permanece sob seu efeito protetor <sup>16</sup>.

A revacinação tem sido preconizada por vários pesquisadores <sup>104, 107</sup>, contudo a necessidade desta segunda dose não está bem demonstrada, pois embora os títulos caiam com o tempo, altas taxas de soropositividade são mantidas <sup>16</sup>. Segundo Plotkin <sup>16</sup> os raros casos de rubéola que ainda ocorrem nos EUA são em pessoas não vacinadas, a maioria de origem hispânica e não naquelas submetidas à imunização ativa em que possa ter ocorrido falha do efeito protetor.

Contudo, como a vacina contra a rubéola é geralmente usada em combinação com a do sarampo e há indicação rotineira para a segunda dose da vacina contra este vírus, com o êxito do esquema de duas doses e a necessidade de manter-se a proteção contra a rubéola durante os anos de vida reprodutiva, consagrou-se a recomendação do esquema de duas doses <sup>16, 109</sup>.

Tendo em vista a proteção das mulheres em idade fértil com a vacina contra a rubéola, a definição de um título protetor continua a ser objeto de discussão. Nos EUA, o *Rubella Subcommittee for the National Committee for Clinical Laboratory Standards* propôs, em 1992, considerar como protetor para a maior parte da população um título de anticorpos maior ou igual a 10 UI/ml. Em 1995, esta decisão foi confirmada com base em observações clínico-epidemiológicas <sup>110</sup>. Em 2002, no Reino Unido, o *Public Health Laboratory Service (PHLS)* <sup>111, 112</sup> recomendou que em gestantes, se na primeira amostra de soro for detectada uma baixa concentração de IgG para rubéola (<10 UI/ml), uma segunda amostra de soro deve ser realizada após 14 a 21 dias.



O objetivo da segunda dose é principalmente imunizar as crianças que apresentaram falha vacinal primária (em torno de 5 %) após a primeira dose <sup>14</sup>. Estudos realizados evidenciaram que a falha vacinal primária ocorre em 2 a 5% nos indivíduos que receberam a vacina com a cepa RA27/3 <sup>101, 113</sup> e que uma segunda dose de vacina resulta em soroconversão na maioria dos casos <sup>114, 115</sup>.

Após duas doses de vacina contra rubéola foram encontrados anticorpos em 99,2 % dos escolares quando comparados aos anticorpos detectados naqueles que receberam apenas uma dose de vacina (94,6 %) <sup>116</sup>.

### **2.3. Contra-indicações gerais**

Os eventos adversos associados a vacina contra a rubéola são geralmente benignos e auto-limitados. Aproximadamente 5 a 15 % dos indivíduos vacinados podem apresentar febre, em geral abaixo de 38° C, adenopatia e exantema discreto entre o 5° e 12° dia após a vacinação <sup>14</sup>. Em adultos, pode ocorrer artralgia ou artrite em cerca de 15 % dos casos <sup>13, 117</sup>.

Assim como as outras vacinas de vírus vivos atenuados, a vacina contra a rubéola não deve ser administrada a indivíduos com imunodeficiência congênita, nem aos que apresentaram graves reações alérgicas após dose anterior, devido ao risco de anafilaxia a um dos componentes da vacina, como, por exemplo, a neomicina <sup>13,117</sup>. Existem relatos de púrpura trombocitopênica, que se manifesta, geralmente, de forma transitória, podendo surgir em até dois meses após recebimento da vacina <sup>13,40</sup>; mais raramente, podem ocorrer casos de encefalite (01 caso /1.000.000 doses aplicadas) <sup>117</sup>.

A contra-indicação mais importante é a gravidez pelo risco do vírus vacinal infectar o feto – embora a taxa de isolamento viral (3%) encontrada em estudos seja baixa pela vacina com a cepa RA27/3 atualmente utilizada <sup>108, 118</sup>. O isolamento do vírus vacinal em alguns fetos abortados de mulheres grávidas vacinadas não implica que haja multiplicação viral suficiente para produzir defeitos congênitos <sup>108</sup>.

Uma primeira recomendação, além de não vacinar mulheres sabidamente grávidas, era de que as mulheres que fossem imunizadas evitassem a concepção durante três meses. Porém a não evidência de danos ao feto pela vacina, conforme demonstrado em vários estudos de acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente, restringiu esta recomendação <sup>13, 42, 48, 119, 120</sup>.

Na presente data, a gravidez persiste sendo contra-indicação para a vacinação contra a rubéola e as mulheres são aconselhadas a evitar a concepção até 28 dias após a data da imunização <sup>42 - 44</sup>. Entretanto, quando a administração inadvertida da vacina é realizada em gestantes não há indicação para interrupção da gravidez <sup>5, 13, 42- 44, 108, 121</sup>.

Vários países como Inglaterra, Gales, Alemanha, Suécia e EUA mantiveram registros das gestantes vacinadas inadvertidamente dentro de um período de 3 meses da concepção e acompanharam os produtos dessas gestações <sup>114</sup>. Não há relato de que qualquer das 515 crianças nascidas de mulheres sabidamente soronegativas apresentaram malformações congênitas, sendo o risco de SRC igual à zero; a estimativa do risco máximo teórico de SRC associado à vacina é < 1% (baseado na distribuição binomial de casos com 95% IC) , inferior ao risco de malformações entre todas as gestações (2-3%). Nos EUA, o registro de notificações de GVI foi encerrado em 1988 <sup>119</sup>, mantendo-se em outros países <sup>108</sup>.

#### **2.4. Estratégias de vacinação para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita**

O principal objetivo dos programas de vacinação contra a rubéola é a prevenção da SRC que ocorre como complicação da infecção durante a gravidez. Diante da alta probabilidade de infecção fetal nestas circunstâncias e da gravidade de suas manifestações, ressalta-se a importância da implementação de estratégias de prevenção eficazes contra a doença para prevenir a transmissão vertical <sup>17, 41, 60</sup>.

Além dos objetivos diretos alcançados através da imunização deve-se levar em conta os benefícios em termos econômicos da erradicação da SRC. Estudos realizados nos Estados Unidos, após a ocorrência da grande epidemia de rubéola em 1964, indicaram que o custo com a epidemia foi de aproximadamente 840 milhões de dólares para o país; o custo estimado, ao longo da vida de um único caso de SRC mostrou-se superior a 200 mil dólares <sup>40, 122</sup>.

No Caribe de língua inglesa, os custos estimados para a reabilitação de 1.500 casos de SRC, em 15 anos, na ausência de vacinação, seriam de aproximadamente 60 milhões de dólares, ao tempo em que o custo estimado com a implantação da estratégia de eliminação da SRC, através da vacinação naquele país, ficou abaixo de cinco milhões de dólares <sup>123</sup>.

Vários fatores podem influenciar na escolha da melhor estratégia de vacinação contra rubéola. Estes fatores dependem da situação epidemiológica da rubéola e da

cobertura vacinal alcançada na população infantil e entre as mulheres em idade fértil. De acordo com Plotkin, mantendo-se a vacinação infantil e realizando-se a vacinação de mulheres adultas pode-se erradicar a SRC imediatamente desde que 100% das mulheres sejam imunizadas<sup>108, 124</sup>.

A experiência em vários países mostrou que é essencial a inclusão da vacinação de mulheres em idade fértil em qualquer estratégia de prevenção da SRC<sup>108, 125, 126</sup>. Outra estratégia utilizada é a vacinação pós-parto o que evitaria o risco de vacinar mulheres grávidas. Entretanto, isto deixaria as primíparas desprotegidas e vários estudos demonstraram que este grupo é responsável por 40% dos casos notificados de SRC no Reino Unido<sup>127</sup> e 50-60% nos EUA<sup>126</sup>.

Para eliminação da SRC e rubéola pós-natal a vacinação de crianças deve fazer parte dos programas nacionais, entretanto, esta rotina não é recomendada isoladamente como estratégia de controle da doença<sup>37, 38, 108</sup>.

Modelos matemáticos tem demonstrado que níveis baixos e intermediários de cobertura vacinal em crianças podem aumentar a idade média de ocorrência da infecção e, desta forma, levar ao aumento na incidência da SRC. Por outro lado, se a cobertura vacinal infantil for alta o suficiente para diminuir a incidência da infecção ela conseqüentemente diminuirá a incidência da infecção em mulheres. A vacinação seletiva de escolares do sexo feminino tem muito pouco efeito sobre a dinâmica da transmissão da rubéola pois atinge uma proporção da população já imune<sup>108, 128</sup>.

O último informe da reunião do TAG /OPAS ocorrido em 2006<sup>17</sup>, recomenda além da vacinação infantil, como parte dos esforços para alcançar a eliminação da SRC até 2010, que todos os países das Américas realizem campanhas vacinando homens e mulheres com a vacina dupla (SR) ou tríplice (SRC), levando em consideração:

- o grupo de idade a ser vacinado com base na situação epidemiológica da rubéola em cada país, com avaliação da população suscetível;
- nos países endêmicos implementar campanhas únicas de vacinação para mulheres e homens e alcançar >95% de cobertura.
- análise dos dados para identificar a população masculina suscetível que deve ser vacinada.

Na América Latina, a vacinação em programas de saúde pública iniciou-se na década de 1990. No Brasil, a vacinação de rotina contra rubéola foi iniciada, no Estado de São Paulo, em 1992, ocorrendo a implantação gradativa nos estados através de

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. No Estado do Rio de Janeiro, em 1996, foi utilizada a vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba), primeiramente em campanha na população alvo de 1 a 11 anos de idade, passando depois a ser aplicada aos 15 meses de idade na rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI) como dose de reforço contra o sarampo.

Desde 2003, em todo o território nacional, no calendário básico do Programa Nacional de Imunizações/MS, a vacina contra rubéola, utilizando a cepa RA27/3, é aplicada de forma combinada com os componentes sarampo e caxumba (vacina tríplice viral) na população infantil, aos 12 meses de idade com uma segunda dose entre quatro e seis anos de idade e na faixa etária de 12 a 39 anos principalmente para as mulheres em idade fértil.

Com a ocorrência de surtos nos anos 1999/2000, atingindo a faixa etária acima de 12 anos e os adultos jovens com um conseqüente aumento na incidência da SRC foi necessária uma reavaliação das estratégias de vacinação contra rubéola <sup>14, 103</sup>.

Considerando que a coorte de adultos jovens em idade reprodutiva que escapara à infecção natural e não havia sido alvo de ações de imunização contra rubéola, constituindo-se em um contingente de suscetíveis capaz de manter a circulação viral e - mais importante - gerar casos de SRC, o Ministério da Saúde adotou a estratégia de campanha de vacinação em massa para mulheres em idade fértil nos anos de 2001 e 2002, visando o controle da SRC. A vacina utilizada foi a dupla viral (sarampo e rubéola), cepas Edmonston-Zagreb (sarampo) e Wistar RA 27/3 (rubéola) <sup>129</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 <sup>33</sup>.

## **2.5. Campanha de vacinação contra rubéola em mulheres de idade fértil no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002.**

No Estado do Rio de Janeiro, a campanha foi iniciada em 05 de novembro de 2001 estendendo-se até 08 de março de 2002, sendo a população-alvo de 15 a 29 anos. Nesta faixa etária a população estimada era de 1.754.071 mulheres e a meta de cobertura vacinal mínima esperada, 95%. Foram aplicadas 1.441.838 doses de vacina, o que representou uma cobertura vacinal de 82,20 % (anexo 1).

Na preparação da campanha, foi amplamente divulgada a recomendação de que mulheres sabidamente grávidas não deveriam ser vacinadas e dada a orientação de que não engravidassem no período de até trinta dias após a vacinação<sup>130</sup>.

O número de gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) contra a rubéola durante a campanha dirigida às mulheres em idade fértil no Brasil, proporcionou uma oportunidade para a realização de estudo de segurança da vacina, considerando-se o total de mulheres vacinadas 16.435.776 e o tamanho da amostra de GVI (n= 20.395) que foram acompanhadas<sup>33, 131</sup>. No Estado do Rio de Janeiro foram notificadas 2.665 gestantes vacinadas inadvertidamente (0,2% da população de MIF vacinada), sendo acompanhadas 86,0 % (n= 2.292).

Foi utilizada a vacina combinada contra a rubéola e o sarampo, procedente do laboratório Serum Institute of Índia, onde cada dose contém 1000 DICT 50 (dose infectante em cultura de tecido, 50%) de vírus atenuado do Sarampo da cepa Edmonston Zagreb e 1000 DICT 50 de vírus atenuado da rubéola, cepa Wistar RA 27/3, ambas cultivadas em células diplóides humanas<sup>129</sup>.

A administração da vacina foi feita por via subcutânea de acordo com as recomendações do laboratório produtor, em doses individuais de 0,5 ml. Cada dose de 0,5 ml de vacina dupla viral utilizada na campanha contém, quando reconstituída:

- 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

## PARTE 3: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA RUBÉOLA E SÍNDROME DA RUBÉOLA CONGÊNITA

A associação entre rubéola na gravidez e evidência de malformações congênitas no concepto estimulou intensas pesquisas em diagnóstico laboratorial, com o desenvolvimento de vários métodos para detecção de anticorpos <sup>3,5</sup>.

O diagnóstico laboratorial preciso de infecção passada ou recente por rubéola é fundamental não só para o paciente, individualmente, como também para a coletividade, por questões epidemiológicas e que demandam ações de imediato controle da doença.

### 3.1. Métodos Laboratoriais

O isolamento do vírus da rubéola, em 1962, levou ao desenvolvimento de várias técnicas laboratoriais para avaliar imunidade à infecção, como os testes para detectar anticorpos neutralizantes específicos para rubéola, anticorpos inibidores da hemaglutinação e hemólise radial simples <sup>5</sup>.

Em 1965, Sever e cols. introduziram o teste de fixação de complemento usando antígeno extraído de células de rim de coelho - *RK13 cells* que, posteriormente, foi substituído pela inibição da hemaglutinação (HI) por Stewart e colaboradores em 1967. O teste de HI detecta todas as classes de anticorpos e pode ser usado para medir anticorpos específicos IgM em frações de soro, utilizando um antígeno disponível comercialmente. Alguns laboratórios utilizaram a técnica de imunofluorescência indireta (IF), porém este método é restrito em virtude de grande dificuldade metodológica <sup>3</sup>.

Outro avanço no diagnóstico laboratorial ocorreu com a introdução do ensaio imunoenzimático (EIE) para detecção de IgM específico para rubéola. Devido à sua alta sensibilidade o EIE pode, em algumas situações, dar resultados positivos que não necessariamente indicam infecção recente. Alguns pacientes produzem anticorpos da classe IgM durante meses ou mesmo anos após infecção primária aguda e isto pode causar dificuldade diagnóstica posteriormente, principalmente em uma gestante se estiver sendo investigada após contato com caso de rubéola – como nos casos de reinfecção que pode estimular a produção de IgM <sup>132</sup>.

Atualmente, o EIE é o teste mais empregado para a detecção de anticorpos. A soroconversão ou pelo menos um aumento significativo nos títulos de anticorpos da classe IgG é a melhor confirmação de infecção aguda pelo vírus da rubéola, porém a necessidade de estabelecer-se ou excluir-se um diagnóstico, fez com que a detecção de IgM fosse reconhecida como um marcador de infecção recente pelo teste EIE<sup>3, 5, 16</sup>.

### 3.2. Infecção primária

O diagnóstico sorológico da rubéola requer um dos seguintes achados ou a combinação de ambos<sup>13, 133</sup>:

- um teste positivo para anticorpo específico para rubéola da classe imunoglobulina M (IgM). O método de eleição para testar IgM é o ensaio imunoenzimático (EIE) usando a técnica de captura ou os testes indiretos<sup>134</sup>. Os anticorpos IgM podem não ser detectáveis antes de 4–5 dias após o início do exantema, e podem persistir durante 6 semanas após a erupção cutânea. Se uma amostra foi coletada antes do 4º-5º dia após o início do exantema e o resultado for negativo para IgM, uma segunda amostra de soro deve ser coletada o mais rápido possível<sup>13, 111</sup>, nos casos de gravidez e nos casos suspeitos iniciais de um surto.
- um aumento significativo no nível de anticorpo da classe imunoglobulina G (IgG) entre os títulos de fase aguda e fase convalescente realizado pelo mesmo método sorológico padrão. O soro para testar IgG deve ser colhido o mais precocemente possível (dentro de 7 a 10 dias) após o início da doença e uma segunda amostra deverá ser colhida após 7 a 14 dias da primeira, sendo mais aconselhável 2 a 3 semanas após<sup>13</sup>.

O diagnóstico de infecção aguda por rubéola bem como de outras infecções virais, recai sobre a detecção de anticorpos da classe IgM, porém as técnicas laboratoriais utilizadas apresentam problemas que podem levar à interpretação errônea do diagnóstico<sup>135, 136</sup>. A presença de IgM específica para rubéola é utilizada para determinar se os pacientes estão em fase aguda da doença ou se a adquiriram recentemente<sup>5</sup>. Entretanto, a detecção de IgM específica para rubéola não pode ser considerada prova absoluta de uma infecção primária recente, pois altas concentrações de IgM específica podem ser encontradas no soro de casos comprovados de reinfeção<sup>132, 133, 137, 138</sup>.

A resposta de IgM após a infecção primária pode ser prolongada, permanecendo durante vários anos<sup>5, 48, 139, 140</sup>. Alguns autores relatam que a detecção de IgM específica para rubéola normalmente não é superior a 6-8 semanas após o exantema e linfadenopatia<sup>141</sup>. Em outros estudos, há referência à detecção de IgM no soro do paciente por 8 -12 semanas, e quando testes mais sensíveis são utilizados, baixas concentrações podem ser observadas por mais tempo após a infecção natural e a induzida pela vacina ou pela reinfecção<sup>5, 137</sup>.

Resultados IgM falso-positivos, devido à reatividade não-específica dos testes para IgM, podem também ocorrer pelo fator reumatóide da classe IgM, tratamento do soro pelo calor, interferência de infecções por parvovírus B19, vírus Epstein-Bar e vírus do sarampo<sup>111, 142, 143</sup>. Alguns soros que reagem fortemente com o antígeno da rubéola no EIE também reagem no teste correspondente para anticorpo IgM para o parvovírus B19 e vice-versa<sup>143</sup>. Isto pode indicar a presença simultânea de anticorpos IgM para ambas as viroses, porém é mais frequentemente uma reação cruzada de mecanismo desconhecido. Reações cruzadas podem também ocorrer após infecção recente com outras viroses tais como Epstein-Barr e citomegalovírus.

Essas questões reforçam o fato de que a presença de IgM não deve ser considerada como único critério para o diagnóstico de rubéola primária na gravidez<sup>133</sup>.

Estudo de Hedman K & Rousseau SA em 1989<sup>139</sup> aponta como uma solução alternativa para a identificação de infecção primária a medida da avidéz específica para anticorpos IgG. A avidéz ou afinidade de IgG é inicialmente baixa após estímulo antigênico primário e aumenta vagarosamente dentro de semanas e meses. O resultado de anticorpo da classe IgG de baixa avidéz específico para rubéola tem sido proposto como um teste alternativo para confirmar infecção primária<sup>32, 144, 145</sup>.

Métodos laboratoriais têm sido realizados para distinguir entre os diferentes tipos de anticorpos IgG formados em situações (principalmente gestantes) nas quais é fundamental que seja esclarecido se há uma resposta imune primária (infecção) ou secundária (reinfecção). Estes métodos foram baseados em estudos experimentais de interações antígeno-anticorpo mostrando que a maturação da resposta imune humoral é caracterizada por um aumento na afinidade com o anticorpo. A mensuração da *avidéz* no soro humano discrimina entre anticorpo "novo" e "antigo" e pode fazer a diferenciação entre infecção primária e reinfecção<sup>3</sup>. Assim, o teste de avidéz tornou-se um método diagnóstico para avaliação do tempo de infecção<sup>135, 136</sup>. Este teste baseia-se no achado de que a avidéz dos anticorpos por seu alvo antigênico aumenta com o



tempo, refletindo a maturação da resposta imune <sup>32</sup>. A proporção de IgG que permanece em contato com o antígeno indica o tempo de infecção primária ou a ocorrência de re-infecção <sup>135, 136</sup>.

A dificuldade de interpretação do teste de avidéz deve-se ao cálculo do *cut-off* entre as respostas IgG de baixa e alta avidéz. Diversos estudos baseiam-se em diferentes valores de *cut-off*: índices de avidéz < 30% foram considerados como de baixa avidéz; índices > 50% foram interpretados como respostas de IgG com alta avidéz <sup>133, 146</sup>. Em outros estudos, foram considerados, respectivamente, os índices > 60% como sendo de alta avidéz e < 40% como de baixa avidéz <sup>145</sup>; em outro estudo, o *cut-off* de avidéz foi estabelecido em 55% <sup>144</sup>.

Em estudo realizado no Rio de Janeiro, com 161 amostras de soro de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola que apresentaram resultados IgM positivo, os autores realizaram teste de avidéz concluindo que a maturação de IgG de baixa para alta avidéz inicia-se em torno de 30 dias pós-vacinação contra rubéola e 100% dos soros não foram considerados de baixa avidéz após 80 dias da vacinação <sup>147</sup>.

Além do diagnóstico sorológico, a detecção viral é de grande importância principalmente nos casos de surtos; esforços devem ser realizados para a coleta de material clínico durante a investigação do caso <sup>13, 14, 148</sup>. Os espécimes clínicos (*swab* de naso-orofaringe, urina, sangue ou líquido céfalo-raquidiano) devem ser coletados o mais precocemente possível (até 4 dias) após o início do exantema. Os melhores resultados para detecção viral são obtidos em amostra clínica de secreção de orofaringe <sup>13</sup>.

A detecção do vírus pela técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) é geralmente utilizada após o crescimento do vírus em cultura de tecido ou diretamente em espécimes clínicos <sup>13</sup>. As amostras clínicas para isolamento viral ou detecção por RT-PCR podem também ser usadas para tipagem molecular. Este procedimento é útil para determinar: a origem do vírus, quais as cepas de vírus circulantes e se essas cepas tornaram-se endêmicas em um determinado país ou região <sup>13</sup>.

### 3.3. Reinfecção

A reinfecção pelo vírus da rubéola ocorre mais frequentemente em indivíduos com imunidade induzida pela vacinação do que naqueles que possuem imunidade naturalmente adquirida <sup>5</sup>. Esta infecção é geralmente subclínica, assintomática e ocorre mais comumente entre gestantes que foram expostas em contato íntimo e prolongado

com o vírus<sup>5, 138, 149</sup>. Vários estudos têm procurado estabelecer o risco de dano fetal em casos de reinfecção materna durante o primeiro trimestre da gravidez, o que provavelmente é menor que 5 a 10 %<sup>111, 150</sup>.

A evidência de reinfecção deve ser considerada se um paciente que tenha anticorpos pré-existentes para rubéola em níveis baixos apresentar aumento significativo nos títulos de IgG, resposta específica com detecção de IgM ou ambas as situações associadas<sup>3, 138, 149</sup>. A reinfecção é caracterizada por um aumento nos títulos de anticorpos IgG pré-existentes e uma resposta IgM geralmente fraca, porém algumas vezes forte, semelhante ao nível de uma infecção primária<sup>3</sup>.

Os relatos documentados de ocorrência da SRC associada à reinfecção pelo vírus da rubéola em mulheres no primeiro trimestre da gestação são muito raros<sup>138, 151, 152</sup>, ao contrário da alta incidência de SRC quando da evidência de infecção primária em igual período da gravidez<sup>137</sup>. Entretanto, onze estudos de casos bem documentados de rubéola na gravidez que levaram à infecção fetal (3 abortos e 8 RNs comprometidos), subsidiaram os critérios para o diagnóstico de reinfecção materna<sup>3, 138</sup>.

É importante distinguir a reatividade do anticorpo IgM causada pela infecção primária da observada na reinfecção, principalmente em mulheres grávidas, pois sabe-se que a infecção primária no primeiro trimestre da gestação implica em maior risco de comprometimento fetal<sup>137</sup>. Por este motivo é fundamental que no diagnóstico de infecção materna seja realizada uma segunda sorologia para confirmação de IgM nas primeiras 20 semanas de gestação e para detectar soroconversão<sup>5, 111</sup>. Reinfecções sintomáticas têm sido descritas mesmo com títulos de anticorpos IgG acima de 15 UI/ml<sup>112</sup>.

Um dos primeiros estudos realizados para avaliar a acurácia de um teste de avididade para IgG com o objetivo de diferenciar infecção primária recente pelo vírus da rubéola dos casos de reinfecção com IgM positivo ou falsa positividade para IgM, analisou soros de 64 pacientes (42 mulheres sendo 27 gestantes, 12 homens e 10 crianças) fornecendo dados interessantes sobre o teste de avididade, apesar do pequeno tamanho da amostra<sup>139</sup>. Os autores concluíram que os soros de pacientes previamente imunes (com exceção de um caso *borderline*) e todos os soros de pacientes com reinfecção apresentaram alta avididade para IgG; por outro lado, nos casos de infecção primária recente os índices de baixa avididade de IgG persistiram durante o primeiro mês após a infecção chegando ao nível *borderline* no segundo mês.

Estudo realizado em 216 amostras de soro coletadas após 30 dias da vacinação com dupla viral (em indivíduos que não apresentavam anticorpos específicos para rubéola antes da vacinação), verificou-se que 167 (77,4%) foram IgM positivo e 49 (22,6%) permaneceram IgM negativo. A realização do teste de avididade demonstrou que 100% das amostras (n=216) eram IgG de baixa avididade, resultados compatíveis com infecção primária pelo vírus vacinal<sup>137</sup>.

### 3.4. Infecção fetal

A infecção fetal pelo vírus da rubéola tem sido diagnosticada com base na detecção do genoma viral em tecidos fetais. Vários métodos têm sido usados para investigação de infecção fetal: detecção de IgM no sangue fetal através de cordocentese, detecção do vírus em líquido amniótico ou em amostras de vilosidade coriônica por RT-PCR<sup>32, 153, 154</sup>.

O feto responde à infecção com produção de anticorpos específicos da classe IgM por volta da 20ª semana de gravidez. A detecção de IgM fetal após cordocentese pode apresentar resultados falso-negativos pois o feto não produz anticorpos IgM detectáveis antes da 20ª-22ª semanas de gestação. Por este motivo, nos casos de coleta anterior a esta idade gestacional, é necessária uma segunda amostra em torno da 22ª-23ª semanas de gravidez<sup>5, 154 - 156</sup>. A detecção de IgM específico no sangue fetal colhido por cordocentese, após a 22ª semana de gestação, indica exposição fetal ao vírus da rubéola<sup>141, 153</sup>.

É possível fazer um diagnóstico intra-uterino em espécimes clínicos como o líquido amniótico e amostras de vilosidade coriônica utilizando técnicas de amplificação de DNA, tais como PCR. Essas técnicas são consideradas mais apropriadas para a detecção viral nessas amostras porque são específicas, sensíveis e mais rápidas do que o isolamento viral<sup>5,32, 154, 156</sup>. Entretanto, a detecção de RNA pelo método de RT-PCR no líquido amniótico tem uma sensibilidade de 87 a 100%, dependente da época da gestação em que a amostra foi colhida<sup>5, 154</sup>. O resultado positivo de PCR em material de amniocentese entre a 12ª e a 22ª semanas de gestação indica exposição fetal ao vírus da rubéola<sup>153</sup>.

A análise de amostras de produtos da concepção evidenciou infecção intra-uterina pelo método RT-PCR em 67% dos casos de mulheres nas quais a infecção por

rubéola ocorreu nas primeiras 12 semanas de gravidez. Quando as duas técnicas (RT-PCR e isolamento viral) foram associadas a taxa de infecção foi de 70% <sup>154</sup>.

Vários autores recomendam que se tenha cautela na interpretação dos resultados de isolamento viral e RT-PCR. A detecção do vírus da rubéola em amostras de vilosidade coriônica pode não significar infecção fetal. Por outro lado, o vírus pode não ser detectado na placenta, em virtude da sua distribuição irregular, mesmo que haja comprometimento fetal <sup>3, 4, 154</sup>.

Apesar dos avanços e evidências referidos, recomenda-se que a conjugação dos dados clínicos, epidemiológicos e sorológicos seja considerada para o diagnóstico da rubéola na gravidez. Não se tem recomendado de rotina a coleta de material placentário ou de líquido amniótico visando o diagnóstico pré-natal <sup>3,5, 13, 14, 16, 154</sup>.

### **3.5. Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)**

O mecanismo de indução da SRC envolve pelo menos dois fatores: a virulência da cepa viral e a defesa imunológica do hospedeiro <sup>153</sup>. A rubéola congênita é uma infecção sistêmica crônica e persistente que permanece em atividade durante vários meses após o nascimento e pode chegar até aproximadamente 1 ano <sup>3, 153</sup>.

Nas infecções congênitas, o recém-nascido apresenta anticorpos específicos anti-rubéola da classe IgM e IgG, desde o nascimento. Altos títulos de IgM são encontrados no soro dos recém-nascidos infectados.

O diagnóstico laboratorial é feito pela presença de anticorpos específicos IgM, que são detectáveis em quase 100% dos casos de infecção congênita até a idade de 3 meses através de testes sensíveis de captura de anticorpos <sup>5</sup>. Estes títulos declinam progressivamente: menos que 50 % são detectáveis aos 12 meses de idade e raramente o são detectáveis após os 18 meses <sup>5, 157</sup>.

Em relação ao isolamento viral, sabe-se que o vírus da rubéola pode ser detectado nas secreções respiratórias em cerca de 80 a 90% das crianças com SRC durante o primeiro mês de vida; a partir deste período, a excreção viral declina progressivamente até os 12 meses <sup>5, 157</sup>. As crianças com SRC e infecção congênita, ao excretarem o vírus por período prolongado de tempo, são consideradas infectantes pelo menos até a idade de 1 ano.

O diagnóstico da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) ou da Infecção Congênita (ICR) pelo vírus da rubéola requer, pois, um dos seguintes achados laboratoriais <sup>5, 13, 16</sup>:

- evidência de anticorpos anti-rubéola da classe IgM ao nascer ou anticorpos anti-rubéola da classe IgG persistentes em nível mais alto e por um período de tempo maior do que o esperado quando somente devido à transferência passiva de anticorpos maternos. Recém-nascidos infectados (aproximadamente 20%) podem não apresentar títulos detectáveis de IgM anti-rubéola ao nascer e devem ser retestados com 1 mês de vida;
- isolamento do vírus da rubéola em amostras clínicas de secreção nasofaríngea (SNF), sangue, urina ou líquido, sendo os *swabs* de orofaringe os que apresentam melhores resultados. As amostras devem ser coletadas para isolamento viral o mais precocemente possível, na investigação inicial do caso;
- detecção do vírus por RT-PCR, após crescimento em cultura de tecido ou diretamente em espécimes clínicos;
- tipagem molecular a partir de secreções de orofaringe, líquido e material obtido em cirurgia de catarata.

## PARTE 4. DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

### 4.1. Objetivos

#### 4.1.1 – Objetivo Geral

Analisar a evolução das gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) na campanha contra rubéola realizada no Estado do Rio de Janeiro em 2001/2002 e os desfechos de suas gestações com base nos dados gerados pelo seu acompanhamento clínico e laboratorial.

#### 4.1.2. Objetivos Específicos

- Artigo 1: Analisar e sumarizar as evidências de infecção fetal pelo vírus da vacina contra rubéola através da realização de revisão sistemática da literatura , com o objetivo de estimar o risco combinado de infecção congênita pelo vírus vacinal a partir dos estudos selecionados.
- Artigo 2: Analisar o perfil soropidemiológico das gestantes residentes no Estado do Rio de Janeiro vacinadas com dupla viral na campanha de mulheres em idade fértil, fornecendo estimativas da frequência segundo situação sorológica para rubéola, faixa etária e idade gestacional no momento da vacinação.
- Artigo 3:
  - Estimar as taxas de SRC e de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola nos recém-nascidos de gestantes suscetíveis.
  - Analisar a distribuição e frequência dos recém-nascidos segundo resultado laboratorial de sorologia específica para rubéola;
  - Acompanhar e analisar o perfil clínico e laboratorial dos recém-nascidos que apresentaram IgM positivo para rubéola;
  - Comparar a ocorrência de malformações compatíveis com SRC nos recém-nascidos de gestantes suscetíveis com os recém-nascidos de gestantes indeterminadas e imunes;
  - Avaliar a distribuição dos recém-nascidos de baixo peso (< 2500g) segundo situação sorológica materna e dos RN para rubéola e sarampo.

- Analisar sinais de infecção viral nos produtos da concepção (abortos e natimortos) segundo exame anatomopatológico.

## **4.2. Sujeitos e Métodos**

Trata-se de um estudo longitudinal desenvolvido no Estado do Rio de Janeiro, parte integrante de um acompanhamento realizado em sete estados brasileiros (Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Bahia, Pernambuco e Goiás<sup>33</sup>, cujo objetivo foi o de acompanhar as gestantes inadvertidamente vacinadas na campanha nacional de vacinação contra rubéola nos anos de 2001-2002, bem como realizar o seguimento de seus recém-nascidos, para estimar as taxas de infecção congênita pelo vírus vacinal e a ocorrência de SRC.

A tese foi delineada em três artigos, a saber:

(1) revisão sistemática sobre o risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola;

(2) perfil soropidemiológico das gestantes inadvertidamente vacinadas na campanha contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro;

(3) resultados da gravidez e acompanhamento dos recém-nascidos das GVI no Estado do Rio de Janeiro.

Desta forma, a metodologia utilizada (população de estudo, fonte de dados, procedimentos, critérios de inclusão e exclusão e variáveis de estudo) é descrita especificamente em cada artigo da tese.

### **4.2.1. Diagnóstico laboratorial no estudo de acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente (GVI) e produtos da concepção no Estado do Rio de Janeiro, 2001/2002**

O diagnóstico laboratorial dos casos de gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) e dos recém-nascidos do estudo seguiu o preconizado pelo Protocolo de Acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente contra Rubéola<sup>130, 131</sup>. Constituiu-se de dosagem sérica de anticorpos específicos anti-rubéola da classe IgM e IgG através do método de Ensaio Imunoenzimático (ELISA), utilizando *kits* de marca comercial Dade Behring (Marburg, Alemanha), segundo as normas técnicas de utilização do fabricante. Este teste possui alta sensibilidade e especificidade<sup>158</sup>,

detectando anticorpos presentes no soro de indivíduos em resposta tanto à infecção por vírus selvagem quanto pelo vírus vacinal.

No acompanhamento das GVI no Estado do Rio de Janeiro não foi possível a realização do teste de avidéz durante o desenvolvimento do estudo. O teste de avidéz foi realizado posteriormente em algumas amostras dessas gestantes <sup>147</sup>.

A pesquisa para detecção do vírus da rubéola foi realizada em amostras coletadas de secreção nasofaríngea (SNF) dos recém-nascidos que apresentaram sorologia específica para rubéola com resultados IgM positivos. Os métodos utilizados foram: (1) isolamento viral em culturas de células 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>154, 159, 160</sup>.

No presente estudo, os exames laboratoriais (sorologias e detecção viral) foram realizados no Laboratório Nacional de Referência em Sarampo / IOC / FIOCRUZ. O Laboratório Central Noel Nutels (LACNN) da SES-RJ também processou amostras de soro que foram posteriormente enviadas à FIOCRUZ para confirmação diagnóstica.

Considerando que a vacina contra rubéola aplicada na campanha foi combinada com o componente sarampo (dupla viral), que a literatura científica relacionada a possíveis eventos adversos da vacina contra o sarampo na gestação ainda é escassa e sabendo-se que a infecção pelo vírus do sarampo na gravidez pode estar associada à prematuridade e baixo peso ao nascer<sup>161</sup>, realizou-se investigação sorológica para o sarampo através da dosagem sérica de anticorpos IgM e IgG específicos no soro dos recém-nascidos de baixo peso. Foram considerados RN de baixo peso (RNBP) aqueles que nasceram com peso inferior a 2.500g <sup>162</sup>. As mães dos RNBP cujo intervalo entre data da vacina e data da coleta para sorologia foi inferior ou igual a 30 dias também foram analisadas quanto à situação sorológica para sarampo no momento da vacinação.

Em relação aos abortos e natimortos nos quais foi possível coletar amostra de material clínico - placenta e/ou restos embrionários e tecido fetal, estes foram encaminhados para análise histopatológica no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO) e posteriormente enviados ao Laboratório de Vírus Respiratórios / IOC / FIOCRUZ para realização de PCR para detecção viral.



### **4.3. Análise dos dados**

Na elaboração dos artigos 2 (perfil soroepidemiológico das GVI) e 3 (acompanhamento dos recém-nascidos), realizou-se análise preliminar dos registros digitados nos dois bancos de dados (das notificações das GVI e do acompanhamento dos RNs, ambos confeccionados no programa EPI6) da Assessoria de Doenças Imunopreveníveis / SES-RJ para avaliação da consistência dos dados; posteriormente foi realizada a compatibilização destes dois bancos com o banco de dados de resultados laboratoriais da FIOCRUZ (planilha de resultados no programa Access). O banco de dados final resultou da união desses três bancos e foi analisado no programa SPSS versão 13. Utilização de tabelas e gráficos nas técnicas de análise exploratória de dados para a obtenção dos padrões de distribuição e as tendências das principais variáveis de estudo.

Para a análise dos dados do artigo 1 sobre risco de infecção congênita pelo vírus vacinal foi inicialmente elaborada uma ficha de coleta de dados (questionário no programa EPI6) para entrada das informações de cada artigo elegível na revisão sistemática da literatura. Foi realizada análise univariada e bivariada a partir deste banco de dados no programa SPSS versão 13 e a metanálise no programa STATA versão 8.

### **4.4. Aspectos éticos**

O presente trabalho foi realizado a partir de dados secundários obtidos da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (Programa de Imunizações/Assessoria de Doenças Imunopreveníveis) integrantes dos dados de sete estados que realizaram a Campanha de Vacinação com dupla viral no ano de 2001 e 2002, relativos ao acompanhamento das gestantes que foram vacinadas inadvertidamente contra a rubéola e que mostraram-se suscetíveis no momento da vacinação.

A utilização destes dados para fins de pesquisa foi autorizada pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) e os dados conjuntos das unidades federadas foram analisados com autorização da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Tratando-se de uma Campanha de Vacinação onde há uma ação conjunta de âmbito nacional do Programa Nacional de Imunizações/MS e da rotina de vigilância epidemiológica da rubéola e SRC não foi solicitada a prévia autorização das gestantes através de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), para a realização da sua

coleta de sangue pós-vacinação bem como a de seus filhos. No entanto, a todas as gestantes notificadas e detectadas como suscetíveis no momento da vacinação, garantiu-se o acompanhamento em unidades públicas, com identidade e privacidade preservadas, desde o conhecimento do seu estado imunológico até o final do acompanhamento de seus recém-nascidos.

O mesmo critério foi seguido em relação aos recém-nascidos que foram encaminhados através protocolo da SES-RJ e acompanhados em hospitais de referência da rede pública (Hospital Municipal Jesus / SMS-RJ, Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ), com atendimento especializado de Pediatria e especialidades infantis (ambulatórios de Cardiologia, Neurologia, Oftalmologia, Otorrinolaringologia).

Os recém-nascidos filhos de mães suscetíveis foram também encaminhados através protocolo da SES-RJ ao serviços de referência para realização do teste de otoemissão acústica (OEA) e, quando indicado, realização de BERA (potencial evocado). Os serviços de referência foram o Instituto Nacional de Educação de Surdos (INES) / MEC e os serviços de Fonoaudiologia dos hospitais públicos de referência.

## **PARTE 5: RESULTADOS**

5.1. Artigo 1:	55
<b>Risco de infecção congênita após imunização contra rubéola em gestantes – uma revisão sistemática</b>	
5.2. Artigo 2:	100
<b>Perfil laboratorial e epidemiológico das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002</b>	
5.3. Artigo 3:	118
<b>Resultados da gravidez e acompanhamento dos recém-nascidos das mulheres vacinadas na campanha contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro, 2001 –2002.</b>	

## ARTIGO 1: RISCO DE INFEÇÃO CONGÊNITA APÓS IMUNIZAÇÃO CONTRA RUBÉOLA EM GESTANTES – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gloria Regina da Silva e Sá<sup>1</sup>

Luiz Antônio Bastos Camacho<sup>2</sup>

Marilda Mendonça Siqueira<sup>3</sup>

### Resumo

O risco de possíveis danos ao feto após a vacinação contra rubéola de mulheres na fase inicial de gestação ainda constitui uma grande preocupação quando são programadas campanhas de imunização em que a população alvo inclui mulheres em idade fértil. Por esse motivo não se tem recomendado a vacinação de mulheres em tal situação. A revisão sistemática da literatura sobre vacinação contra rubéola em gestantes suscetíveis e o acompanhamento dos recém-nascidos mostrou que o **risco observado de Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) é zero** e que a probabilidade deste evento, expressa através da estimativa do **risco teórico máximo de SRC**, considerando todos os estudos longitudinais selecionados, é de 0,0009 ou seja, 0,9 por 1000 nascidos vivos de gestantes suscetíveis vacinadas contra rubéola. Este risco é menor do que os encontrados na literatura e expressivamente inferior quando comparado ao risco de infecção pelo vírus selvagem. Na meta-análise dos estudos longitudinais, a taxa de **infecção congênita combinada** pelo vírus vacinal da rubéola com a cepa RA27/3 foi de 0,02276 (0.01432-0.03120 95% IC) pelo modelo de efeitos aleatórios. Esta taxa de infecção congênita combinada (2,3%) fornece subsídios para os programas de imunização, sugerindo-se a manutenção do registro de notificações de GVI e a continuidade do acompanhamento de recém-nascidos das mulheres suscetíveis vacinadas, garantindo-se observação clínica mais acurada dos RNs e, desta forma, a confirmação da segurança da vacina em não causar danos ao feto.

**Palavras Chave:** revisão sistemática; rubéola; vacinação; gravidez; risco de infecção congênita.

---

<sup>1</sup> Médica Sanitarista. Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Doutoranda do Curso de Saúde Pública da ENSP / FIOCRUZ

<sup>2</sup> Professor Pesquisador do Depto de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde/ENSP/FIOCRUZ

<sup>3</sup> Pesquisadora Depto de Virologia/Lab.Referência Nacional Sarampo e Rubéola/IOC/FIOCRUZ

## 1 - Introdução

Considerada doença benígna na infância, a rubéola tem maior importância em saúde pública quando se manifesta pela Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), que acomete fetos e recém-nascidos de mulheres infectadas durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre <sup>1, 2, 3</sup>. A infecção congênita acarreta perdas fetais e, nos nascidos vivos, lesões oftalmológicas, auditivas, cerebrais e cardiológicas. A SRC é uma doença grave, com elevado custo social que demanda assistência médica especializada à criança, devido às suas manifestações mais frequentes: malformações congênitas (catarata, glaucoma, cardiopatias, etc), surdez e retardo mental <sup>1,4,5,6</sup>.

A associação entre infecção por rubéola no início da gestação e a ocorrência de defeitos congênitos foi documentada em 1941, na Austrália, pelo oftalmologista Norman Gregg que detectou a presença de catarata congênita bilateral em recém-nascidos nos 6 primeiros meses do ano. Essas crianças haviam nascido na mesma época - após uma grande epidemia de rubéola ocorrida na Austrália em 1940 <sup>7</sup>. A confirmação do efeito teratogênico do vírus da rubéola ocorreu a partir da semelhança clínica dos casos, da incidência em uma mesma área geográfica e da história de rubéola materna no 1º trimestre da gestação em 68 dos 78 recém-nascidos com malformações <sup>7</sup>.

O tipo de malformação congênita é dependente da época da gravidez em que a mãe é infectada <sup>1, 3, 4, 8, 9</sup>. Quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre de gestação há um aumento de, aproximadamente, 50% no risco de aborto espontâneo<sup>6</sup>. A frequência de infecção congênita é maior do que 80% quando a exposição ao vírus ocorre nas primeiras 12 semanas de gestação; 54% na 13ª - 14ª semanas e 25% ao final do segundo trimestre <sup>8</sup>. O dano fetal é raro após a 16ª semana de idade gestacional. O defeito congênito mais frequente é a surdez sensorineural que geralmente ocorre em consequência da infecção materna até a 19ª semana de gestação. A perda auditiva ocorre em 70 a 90% dos casos de SRC e, em 50% das crianças é o único sinal de SRC, ainda que sua detecção precoce não venha a ocorrer <sup>2, 6</sup>. Há frequência maior de catarata e cardiopatia quando a exposição ao vírus ocorre até a 9ª semana de gestação <sup>9</sup>. Estudos realizados a partir da análise histopatológica de tecido embrionário dos produtos de abortos terapêuticos e da placenta evidenciaram que o vírus da rubéola pode persistir durante meses, entretanto, o seu isolamento no tecido placentário é raro <sup>10</sup>.

Antes da utilização da vacina, ocorreram grandes epidemias de rubéola na Europa (1963) e Estados Unidos (1963-1964). A magnitude da epidemia nos Estados Unidos foi estimada em mais de 12 milhões de pessoas infectadas, quando ocorreram

11.000 perdas fetais e 20.000 casos de SRC causados por infecção durante a gravidez<sup>1,3</sup>,  
9-12.

A evidência da associação entre exposição ao vírus da rubéola na gravidez e presença de defeitos congênitos incentivou a pesquisa de vacinas contra a rubéola. Várias cepas de vacinas foram desenvolvidas logo após o isolamento do vírus da rubéola em cultura de tecido em 1962<sup>1</sup>. Nos EUA, três vacinas foram licenciadas no período de 1969 a 1970: a HPV-77:DE-5, a HPV-77:DK-12 cultivadas em células de embriões de pato e de rins de cão respectivamente, e a Cendehill cultivada em células de rins de coelho<sup>3</sup>. Logo após, a vacina de fibroblasto diplóide humano - RA27/3, foi licenciada primeiramente na Europa e, em 1979, nos EUA, passando a ser a única utilizada naquele país, bem como na maioria dos países do mundo, à exceção do Japão e China que usam vacinas similares de vírus atenuado desenvolvidas localmente<sup>1</sup>. A cepa RA27/3 foi adotada devido à sua consistente imunogenicidade, indução de resistência à reinfecção e baixa taxa de incidência de eventos adversos<sup>1,3</sup>.

A combinação da vacina contra rubéola (cepa RA27/3) com o componente sarampo (vacina dupla viral) e sarampo + caxumba (vacina tríplice viral) mostrou excelentes resultados com títulos de anticorpos semelhantes aos obtidos com a rubéola monovalente<sup>3</sup>. Atualmente, no Brasil e em muitos outros países do mundo, a vacina contra a rubéola utilizando a cepa RA 27/3 é aplicada aos 12 meses de idade combinada com o componente sarampo e caxumba (vacina tríplice viral) na rotina do Programa de Imunização, com 2ª dose aos 4-6 anos; na faixa etária de 12 a 39 anos utiliza-se preferencialmente a vacina dupla viral (sarampo e rubéola).

A implantação gradual da vacina tríplice viral (contra sarampo, rubéola e caxumba) no calendário básico do Programa Nacional de Imunizações (PNI / MS) em todo o Brasil a partir de 1992, permitiu alcançar coberturas vacinais elevadas na população de 1 a 11 anos, deslocando a transmissão do vírus selvagem para os adultos jovens suscetíveis, à semelhança do que ocorreu em países europeus e nos EUA<sup>2,13</sup>. As mulheres em idade fértil passaram a ser a faixa etária mais acometida, possibilitando um aumento na incidência da SRC.

A vacinação contra rubéola em mulheres suscetíveis no início da gravidez não acarreta danos ao feto, segundo estudos realizados em vários países que não identificaram casos de SRC nessa situação<sup>1, 14-22</sup>.

Nos países que realizaram vacinação contra rubéola na população de mulheres em idade fértil, procedeu-se ao acompanhamento das gestantes suscetíveis vacinadas inadvertidamente e dos seus conceptos, pelos serviços de saúde. O objetivo deste acompanhamento foi avaliar a ocorrência de SRC e infecção congênita associada ao vírus vacinal com a realização de sorologia específica para rubéola nos recém-nascidos de mães suscetíveis e a observação de malformações congênitas através de exame clínico periódico desde o nascimento<sup>14, 23, 24</sup>.

Baseado em estudos de acompanhamento de GVI<sup>14,15, 23, 25 - 30</sup> e após revisão dos dados desses estudos nos quais não houve evidência de malformações compatíveis com SRC nas crianças nascidas de mulheres suscetíveis vacinadas inadvertidamente contra rubéola no 1º trimestre da gestação, em dezembro de 2001, o CDC / Atlanta - EUA através do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*<sup>16</sup>, reduziu o período anteriormente recomendado (de 3 meses) para evitar a gravidez nessa situação e passou a recomendar o período de 28 dias como mínimo para evitar a gravidez após a vacinação contra rubéola. Nesta publicação do CDC de 2001, limitando a análise a 293 recém-nascidos de mulheres suscetíveis vacinadas 1 - 2 semanas antes e 4 - 6 semanas após a concepção, informa-se que o risco teórico máximo de SRC pelo vírus vacinal é 1,3 % (limite superior do IC 95% do quociente 0/293). Contudo, o documento ressalva que o risco não pode ser excluído, embora seja menor do que o risco estimado de malformações congênitas (3%) na população em geral<sup>1,16</sup>.

Em 2006, o CDC reiterou a recomendação de não vacinar mulheres sabidamente grávidas, não engravidar no período de 4 semanas após vacinação contra rubéola e manter a recomendação da vacinação no puerpério antes da alta hospitalar<sup>21</sup>.

O presente trabalho sumariza os conhecimentos sobre as evidências de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola através de revisão sistemática dos artigos disponíveis na literatura. Esta revisão busca: (1) estimar a taxa combinada de infecção congênita pelo vírus da vacina contra a rubéola segundo os estudos longitudinais selecionados; (2) estimar a taxa combinada de SRC a partir da análise do número de RNs com malformações congênitas compatíveis com SRC observados nos estudos; (3) analisar a frequência de sinais indiretos de infecção fetal, tais como: ocorrência de abortamentos espontâneos, partos prematuros e recém-nascidos de baixo peso, entre os filhos de mulheres suscetíveis que foram vacinadas contra a rubéola no início da gestação. Pretende-se que os resultados representem com maior acurácia os riscos de

infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola, de modo a subsidiar os programas de imunização e vigilância epidemiológica para o efetivo controle e erradicação da SRC.

## 2. Metodologia

Revisão sistemática de trabalhos científicos a partir de uma pergunta do projeto de pesquisa sobre o principal desfecho de interesse: *qual a taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal observada nos recém-nascidos de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola?*

Na década de 1970, os Estados Unidos e países da Europa (Reino Unido, Alemanha, Suécia) começaram a notificar gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola com vacinas de diferentes cepas (HPV77, Cendehill, RA27/3) e, desta forma, constituindo registros, publicando os resultados desses seguimentos de grávidas e dos produtos da concepção<sup>3,14, 15, 23 - 40</sup>. A identificação desses artigos foi feita pelo Medline, Scielo, Biblioteca Cochrane de Revisões Sistemáticas, Lilacs, Web of Science, Embase e Google Scholar. Foram considerados todos os artigos disponíveis que preenchem critérios de elegibilidade de 1969 até junho de 2006.

Dados de acesso restrito, não publicados, como documentos do *Technical Advisory Group*, da OPAS/OMS<sup>17,18,19,22</sup> sobre doenças preveníveis por vacinação com as recomendações sobre vacinação inadvertida em gestantes foram consultados. Documentos e portarias do Ministério da Saúde/Brasil, e da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro foram igualmente consultados por serem parte integrante do material técnico que subsidiou a Campanha de Vacinação contra rubéola em mulheres de idade fértil<sup>41,42,43</sup>, como o *Protocolo de acompanhamento dos recém-nascidos das gestantes vacinadas inadvertidamente na Campanha Nacional de Vacinação com dupla viral em 2001/2002*, da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações/MS<sup>42</sup>.

Bancos de teses e congressos de Saúde Pública e Epidemiologia com a área temática de doenças imunopreveníveis foram também consultados. Outra estratégia de busca utilizada foi a busca manual em listas de referências bibliográficas encontradas nos artigos elegíveis para a revisão.

Os artigos selecionados a partir dos títulos e resumos disponíveis nas diferentes bases de dados foram examinados para extração dos dados de interesse: tipo de estudo, país e ano de publicação, número de gestantes vacinadas, número de gestantes suscetíveis que foram acompanhadas, tipo e cepa de vacina utilizada e desfechos das



gestações das mulheres suscetíveis. Com relação a estes desfechos foram observados: ocorrência de infecção congênita (IgM positivo para rubéola no sangue do cordão umbilical e/ou sangue periférico dos RNs e/ou isolamento do vírus vacinal em secreções nasofaríngeas dos RNs ou em produtos de aborto), frequência de recém-nascidos com malformações compatíveis com SRC, frequência de RNs de baixo peso ao nascer; frequência de abortos espontâneos, abortos terapêuticos e natimortos.

Os estudos foram avaliados após preenchimento dos itens de um instrumento padrão de coleta de dados (anexo1) visando definir elegibilidade para entrada na revisão sistemática e identificar possíveis fontes de viés das informações compiladas.

Os estudos foram analisados e agrupados segundo o tipo de desenho. Em uma segunda etapa, o agrupamento foi realizado de acordo com o desfecho principal: artigos que apresentavam frequência de infecção congênita em recém-nascidos e outros que apresentavam frequência de infecção fetal detectada através de isolamento viral, conforme a especificidade da amostra (sorologia em recém-nascidos e material analisado a partir dos produtos da concepção, tais como: restos embrionários, placenta e/ou tecidos fetais).

Estudos de casos e série de casos foram também considerados para a revisão e seus principais achados sumarizados em tabela específica, já que não permitem o cálculo de taxas de infecção.

Considerando os aspectos metodológicos dos estudos longitudinais, foi realizada a avaliação da consistência e heterogeneidade entre os diversos estudos<sup>44, 45, 46</sup>, utilizando a estratificação por: (1) cepa vacinal (RA27/3 exclusiva agrupada com RA27/3 predominante combinada com cepa Cendehill, e cepa Cendehill exclusiva); (2) método laboratorial utilizado para sorologia materna e dos RNs (EIE exclusivo e/ou combinado com HI, e teste HI exclusivamente).

Os estudos longitudinais (n=27) possibilitaram o cálculo do risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola baseado na taxa de infecção obtida em cada estudo e foram meta-analisados com o propósito de obter uma medida-sumário do risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola.

O cálculo da taxa de infecção congênita difere em relação ao tipo de estudo e à amostra: nos estudos de seguimento dos recém-nascidos é calculada colocando-se no numerador o total de crianças com sorologias IgM positivo para rubéola e no denominador o total de sorologias realizadas nos RNs filhos de gestantes suscetíveis.

Nos estudos de detecção viral em produtos de abortos, a taxa de infecção foi calculada através do nº de isolamentos positivos do vírus vacinal da rubéola em  $n$  produtos de abortamento (espontâneo e terapêutico) das gestantes suscetíveis. Desta forma, a taxa de infecção congênita representa o risco estimado de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola (proporção de RNs com IgM positivo e proporção de amostras com isolamento viral em material de abortos e/ou em amostras clínicas de RNs).

## 2.1. Procedimentos

As palavras e expressões colocadas como *keywords* na busca digital foram: *pregnancy\**, *rubella*, *vaccine\** e *immunization\** (bases internacionais); *gravidez*, *rubéola*, *risco fetal*, *vacina* (LILACS).

A partir de uma ficha de extração de dados (anexo 1), elaborou-se um questionário com as variáveis de interesse, no programa Epi-Info, versão 6<sup>47</sup> para digitação dos dados de cada artigo analisado. Criou-se um banco de dados em Epi-Info 6, sendo posteriormente realizada análise de dados no programa SPSS versão 13<sup>48</sup>; para a meta-análise foi utilizado o programa meta3 do Stata versão 8<sup>49</sup>.

Os títulos e resumos de trabalhos identificados foram analisados por dois observadores independentes para seleção daqueles que preenchiam os critérios de elegibilidade.

## 2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos longitudinais e estudos de (séries) casos de mulheres que receberam vacina contra rubéola de qualquer cepa (HPV-77, Cendehill, RA27/3), monovalente ou combinada com sarampo ou sarampo e caxumba durante o primeiro trimestre da gestação.

Foram incluídos estudos que utilizaram 2 tipos de métodos laboratoriais para detecção de infecção congênita: inibição da hemaglutinação (HI) e/ou ensaio imunoenzimático (EIE), pois as técnicas laboratoriais diferiram de acordo com a época de realização do estudo.

Foram incluídos na revisão sistemática os estudos publicados em português, espanhol, francês, inglês e italiano, sendo excluídos os publicados nos demais idiomas e

nos quais não estava acessível o resumo em inglês, espanhol, francês, português e/ou italiano.

Foram excluídos os estudos de revisão de literatura os quais englobavam dados já descritos nos estudos longitudinais originais.

Para fins de análise foram excluídos os estudos que não apresentaram estimativas de frequências dos desfechos de interesse como as comunicações breves, os estudos de revisão e cartas aos editores com comentários sobre estudos realizados. Esses estudos foram agrupados como "outros estudos".

Os estudos longitudinais (n=7)<sup>31, 34, 37, 38, 50 - 52</sup> que referem taxas de infecção baseadas na proporção de amostras em que houve detecção viral em produtos de abortamento apresentam grande variabilidade em relação às taxas obtidas, devido ao tamanho da amostra de cada estudo. São estudos com amostras pequenas de gestantes vacinadas inadvertidamente (pesquisa viral em material de aborto como restos embrionários, tecido fetal e/ou placenta). Em dois estudos as gestantes vacinadas tinham indicação legal prévia de aborto<sup>37, 50</sup>. Seis desses estudos acompanharam gestantes vacinadas com as cepas Cendehill e HPV77<sup>31, 34, 37, 38, 50, 52</sup> em ano anterior ao uso da cepa RA27/3 nos EUA e Europa; um único de estudo foi feito com a cepa RA27/3<sup>51</sup>. Todos os estudos foram considerados como um subgrupo específico dos estudos longitudinais e não foram incluídos na meta-análise.

Desta forma, como critério de elegibilidade para realizar meta-análise, foram considerados somente os estudos longitudinais nos quais a taxa de infecção foi obtida a partir da realização do teste sorológico específico para rubéola (IgM /IgG) dos recém-nascidos (n=20)<sup>14, 15, 20, 23, 25 -30, 32 ,36, 39, 40, 53 - 58</sup>.

### **3.Variáveis de estudo**

#### **3.1.Variáveis de desfecho observadas a partir do acompanhamento dos RNs das gestantes vacinadas contra rubéola:**

- título de anticorpos específicos para rubéola (IgM/IgG) através dos métodos laboratoriais por ensaio imunoenzimático (EIE) e/ou hemaglutinação em amostra de sangue dos RNs;
- isolamento viral pelo método "*Polymerase chain reaction*" (PCR) em secreção nasofaríngea dos RNs que apresentaram IGM positivo;

- peso ao nascer: proporção de recém-nascidos de baixo peso ao nascer, definido RNBP <2500g, segundo critério da OMS/MS/ Secretaria de Atenção à Saúde / Manual dos comitês de prevenção do óbito infantil e fetal, 2004 <sup>59</sup>;
- frequência de malformações congênicas compatíveis com SRC (catarata, cardiopatias, surdez, microcefalia, púrpura, hepatoesplenomegalia, atraso no desenvolvimento psicomotor);
- RN prematuro definido como RN com idade gestacional < 37 semanas de gestação, segundo critério da OMS/MS/ Secretaria de Atenção à Saúde / Manual dos comitês de prevenção do óbito infantil e fetal, 2004 <sup>59</sup>;
- tempo (em meses) do acompanhamento clínico-laboratorial dos recém-nascidos;
- tipos de vacina (monovalente, dupla ou tríplice);
- tipo de cepa vacinal do componente rubéola.

### **3.2. Variáveis de desfecho observadas em amostras dos produtos da concepção (abortos, natimortos) a partir do estudo anatomopatológico da placenta e/ou tecido fetal:**

- ocorrência de sinais morfológicos e histopatológicos compatíveis com infecção fetal em espécimes clínicos (restos embrionários, placenta) ;
- detecção do vírus vacinal (PCR e análise genômica) em espécimes clínicos cuja análise histopatológica sugira infecção congênita .

### **3.3. Análise dos dados**

Análise descritiva dos estudos segundo as principais variáveis: tipo de estudo, ano de publicação, país de origem, tipo de cepa vacinal, método laboratorial utilizado na sorologia específica para rubéola das GVI e RNs, idade gestacional que compõem o banco de revisão sistemática foi realizada no programa SPSS versão 13 <sup>48</sup> e programa WinPepi <sup>60</sup>.

Para o cálculo da *taxa de SRC* utilizou-se o quociente do número de RNs que apresentaram malformações congênicas compatíveis com SRC sobre o total dos RNs filhos de gestantes suscetíveis que realizaram sorologia específica para rubéola. Esta

taxa que foi igual a zero, devido à não detecção de RNs com malformações congênitas compatíveis com SRC, tem sido descrita em vários artigos na literatura <sup>14, 23, 25 - 30</sup>, expressando-se o risco teórico máximo estimado de SRC pelo vírus vacinal baseado na distribuição binomial com o limite superior de 95% do intervalo de confiança.

As estimativas de frequência de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola obtidas nos estudos longitudinais serão apresentadas em gráficos, estratificadas por cepa vacinal e método laboratorial para fins de comparação.

Estimativas combinando resultados dos estudos longitudinais com taxa de infecção baseada em sorologia dos RNs (n=20) e dos estudos longitudinais em estratos definidos por tipo de cepa vacinal e método laboratorial utilizado para sorologia foram geradas para a taxa de infecção congênita. Foram aplicados testes de heterogeneidade para modelos de efeitos aleatórios (que assume que os estudos apresentam resultados diferentes os quais se distribuem em torno de um valor médio considerando-se a distribuição normal), usando o programa Meta3 do Stata8 <sup>49</sup>. As taxas de infecção e os intervalos de 95% de confiança obtidos nos diferentes estudos e os pesos dos estudos serão representados em tabelas e gráficos de meta-análise.

Os estudos longitudinais que apresentaram sorologia dos RNs negativa para IgM específico para rubéola gerando taxas de infecção iguais a zero (n=7), não permitiram a obtenção de uma taxa combinada quando foram meta-analisados (apresentam taxas de infecção e erro padrão iguais a zero). Optou-se pela análise em separado desses estudos, estimando-se a taxa de infecção combinada através do limite superior do intervalo de confiança de 95% baseado na distribuição binomial, método utilizado por vários autores nos estudos nos quais o risco de infecção foi nulo <sup>14, 23, 25 - 30</sup>.

## **4. Resultados**

### **4.1. Análise descritiva**

A busca de artigos com os descritores utilizados evidenciou um total de 285 trabalhos científicos distribuídos pelas bases de dados em meio digital e lista de referências bibliográficas, que foram avaliados segundo os critérios de elegibilidade para a entrada no banco de dados construído para a revisão sistemática.

O maior número de artigos foi encontrado na base de dados Embase (n= 234) representando 82,1% do total de artigos encontrados.

Na pesquisa na base de dados Cochrane não foi encontrada nenhuma revisão sobre o tema em 1754 registros de revisões sistemáticas completas. Na pesquisa no Registro de Ensaio Controlado da Colaboração Cochrane foram encontrados 04 estudos clínicos randomizados sobre vacinação contra rubéola, porém não elegíveis, por tratarem-se de vacinação em população masculina (<sup>61,62</sup>), vacinação de mulheres no pós-parto imediato <sup>63</sup> e identificação de mulheres suscetíveis em programa de triagem prenupcial <sup>64</sup>.

De acordo com os objetivos do estudo e critérios de inclusão, 58 artigos foram selecionados dentre os estudos disponíveis até junho de 2006.

Do total de 58 artigos completos examinados, 14 foram excluídos: o estudo de Burgess, Austrália <sup>65</sup> por apresentar revisão de dados já contemplados em outros estudos longitudinais selecionados; o de Soares, Brasil <sup>66</sup>, por ser a mesma parte de dissertação de mestrado já incluída na análise <sup>67</sup>; 3 estudos do Brasil (não publicados) com extração dos dados referentes aos estados de Pernambuco, Goiás e Minas Gerais que fazem parte de dissertação de mestrado <sup>67</sup> já incluída ; 4 estudos de reinfecção por vírus selvagem da rubéola em gestantes previamente vacinadas <sup>68 - 71</sup>; 1 estudo <sup>72</sup> por apresentar dados do CDC já incluídos em outro artigo; 2 artigos <sup>73,74</sup> por tratarem-se de comunicação breve e carta aos leitores, respectivamente; 1 estudo <sup>75</sup> por não apresentar dados e 1 estudo <sup>76</sup> por tratar-se de estudo de vacinação em profissionais de saúde que foram acompanhadas, não sendo registrado casos de gravidez pós-vacinação.

Dos 44 artigos selecionados, 27 (61,4%) eram estudos longitudinais prospectivos, sendo 04 (9,1%) coortes controladas e 23 (52,3%) coortes não controladas. Os demais estudos classificaram-se nos seguintes tipos: seccional (n=1; 2,3%), estudo/série de casos (n=8; 18,2%) e estudos de revisão e comunicações breves (n=8; 18,2%) (figura 1).

Do total de 44 artigos que compõem o banco da revisão sistemática (tabela 1), o estudo longitudinal de Soares RCFR, 2005 <sup>67</sup> não foi incluído para fins de meta-análise. Este estudo representa o maior seguimento de GVI (n= 20395) e engloba os dados de 7 estados brasileiros (SP,RJ,BA,RS,MG,PE,GO) mas apresenta grande heterogeneidade devido às diferenças regionais. Os dados dos estados de SP, RJ, BA e RS <sup>55 - 58</sup> encontram-se incluídos separadamente no banco de dados da revisão sistemática. Optou-se pela inclusão desses dados dos 4 estados acima citados já que se

constituem em dissertações de mestrado, doutorado e artigos publicados e representam os dados de 03 regiões do país: Sudeste (estudos de SP e RJ), Sul (RS) e Nordeste (BA).

Os estudos de série de casos <sup>33, 35, 77- 82</sup> embora não permitam análise estatística, foram incluídos na revisão sistemática por tratarem-se de trabalhos retrospectivos de acompanhamento de gestantes vacinadas e seus conceitos e por representarem os primeiros relatos sobre o risco de infecção congênita pelo vírus vacinal. Estes estudos estão agrupados no anexo 2.

Os estudos longitudinais de detecção viral em produtos de abortos <sup>31, 34, 37, 38, 50 - 52</sup> constam da tabela 3 e foram analisados separadamente por não pertencerem à mesma população de recém-nascidos acompanhados pelos demais estudos.

Os estudos selecionados na revisão sistemática (n=44) foram desenvolvidos nos seguintes países: EUA (n= 26; 59,1%), Inglaterra (n=6; 13,6%), Brasil (n=5; 11,4%), Alemanha (n=2; 4,5%), Finlândia (n=2; 4,5%). Austrália (2,3%), Canadá (2,3%) e Irã (2,3%), contribuíram com 1 estudo cada (Figura 2). Os estudos encontrados no Brasil foram realizados após a Campanha Nacional de Vacinação contra Rubéola em Mulheres em Idade Fértil do Ministério da Saúde nos anos de 2001-2002 com os dados gerados pelo acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente no Brasil e, separadamente, nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Rio Grande do Sul <sup>55, 56, 57, 58</sup>.

Observa-se uma maior concentração de estudos de acordo com a época de licenciamento de vacinas com diferentes cepas: 6,8% foram publicados de 1971 a 1972 e 9,1% em 1973. Após o licenciamento da cepa RA27/3 nos EUA em 1979 e extensão do seu uso, observa-se percentual de 6,8% de estudos publicados nos anos de 1980, 1985, 1986 e 1991. Não foram encontradas publicações sobre o tema entre 1992 e 1999. A partir do ano 2000, nove publicações foram identificadas, a maior parte sobre dados gerados em campanhas de vacinação contra rubéola em mulheres em idade fértil que possibilitaram o seguimento de maior número de gestantes vacinadas inadvertidamente.

Dos 43 estudos que referiram a estratégia de vacinação, 86,0% (n=37) foram de acompanhamento de gestantes vacinadas na rotina dos programas de imunização, e 14% (n=6) foram estudos de acompanhamento das GVI após campanhas de vacinação em massa.

O tipo de vacina predominante relatada nos estudos foi a monovalente em 68,2% (n=30) provavelmente devido à não utilização das vacinas combinadas em anos

anteriores à 1979. Em 13,6% (n=6) foi utilizada a vacina dupla viral; em 9,1% (n=4) há referência ao uso de vacinas monovalente e combinada e em 4 estudos (9,1%) não há referência ao tipo de vacina utilizada. Considerando-se apenas os estudos longitudinais (n=27), também observa-se o predomínio da vacina monovalente em 66,7% dos estudos (n=18), 18,5% (n=5) utilizaram a vacina dupla viral e em 14,8% (n=4) uso das vacinas monovalente e combinada.

Em relação à cepa vacinal, observa-se um predomínio dos estudos utilizando exclusivamente a cepa RA27/3 (38,6%; n=17), seguido da utilização combinada de vacinas com as cepas RA27/3 e Cendehill (25%; n=11); os estudos com vacinas de cepas exclusivamente Cendehill (n=6) ou HPV77 (n=6) representaram 13,6% cada. Em 04 estudos (9,1%) não há referência ao tipo de cepa vacinal utilizada.

A taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal observada nos estudos longitudinais apresentou ampla variação: de zero a 37,5% (média 4,1; desvio padrão=8,7). A maior parte dos estudos obteve taxas de infecção congênita inferiores a 5%. Dois estudos de detecção viral em material de abortos, em coortes não controladas, nos quais foram utilizadas as cepas HPV77<sup>50</sup> e Cendehill<sup>37</sup>, tiveram, respectivamente, taxas de 25% e 37,5%; apenas em um estudo longitudinal, com a cepa RA27/3, a taxa de infecção congênita foi igual a 6%<sup>56</sup> (Figura 3).

O método de laboratório utilizado para o diagnóstico sorológico das **GVI** apresentou grande variação, segundo à época em que os estudos foram realizados. Dos 42 estudos com esta variável disponível, os trabalhos publicados anteriores à década de 80, apresentaram o predomínio do teste de hemaglutinação (HI) com 47,6% (n=20); o uso conjunto das técnicas de hemaglutinação e ensaio imunoenzimático (HI+ EIE) foi evidenciado em 26,2% (n=11) dos estudos e o ensaio imunoenzimático (EIE) tornou-se, posteriormente, o método laboratorial utilizado (21,4%;n=9). Em 2 estudos, o método não foi referido.

Do total de 44 estudos elegíveis, em 41 (93,2%) o método laboratorial para diagnóstico sorológico dos **recém-nascidos** estava disponível: 70,7% dos estudos (n=29) referiu o método empregado, sendo que 29,3% (n=12) referiu o uso combinado das técnicas de ensaio imunoenzimático e hemaglutinação; 22,0% (n=9) utilizou exclusivamente o ensaio imunoenzimático (EIE), e em 19,5% (n=8) dos estudos foi utilizado exclusivamente o teste de hemaglutinação. Em 11 estudos (26,8%) esta variável não se aplicava pois tratavam-se de estudos de detecção viral em produtos da concepção, e em 1 estudo a informação era ignorada.



Do total de 27 estudos longitudinais, em apenas 10 a informação sobre idade gestacional no momento da vacinação estava disponível, sendo a média da idade gestacional das mulheres suscetíveis de 4,5 semanas (mínimo de 2,0, máximo de 9,5 semanas; desvio padrão=2,1). A análise evidenciou que os estudos longitudinais apresentaram taxas de infecção inferiores a 5,0% e média de IG das mulheres suscetíveis menor que 6 semanas, à exceção de um artigo sobre detecção viral (com utilização da cepa Cendehill) que apresentou taxa de infecção de 37,5% e IG de 9,5 semanas (Figura 4).

Os estudos foram agrupados de acordo com o tipo de desenho. Na revisão sistemática, em 27 estudos longitudinais (tabela 1), com uma amostra de 4307 gestantes suscetíveis e 4256 RNs acompanhados, não foram observados casos de malformações congênitas compatíveis com SRC, o que resultou em uma **taxa de SRC** igual a zero (0/4256) com limite superior do intervalo de 95% de confiança de 0.0009. Este é o risco máximo teórico estimado de SRC pelo vírus vacinal (0,9 por 1000 nascidos vivos de gestantes suscetíveis vacinadas contra rubéola) com os dados acumulados dos estudos selecionados até junho de 2006.

Considerando-se que 4256 RNs de GVI suscetíveis foram acompanhados nos estudos longitudinais e que o número total de RNs com sorologia positiva para rubéola foi 84, a **taxa de infecção congênita** encontrada foi de 1,97% (95% IC 0.0158 - 0.0244) (tabela 2). Esta taxa de infecção congênita foi menor do que a obtida quando foi realizada meta-análise dos estudos longitudinais.

Em relação ao número de abortamentos descritos (n=1649) nos estudos longitudinais, os abortos terapêuticos (n= 1290) representaram 78,2%.

Os estudos longitudinais evidenciaram grande heterogeneidade no que diz respeito às variáveis estudadas: artigos sem referência à realização de sorologia específica para rubéola nos recém-nascidos, outros nos quais não há referência à cepa vacinal utilizada, a maioria dos estudos não refere a faixa etária das mulheres suscetíveis, a paridade e a idade gestacional das gestantes suscetíveis no momento da vacinação. Poucos estudos referem o peso do RN ao nascer (<sup>55, 56, 58</sup>), há variação no tempo de seguimento dos RNs, com registros insuficientes de avaliação clínica e sorológica. Apesar dessa variabilidade, todos os estudos tem o mesmo objetivo que é o de estimar o risco de SRC pelo vírus vacinal da rubéola.

Estudos realizados na Alemanha, Reino Unido, e Estados Unidos <sup>14, 25- 28, 30,40</sup> de acompanhamento de recém-nascidos de gestantes vacinadas inadvertidamente contra

rubéola, utilizando a cepa RA27/3, durante 2 anos de seguimento, não referem recém-nascidos com malformações compatíveis com SRC. No estudo da Alemanha <sup>14</sup>, doze recém-nascidos de mães suscetíveis vacinadas com a cepa RA27/3 não apresentaram nenhuma evidência de infecção laboratorial e/ou clínica compatível com SRC.

Estudo de coorte prospectiva controlada realizado em Toronto, Canadá<sup>15</sup> sobre desfechos da gravidez (RN com malformações, RN de baixo peso ao nascer, abortos) após vacinação contra rubéola 3 meses antes ou após a concepção, nenhuma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,74$ ) foi observada na taxa de malformação ( $3/81=3,7\%$ ) nos filhos de mulheres expostas (grupo vacinado,  $n=94$ ) e taxa de malformação ( $3/87=3,4\%$ ) nos filhos de mulheres não expostas à vacinação (grupo controle,  $n=94$ ). O estudo refere que também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos em relação à média de idade gestacional ao nascer e às taxas de prematuridade ( $p=0,89$  para ambas as variáveis). A ocorrência de crianças de baixo peso ao nascer foram semelhantes nos dois grupos. Os autores relatam somente a taxa de abortamento terapêutico estatisticamente maior no grupo exposto ( $p=0,007$ ) justificando-a pelo medo de teratogenicidade secundária à vacinação <sup>15</sup>.

Neste trabalho, há relato de 3 recém-nascidos com malformações congênitas não compatíveis com SRC no grupo exposto (RNs de mulheres suscetíveis vacinadas no 1º trimestre da gravidez): 1 caso de Síndrome de Potter (óbito após 4 horas do nascimento), 1 cardiopatia com defeito do septo atrial e 1 malformação inespecífica (macroglossia). No grupo controle foram observadas crianças com perda auditiva ( $n=1$ ), hérnia inguinal e estrabismo ( $n=1$ ) e malformações inespecíficas ( $n=1$ ). Este estudo é o único que relata acompanhamento das crianças com a realização do teste de Denver (*screening* do desenvolvimento psicomotor e cognitivo infantil que evidencia retardo mental, porém de pouca resolução no diagnóstico de casos com atraso mental mais leves), não havendo diferenças na avaliação do desenvolvimento das crianças nos 2 grupos. A avaliação auditiva foi baseada na percepção materna e na informação do médico assistente, não sendo realizado nenhum exame diagnóstico complementar. Ressalta-se a falta de referência na metodologia e nos resultados sobre a realização de sorologias específicas para rubéola (IgM/IgG) bem como pesquisa para outras etiologias virais e/ou bacterianas nos recém-nascidos.

Baseado no registro das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola do CDC/Atlanta (EUA), que foi iniciado em 1971 <sup>26</sup>, vários artigos sobre o tema foram publicados. Estudos do CDC publicados entre 1982 e 1989 <sup>25 - 28</sup>, apresentam dados

consolidados do registro de gestantes vacinadas contra rubéola com tabelas de estimativas de risco de SRC por tipo de cepa vacinal. Os riscos de SRC são calculados através do quociente entre o número de RN de gestantes suscetíveis que apresentaram malformações compatíveis com SRC (numerador) e o número total de filhos de gestantes suscetíveis acompanhados, calculando-se a proporção com os limites de 95% IC. Estas taxas variam de acordo com o tamanho da amostra de cada estudo.

Tomando como base o estudo de maior acompanhamento de GVI utilizando a cepa RA27/3<sup>28</sup> que engloba os dados de 1979 a 31/12/1988, 683 mulheres foram vacinadas sendo 272 suscetíveis, 32 imunes e 379 com estado imunológico desconhecido no momento da vacinação. Os resultados da gravidez foram conhecidos em 93% (n=254) das 272 gestantes suscetíveis; destas 254 gestantes, em 210 (83%) a gravidez foi à termo com 212 RN (2 partos gemelares) sem anormalidades, 13 abortos espontâneos (5%) e 31 abortos terapêuticos (12%). A média do intervalo entre data da vacinação e data estimada da concepção de 210 gestantes suscetíveis situou-se em -14 dias (i.e., receberam a vacina 14 dias antes da concepção). Nenhum dos 212 RNs apresentaram defeitos congênitos indicativos de SRC; 2 RNs com hipospádia apresentaram IgM negativo para rubéola na 1ª amostra. Neste estudo, como o n° de RNs com malformação foi zero, são apresentados os riscos teóricos estimados de SRC por cepa vacinal, baseados no limite superior do IC 95%, considerando-se a distribuição binomial: 0%-1,7% (cepa RA27/3), 0%-3,8% (cepa Cendehill) e 0%-1,2% (risco total). Não há referência ao risco de infecção congênita baseado no número de RNs com IgM positivo para rubéola.

Em 1985, outro estudo realizado pelo CDC<sup>54</sup>, sobre o risco fetal associado ao uso de vacina contra rubéola (cepa RA27/3) na gestação, evidenciou que o vírus vacinal pode atravessar a placenta porém raramente infectar o feto. Nenhuma anormalidade compatível com SRC foi observada em 144 recém-nascidos de mães suscetíveis que receberam a vacina RA27/3 durante a gestação. Embora ressalte que o risco observado de defeitos congênitos compatíveis com SRC seja zero, existe um risco estatístico teórico máximo de 2,6%.

Em 1976, o estudo de Modlin et al<sup>40</sup> apresentou os dados referentes ao seguimento de 343 mulheres vacinadas contra a rubéola próximo à data da concepção, sendo 70 suscetíveis, 14 imunes e 259 gestantes com situação sorológica desconhecida. Os produtos da gestação de 145 mulheres terminaram em aborto terapêutico; o vírus da rubéola foi isolado a partir dos produtos da concepção em 9

(nove) casos, sendo 6 (seis) amostras obtidas de 28 mulheres suscetíveis à época da vacinação. Os espécimes positivos para isolamento viral incluíram olho fetal em 2 casos, rim fetal em 1 caso, sendo nos demais casos observado crescimento viral em tecido placentário ou em produtos indiferenciados da concepção. O isolamento viral nos produtos da concepção (idade gestacional variou de 6 a 14 semanas) sugeriu que a infecção fetal pelo vírus vacinal pode ser crônica à semelhança do que ocorre na infecção pelo vírus selvagem. Referem que as alterações histológicas observadas nos tecidos infectados lembram as observadas na infecção pelo vírus selvagem *in utero*. Os autores não descrevem o método utilizado para isolamento viral em tecido placentário e/ou embrionário.

Nenhum dos 172 recém-nascidos a termo acompanhados apresentaram evidência sorológica e/ou clínica de infecção, incluindo 38 RNs de mulheres suscetíveis. Testes sorológicos foram realizados em 57 dos 84 RNs acompanhados pelo CDC e somente anticorpos passivos maternos (IgG específico anti-rubéola) foram detectados em todos os RNs. Este estudo <sup>40</sup> cita que “o risco máximo de infecção fetal pelo vírus vacinal da rubéola após vacinação materna, com base na distribuição binomial, é de 5 - 10%, porém o risco atual é provavelmente menor”. A referência ao tipo de cepa vacinal utilizada restringe-se aos casos de interrupção da gestação em que se obteve o isolamento viral a partir dos produtos da concepção (6 mulheres receberam a cepa HPV 77 DE-5, uma Cendehill e duas, cepa desconhecida).

O estudo prospectivo <sup>23</sup> de acompanhamento de GVI contra rubéola, onde 119 mulheres suscetíveis foram vacinadas com a cepa RA27/3, 94 com a cepa Cendehill ou HPV-77 e uma mulher recebeu vacina de cepa desconhecida, nasceram 216 crianças (2 partos gemelares) sem anormalidades compatíveis com SRC. Quatro recém-nascidos filhos de mulheres suscetíveis apresentaram evidência laboratorial de infecção congênita (IgM positivo ao nascer): 03 RNs de mulheres vacinadas com a cepa Cendehill ou HPV-77 e 01 RN de mulher vacinada com cepa RA27/3. Todos esses RNs foram normais ao nascer e aos exames especializados de seguimento (até 29 meses). Duas crianças nascidas de GVI suscetíveis apresentaram hipospádia porém sem evidência sorológica de infecção. Oito crianças nascidas de mulheres com situação sorológica indeterminada e duas de mulheres imunes apresentaram malformações não compatíveis com SRC e sem sinais de infecção congênita quando testadas laboratorialmente. O vírus da rubéola foi isolado em 3,1% (1/32) dos produtos de aborto das gestantes suscetíveis que receberam a vacina RA27/3, quando comparado à taxa de

isolamento viral com a vacina Cendehill e HPV-77 que foi de 20% (17/85), embora os autores ressaltem que exames para diferenciação entre vírus vacinal e selvagem não estavam disponíveis naquele momento. Concluem que o risco da vacina RA27/3 para o desenvolvimento fetal é desprezível, porém, devido ao risco teórico, embora mínimo, de SRC, mulheres grávidas não devem ser vacinadas.

Estudo realizado na Alemanha <sup>14</sup> sobre o desfecho da gravidez após vacinação inadvertida contra rubéola em 365 gestantes (146 suscetíveis), não detectou nenhum sinal de SRC em 194 nascidos vivos que foram acompanhados. Destes, 98 recém-nascidos eram filhos de mulheres suscetíveis à época da vacinação. Foi detectado IgM positivo no sangue do cordão de 2 RNs de mulheres suscetíveis vacinadas com cepa Cendehill entre a 3<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> semanas de gestação, todos sadios ao nascer, mas sem acompanhamento clínico-laboratorial. O estudo apresenta o risco de infecção fetal pelo vírus vacinal segundo diferentes cepas (Cendehill, HPV-77 e RA27/3), o que resultou no risco teórico máximo de SRC (baseado nos limites de 95% de confiança da distribuição binomial) de 3,6% (0/98; IC 95% 0,000-0,0369), considerando-se todos os tipos de vacina. A autora apresenta um risco combinado quando analisa os dados obtidos dos trabalhos de Stuttgart e dos EUA e refere que o risco máximo teórico de SRC pelo vírus vacinal é menor que 1,2% (0/312; IC 95% 0,000-0,0118). O trabalho de Enders também realizou pesquisa para isolamento viral nos 34 produtos de abortos terapêuticos (23 de mulheres suscetíveis e 11 de mulheres com situação imunológica desconhecida). Houve um isolamento viral em produto da concepção de uma mulher suscetível vacinada com a cepa Cendehill na 4<sup>a</sup> semana de gestação.

Em 1991, estudo realizado no Institute of Child Health, Londres, Tookey P et al <sup>30</sup>, relatam 92 gestações com registro de vacinação contra rubéola, notificadas ao “Estudo de Vacinação contra Rubéola na Gravidez” no período de 1981 a 1990. Desta coorte de mulheres grávidas, resultaram 87 nascidos vivos, 03 natimortos e 02 abortos espontâneos. Um recém-nascido de GVI suscetível apresentou evidência sorológica de infecção congênita (IgM positivo ao nascer e IgG persistente), sadio ao nascer e não apresentava anormalidades compatíveis com SRC até a idade de 2 anos e meio. Duas crianças com malformações (atresia pulmonar e CIV) não apresentaram evidência sorológica de infecção e foram acompanhadas até os 3 anos de idade. Este estudo apresenta os dados de prevalência de SRC pelo vírus vacinal nos RNs de mulheres suscetíveis obtidos nos trabalhos dos EUA, Alemanha, Suécia e Reino Unido e estima o risco teórico combinado de SRC em 0,75% (0/492; 95%IC: 0.0000 - 0.0075).

Hofmann J et al, em 1999<sup>78</sup>, publicaram o primeiro relato de caso documentado de infecção fetal persistente pelo vírus vacinal da rubéola após vacinação inadvertida durante o início da gestação. Trata-se de recém-nascido que apresentou excreção prolongada do vírus por mais de 8 meses e que era filho de gestante suscetível. O diagnóstico foi confirmado com o isolamento do vírus vacinal (cepa RA27/3) do líquido amniótico, dos leucócitos do sangue do cordão umbilical, bem como da urina do RN. Ao nascimento, o RN não apresentava nenhum sinal indicativo de SRC e seu desenvolvimento foi normal.

Os estudos longitudinais de detecção viral em produtos da concepção (n=7)<sup>31,34,37,38,50-52</sup> não foram elegíveis para meta-análise por serem estudos com amostras pequenas e selecionadas (tabela 3). Em 2 estudos<sup>37, 50</sup> as gestantes tinham indicação de aborto terapêutico por motivos legais e foram submetidas voluntariamente à vacinação contra rubéola. Do total de 224 GVI suscetíveis acompanhadas nos 7 estudos, 109 (48,7%) tiveram o aborto como desfecho da gravidez. Destes, 104 foram abortos terapêuticos. A cepa vacinal utilizada foi HPV77 (n=3) e Cendehill (n=3) e, em apenas um estudo, utilizou-se a cepa RA27/3 fazendo parte dos ensaios clínicos de seu pré-licenciamento nos EUA<sup>51</sup>. A importância desses estudos, todos realizados logo após o licenciamento das primeiras vacinas de vírus atenuados, foi o de comprovar a evidência de possível infecção fetal pelo vírus vacinal, através de sua detecção nos tecidos fetal e/ou placentário, trazendo desta forma contribuição à questão do potencial embriopático da vacina de vírus vivo atenuado contra rubéola. Dois desses estudos<sup>37, 50</sup> fornecem o risco de infecção fetal baseado na proporção de isolamentos virais em amostras de produtos da concepção de mulheres suscetíveis, variando estes valores de 0,25 a 0,37. Os outros estudos não relatam isolamento do vírus em produtos da concepção, sendo o risco igual a zero<sup>31,34,38,51,52</sup>. Deve-se ressaltar que nestes estudos realizados na década de 70 as técnicas laboratoriais para detecção viral eram limitadas, pouco específicas e baseadas em achados de partículas semelhantes ao vírus selvagem à microscopia eletrônica. Outra forma de diagnóstico de infecção fetal baseava-se no achado histopatológico: alterações inflamatórias não específicas (geralmente coleção perivascular de células mononucleares) em tecido fetal e/ou placenta<sup>38</sup>.

Em 1974, Fleet et al<sup>39</sup> acompanharam 19 gestantes vacinadas contra rubéola com desfechos da gestação de 9 abortos e 10 nascidos vivos. Neste estudo além da sorologia para rubéola nos RNs, os autores realizaram também estudos para detecção viral nos produtos da concepção. O único caso no qual foi demonstrada infecção fetal

baseia-se na detecção de uma partícula semelhante ao vírus vacinal da rubéola (evidenciada por microscopia eletrônica) no olho de um feto abortado com características histológicas de catarata (anormalidades típicas lenticulares). A gestante tinha 25 anos, era suscetível à rubéola e foi vacinada com a cepa HPV-77: DE5.

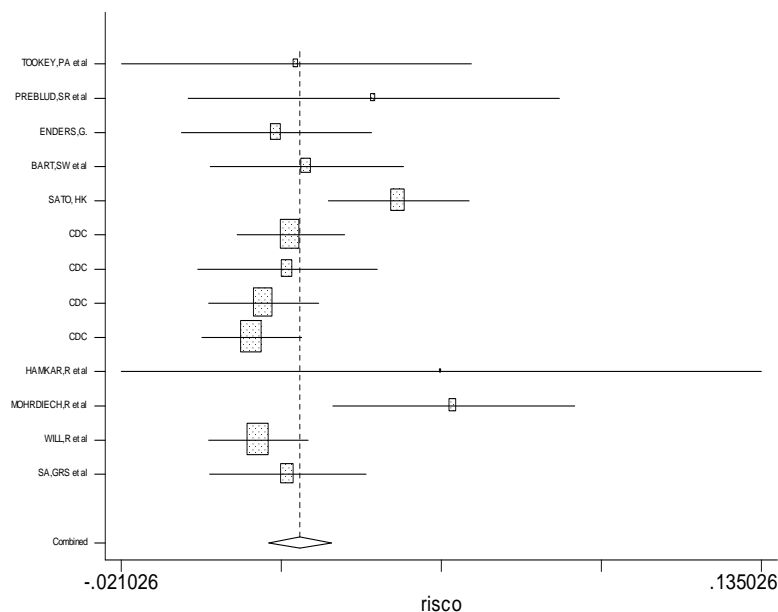
O estudo longitudinal de Bernstein DI & Ogra PL, 1980<sup>51</sup> de detecção viral após exposição ao vírus vacinal da rubéola durante a gravidez, foi realizado durante os ensaios clínicos pré-licenciamento da cepa RA27/3, quando aproximadamente 700 adultos e crianças foram imunizados. Sete mulheres suscetíveis que foram vacinadas estavam com idade gestacional entre 3 a 8 semanas e foram acompanhadas até o término da gestação (aborto terapêutico nas 12<sup>a</sup>-20<sup>a</sup> semanas). Nenhum vírus foi encontrado em tecido fetal ou placentário. Os autores concluem que há uma considerável variabilidade na transmissão do vírus da rubéola através da placenta e subsequente expressão da infecção fetal; que o grau de infecção fetal pode ser determinado pelo nível de multiplicação viral, a quantidade do antígeno e a presença de viremia nas gestantes e sugerem que a atenuação da cepa RA27/3 pode ter alterado significativamente o potencial para que ocorra infecção fetal.

#### **4.2 - Meta-análise**

A taxa combinada de infecção congênita obtida considerando-se todos os 20 estudos longitudinais<sup>14,15, 20, 23, 25 – 30, 32, 36, 39, 40, 53 - 58</sup> foi de 0.02257 (0.01492-0.03022 95%IC) pelo modelo de efeitos aleatórios, com teste de heterogeneidade não significativo (p= 0.414) (Figura 1.meta).A tabela abaixo apresenta os estudos meta-analisados (n=13; em 7 estudos o cálculo não foi possível por apresentarem taxas de infecção e erro padrão iguais a zero) com os pesos, as estimativas e os respectivos limites de 95% do IC.

Study	Weights		Study Est	95% CI	
	Fixed	Random		Lower	Upper
Tookey PA et al	2.1e+03	1.8e+03	0.02170	0.02091	0.06431
Preblud SR et al	1.9e+03	1.6e+03	0.04050	0.00474	0.08574
Enders G.	7.1e+03	4.5e+03	0.01680	0.00639	0.03999
Bart SW et al	6.9e+03	4.4e+03	0.02420	0.00066	0.04774
Sato, HK	1.3e+04	6.3e+03	0.04660	0.02943	0.06377
CDC	2.2e+04	7.9e+03	0.02030	0.00715	0.03345
CDC	8.0e+03	4.9e+03	0.01950	0.00239	0.04139
CDC	2.2e+04	7.8e+03	0.01370	0.00035	0.02705
CDC	2.6e+04	8.4e+03	0.01080	0.00135	0.02295
Hamkar R et al	6.3e+02	6.0e+02	0.05700	0.02103	0.13503
Mohrdiech R et al	4.4e+03	3.3e+03	0.0600	0.03050	0.08950
Will R et al	2.6e+04	8.4e+03	0.01240	0.00033	0.02447
Sa GRS et al	1.1e+04	5.7e+03	0.01960	0.00053	0.03867

**Figura 1.meta. Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática.**



Sabendo-se que o poder estatístico dos testes de heterogeneidade são baixos o que implica que a heterogeneidade pode estar presente mesmo na presença de um  $Q$  não estatisticamente significativo com nível de confiança de 95% <sup>46</sup>, foi realizada estratificação por cepa vacinal e método laboratorial, para agrupar os estudos mais homogêneos segundo essas variáveis.

Os resultados da meta-análise do conjunto dos estudos longitudinais e daqueles que foram estratificados por cepa RA27/3 e Cendehill e pelo método laboratorial de EIE

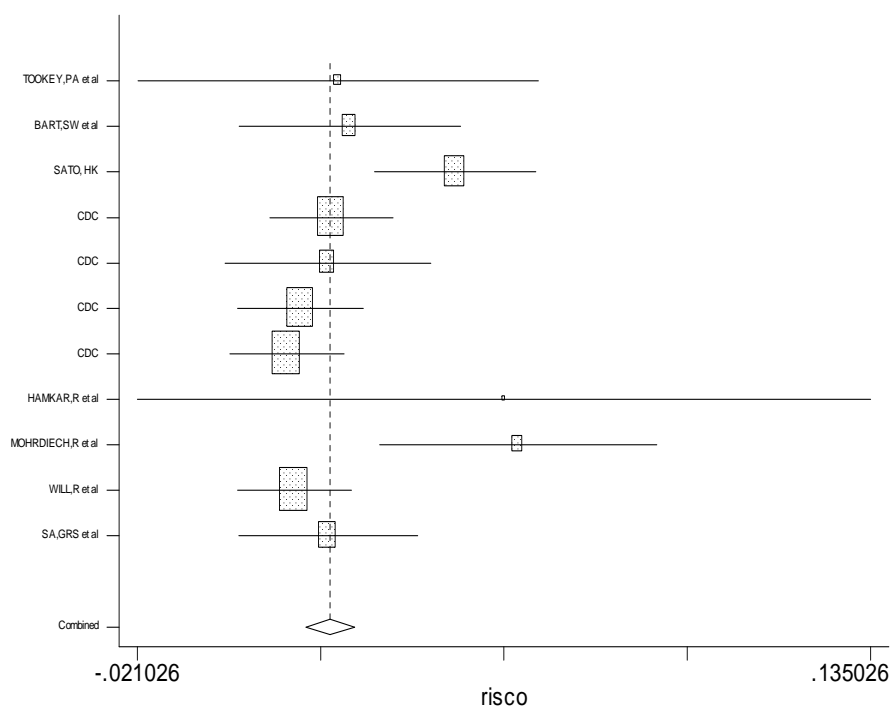


foram quase iguais, e para as estimativas ponderadas da taxa de infecção combinada, a prova de heterogeneidade não resultou estatisticamente significativa.

#### 4.2.1- Estratificação por cepa vacinal

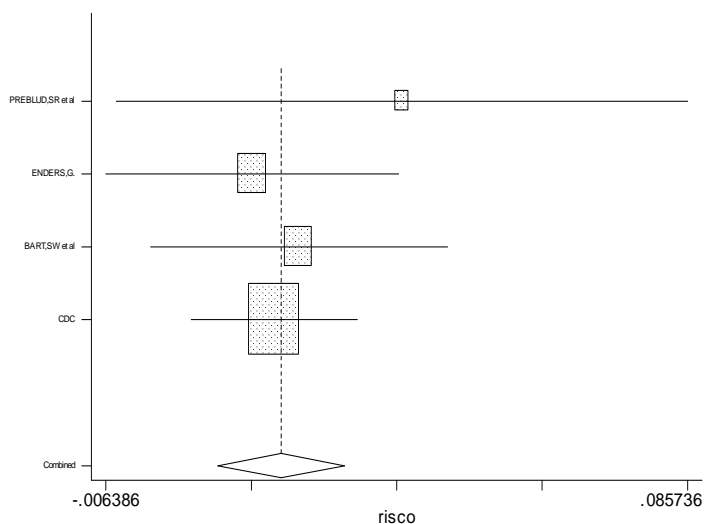
a) **Cepa RA27/3:** a meta-análise dos estudos longitudinais pelo método de efeitos aleatórios não nos permite rejeitar a hipótese nula de que os estudos são homogêneos quando estratificados pela cepa RA27/3 ( $p=0,370$ ). A taxa de infecção combinada foi de 0,0227 (0.0143-0.0312 95% IC) pelo modelo de efeitos aleatórios (Figura 2.meta ).

**Figura 2.meta. Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada por cepa RA27/3.**



b) **Cepa Cendehill:** a meta-análise dos estudos longitudinais pelo método de efeitos aleatórios não nos permite rejeitar a hipótese nula de que os estudos são homogêneos quando estratificados pela cepa Cendehill ( $p=0,821$ ). A taxa de infecção combinada foi de 0.0213 (0.0113- 0.0313 95% IC) pelo modelo de efeitos aleatórios. (Figura 3.meta).

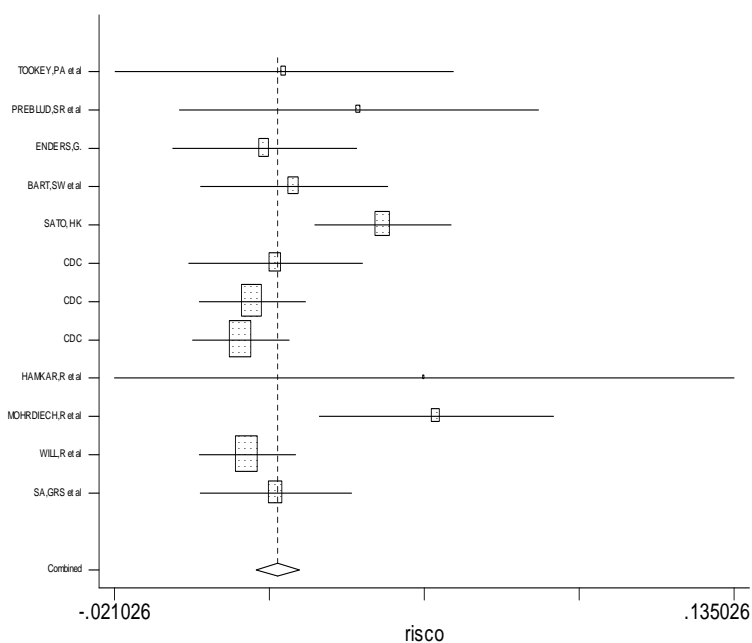
**Figura 3.meta. Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada por cepa Cendehill.**



#### 4.2.2- Estratificação por método laboratorial : Ensaio imunoenzimático

A estratificação só foi possível pelo método de ensaio imunoenzimático(EIE), pois dos estudos realizados com o método de hemaglutinação (HI) não foi possível a meta-análise devido a taxas de infecção e erro padrão iguais a zero. A medida combinada pelo modelo de efeitos aleatórios foi de 0.02328 (0.01453-0.03202 95% IC), sendo o teste de heterogeneidade estatisticamente não significativo ( $p= 0.445$ ). (Figura 4.meta).

**Figura 4.meta. Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada pelo método do ensaio imunoenzimático (EIE).**



**Tabela 1 – Principais características dos estudos longitudinais na revisão sistemática.**

Título	Nome autor(es)	País	Ano	Tipo de estudo	GVI total (n)	GVI Susc (n)	Cepa vacinal	Isol. viral #	Ab. esp.	Ab. terap	RN total	RN pos (*)	Tx. inf (%) (**)
Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study	Bar-Oz B et al	Canada	2004	coorte	94	94	RA27/3	.	6	7	81	Ign	.
Rubella vaccination in pregnancy	Tookey PA, Jones G, Miller BHR, Peckham CS	Inglaterra	1991	coorte ncontr	92	30	RA+Cend	.	2	0	56	1	2,17
Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women	Modlin JF, Hermann K, Brandling-Bennett AD et al	USA	1976	coorte ncontr	343	70	HPV77	9	14	145	172	0	0
Rubella vaccination during pregnancy	Bolognese RJ, Corson SL, Sever JL et al	USA	1972	coorte ncontr	34	7	Cendehill	0	0	32	2	NS A	0
Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccination during pregnancy	Bolognese RJ, Corson SL, Fucillo DA et al	USA	1973	coorte ncontr	8	8	Cendehill	3	0	8	0	NS A	37,5
Fetomaternal aspects of immunization with RA27/3 live attenuated rubella virus vaccine during pregnancy	Bernstein DA, Ogra PL	USA	1980	coorte ncontr	7	7	RA27/3	0	0	7	NSA	NS A	0
Inadvertent rubella immunization in pregnancy	Ebbin AJ, Wilson MG, Chandor S, Wehrle PF	USA	1973	coorte	60	9	RA27/3	1	3	14	39	0	0
Fetal risk associated with rubella vaccine	Preblud SR, Stetler HC et al	USA	1981	coorte ncontr	633	175	RA+Cend	.	24	197	74	3	4,05
Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy	Enders G	Alemanha	1985	coorte ncontr	365	146	RA+Cend	1	0	34	119	2	1,68
Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey	Sheppard S, Smithells RW, Dickson A, Holzel H	Inglaterra	1986	coorte ncontr	54	23	RA+Cend	0	1	0	44	0	0
Fetal risk associated with rubella vaccine: implications for vaccination of susceptible women	Preblud SR, Williams NM	USA	1985	coorte ncontr	592	184	RA27/3	1	13	52	267	0	0

Transmission of attenuated rubella vaccines to the human fetus: a preliminary report	Vaheri A, Vesikari T, Oker-Blom N et al	Finlândia	1969	coorte ncontr	32	22	HPV77	1	0	32	NSA	NS A	.
Fetal consequences of maternal rubella immunization	Fleet JR WF, Benz JR EW, Karzon DT et al	USA	1974	coorte ncontr	19	1	HPV77	1	1	7	8	0	0
Inadvertent rubella vaccination of pregnant women	Wyll AS, Herrmann KL	USA	1973	coorte ncontr	215	24	HPV77	14	12	107	96	0	0
Fetal risk associated with rubella vaccine: an update	Bart SW, Stetler HC, Preblud SR et al	USA	1985	coorte ncontr	1096	307	RA+Cend	1	36	234	165	4	2,42
Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy	Larson HE, Parkman PD, Davis WJ et al	USA	1971	coorte ncontr	9	1	HPV77	2	0	8	1	NS A	0
Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception and uterine cervix	Vaheri A, Vesikari T, Olker-Blom N et al	Finlândia	1972	coorte ncontr	35	24	HPV77	7	.	35	NSA	NS A	25
Estudo dos efeitos da vacina contra rubéola sobre o produto da gestação de mulheres vacinadas durante campanha/SP	Sato HK	Brasil	2005	coorte ncontr	6473	811	RA27/3	.	137	0	580	27	4,66
Rubella vaccination during pregnancy - United States,1971-1981	CDC	USA	1982	coorte ncontr	730	215	RA+Cend	17	26	208	443	9	2,03
Rubella vaccination during pregnancy - United States,1971 -1988	CDC	USA	1989	coorte ncontr	683	272	RA27/3	9	22	55	212	3	1,95
Rubella vaccination during pregnancy - United States,1971 -1986	CDC	USA	1987	coorte ncontr	635	224	RA27/3	.	20	54	292	4	1,37
Rubella vaccination during pregnancy - United States,1971 -1985	CDC	USA	1986	coorte ncontr	614	203	RA27/3	.	17	54	277	3	1,08
Inadvertent rubella vaccination of pregnant women:evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine	Hamkar R, JaliIvand S, Abdolbaghi MH et al	Irã	2006	coorte	810	117	RA27/3	.	.	.	551	5	5,7
Acompanhamento de mulheres vacinadas inadvertidamente contra rubéola na campanha-RS, 2001-2002.	Mohrdiech R et al	Brasil	2004	coorte ncontr	4371	425	RA27/3	.	.	.	250	15	6
Perfil sorológico de gestantes inadvertidamente vacinadas contra rubéola	Will R, Dourado I et al	Brasil	2005	coorte ncontr	3349	467	RA27/3	0	11	0	323	4	1,24

Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of RJ,Brazil,2001-2002	Sa GRS, Camacho LAB, Siqueira MM et al	Brasil	2006	seccional	2292	288	RA27/3	0	10	0	204	4	1,96
Vaccination of women with the Cendehill strain of rubella virus	MacDonald H, Thompson KM,Tobin JO	Inglaterra	1971	coorte ncontr	153	153	Cendehill	0	2	.	.	.	.

(\*) RN com IgM positivo filhos de GVI suscetíveis

\*\* Tx. Infec(%) = n° RN com sorologia pos/total RN de GVI suscetíveis x100

NSA= não se aplica

# Isolamento viral em POC (products of conception)

GVI = gestante vacinada inadvertidamente

GVI susc = GVI suscetível no momento da vacinação

RN pos (GVI susc) = n° de RN de GVI suscetíveis c/ sorologia positiva

**Tabela 2. Total de gestantes vacinadas e suscetíveis, RN acompanhados, RN IgM + para rubéola, taxas de SRC e ICR pelo vírus vacinal em 27 estudos longitudinais na revisão sistemática.**

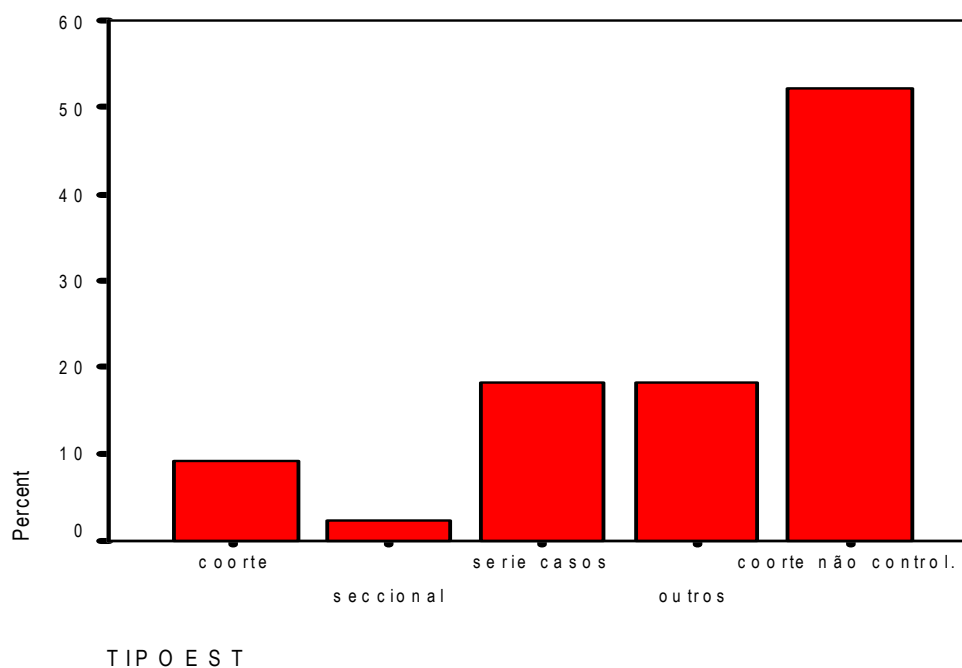
<b>GVI (n)</b>	<b>GVI suscetíveis (n)</b>	<b>RN (n)</b>	<b>RN IgM + (n)</b>	<b>Taxa de ICR (%)</b>	<b>RN c/ malformação compatível com SRC</b>	<b>Taxa de SRC estimada (%)</b>
23.798	4.307	4.256	84	1,97 (84/4256) (IC 95%: 1,58% – 2,44%)	0	0,09% (0/4256) (IC 95%: 0,00-0,09%)

**Tabela 3. Revisão sistemática sobre risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola: estudos longitudinais com detecção viral em produtos da concepção.**

Nome do estudo	Autores	Ano	Tipo estudo	GVI	GVI susc.	Vacina	Cepa	Isol. viral #	Aborto (n)	Ab. terap	Taxa Infec. %
Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccination during pregnancy	Bolognese RJ et al	1973	coorte ncontr	8	8	monov.	Cendehill	3	8	8	37.5
Fetomaternal aspects of immunization with RA27/3 live attenuated rubella virus vaccine during pregnancy	Bernstein DA et al	1980	coorte ncontr	7	7	monov.	RA27/3	0	7	7	0
Inadvertent rubella immunization in pregnancy	Ebbin AJ et al	1973	coorte	60	9	monov.	Cendehill	1	* 17	14	0
Transmission of attenuated rubella vaccines to the human fetus	Vaheri A et al	1969	coorte ncontr	32	22	monov.	HPV77	1	32	32	0
Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy	Larson HE et al	1971	coorte ncontr	9	1	monov.	HPV77	2	8	8	0
Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception	Vaheri A et al	1972	coorte ncontr	35	24	monov.	HPV77	6	35	35	25.0
Vaccination of women with the Cendehill strain of rubella virus	MacDonald H et al	1971	coorte ncontr	153	153	monov.	Cendehill	0	** 2	0	0

# Isolamento viral em produtos de abortamento, tecido fetal \* 3 abortos espontâneos \*\* 2 abortos espontâneos

**Figura 1. Percentual de estudos elegíveis para revisão sistemática segundo tipo de desenho**



**Figura 2. Percentual de estudos elegíveis segundo país de realização.**

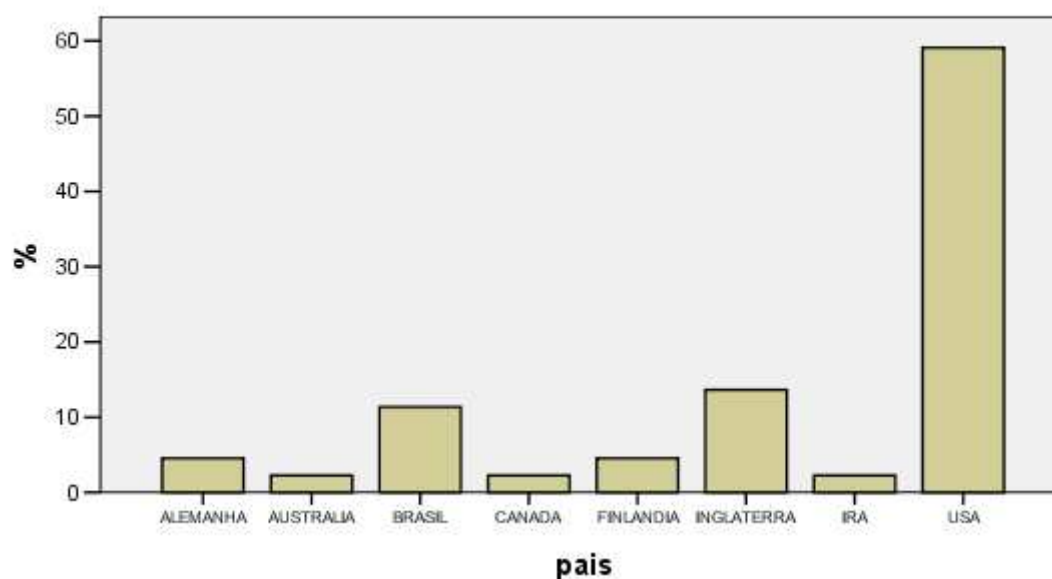


Figura 3. Proporção de RN com infecção congênita segundo tipo de estudo longitudinal.

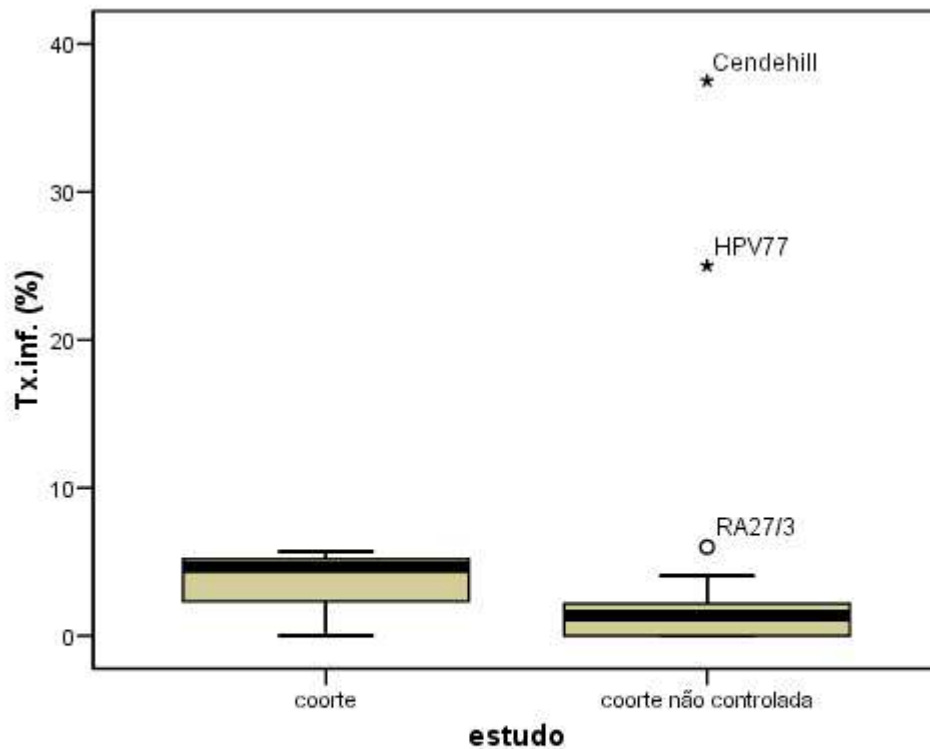
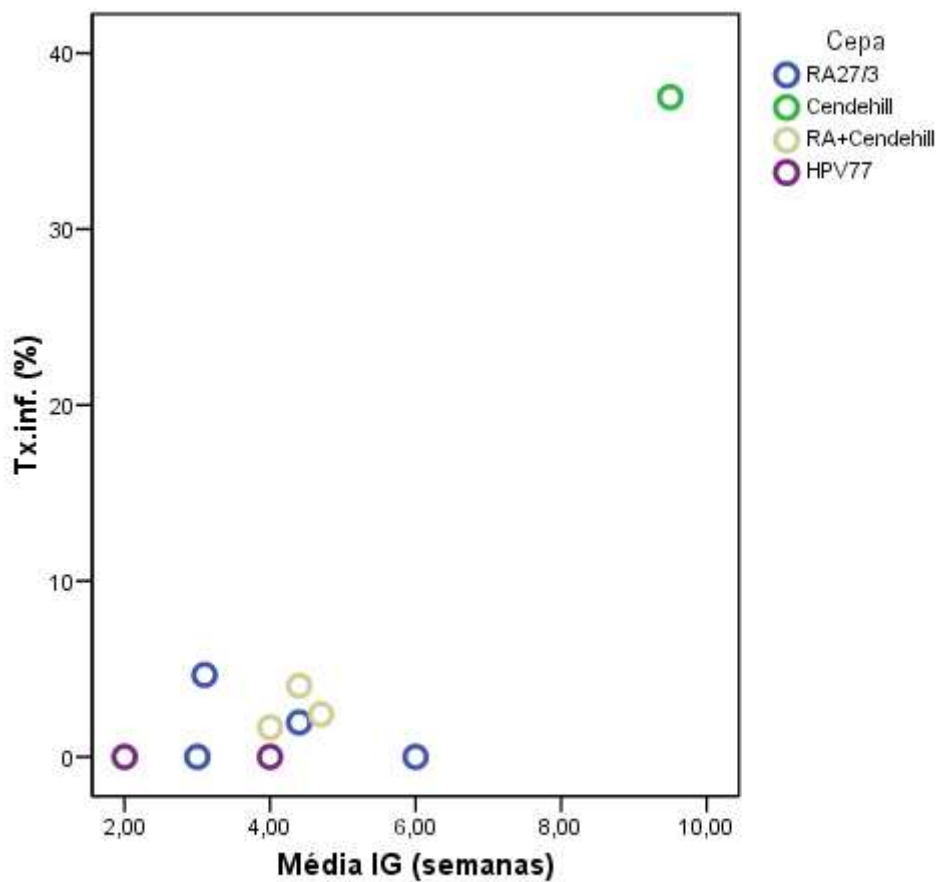


Figura 4. Taxa de infecção congênita e média de idade gestacional (em semanas) dos estudos longitudinais, segundo cepa vacinal.





## 5 – Discussão

Embora existam evidências de que o vírus vacinal (vírus vivo atenuado) da rubéola atravessa a barreira placentária, os dados de literatura existentes sobre seu potencial efeito teratogênico à semelhança do que ocorre com o vírus selvagem, necessitam ser aprofundados. Apesar de vários estudos na literatura de seguimento de GVI e seus conceitos apresentarem estimativas do risco de SRC pelo vírus vacinal através do quociente nº de RNs que apresentaram malformações compatíveis com SRC / nº de RNs de gestantes suscetíveis que apresentaram sorologia positiva para rubéola, a avaliação da taxa de infecção congênita baseada no nº de RNs que apresentaram IgM positivo ao nascer porém sem manifestações clínicas de SRC / nº de RNs de gestantes suscetíveis avaliados, não é considerada como dado relevante nos artigos.

Na literatura <sup>4, 3, 1, 8</sup> vários autores reconhecem que sinais clínicos como baixo peso ao nascer, deficiência auditiva e atraso no desenvolvimento psicomotor são importantes na observação da evolução dos RN que apresentaram IgM positivo ao nascer, pois podem expressar manifestações de SRC não identificadas precocemente já que não situam-se nas “malformações maiores” observadas na SRC. Através de estudos longitudinais prospectivos com acompanhamento de gestantes vacinadas contra rubéola e com maior tempo de seguimento dos recém-nascidos, pode-se documentar a segurança da vacina em não causar danos ao feto (malformações congênitas iguais às da SRC ou manifestações clínicas mais atenuadas que podem passar despercebidas ao primeiro exame clínico pediátrico), principalmente na ocorrência comprovada de infecção congênita. Esta é a questão que necessita de aprofundamento e pesquisa.

O trabalho de Hoffmann et al <sup>78</sup> teve esta preocupação ao acompanhar um RN de gestante suscetível que apresentou IgM positivo ao nascer e infecção fetal com excreção prolongada do vírus por mais de 8 meses. O RN foi acompanhado e avaliado, houve isolamento do vírus na urina e a criança era clinicamente normal.

Na revisão sistemática observou-se a carência de dados sobre a ocorrência de recém-nascidos com baixo peso, prematuridade e/ou atraso no desenvolvimento psicomotor. A avaliação de tais intercorrências pode contribuir para o conhecimento de dano fetal (como o retardo no crescimento intra-uterino) já descrito nas infecções pelo vírus selvagem em trabalhos da literatura <sup>8, 4, 3</sup>. Na maioria dos estudos também não há referência à avaliação auditiva para detecção de surdez em recém-nascidos filhos de GVI, o que pode ser compreendido considerando-se o tempo de acompanhamento dos

RNs (máximo de 36 meses, mínimo de 10 meses) referido nos estudos. Estes parâmetros necessitam uma observação mais acurada.

A ausência de estudos sobre o tema nos países da América do Sul até a década de 90 deve-se ao fato de que nesses países as gestantes inadvertidamente vacinadas contra rubéola não eram objeto de notificação aos serviços de saúde e, conseqüentemente, não eram acompanhadas até o desfecho da gravidez. Este seguimento passou a ser realizado a partir de esforços colaborativos da OMS/OPAS nos países nos quais foram realizadas campanhas de vacinação dirigidas à população de mulheres em idade fértil como estratégia de controle da SRC <sup>13, 17 - 19, 24, 83</sup>.

O Brasil não tinha registro de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola, ao contrário de outros países como, EUA, Reino Unido, Alemanha <sup>14, 25 - 28, 30</sup>, onde esta rotina de notificação foi implantada desde a década de 70, após o licenciamento das vacinas de vírus atenuados. Em 2001 e 2002, o Ministério da Saúde/Brasil adotou a estratégia de campanha de vacinação contra rubéola para mulheres em idade fértil para o controle da SRC, na população alvo de 12 a 39 anos, enfatizando a contra-indicação para gestantes e a recomendação de não engravidar no período de 30 dias pós-vacinação <sup>16,41,42</sup>. A partir desta campanha, quando foram vacinadas aproximadamente 30 milhões de mulheres em todo o país foi realizado o registro e acompanhamento de uma coorte de gestantes vacinadas inadvertidamente (n=20.395) e seus conceptos <sup>67</sup>. Os bancos de dados estaduais, (principalmente dos estados do RS,SP,RJ,MG,BA,GO,PE), com as notificações de GVI possibilitaram o desenvolvimento de estudos prospectivos com seguimento das gestantes suscetíveis e seus produtos.

A revisão sistemática de artigos sobre o tema revelou escassez na obtenção dos estudos longitudinais, principalmente os estudos prospectivos controlados. A presença de artigos com tamanhos amostrais variados e que apresentam cálculos de taxas de infecção congênita baseada em resultados de sorologia positiva em recém-nascidos ou no número de isolamentos virais em produtos de abortos, evidencia o cenário de heterogeneidade. Foram levados em consideração na análise, possíveis fatores de heterogeneidade, tais como (1) fatores relacionados ao tipo de desenho do estudo; (2) ao tipo de amostra dos produtos da concepção (soro dos recém-nascidos, materiais de abortos); (3) à cepa vacinal utilizada e (4) ao método laboratorial empregado, porém os estudos foram homogêneos quando foi realizada estratificação.

## 6 - Conclusão

A revisão da literatura sobre vacinação contra rubéola em gestantes e o acompanhamento dos recém-nascidos mostrou que o risco teórico máximo de SRC considerando todos os estudos longitudinais selecionados foi de 0,9 por 1000 nascidos vivos de gestantes suscetíveis vacinadas contra rubéola. Este risco é inferior aos riscos teóricos máximos referidos em estudos anteriores<sup>14, 23, 25 - 30, 40</sup> e expressivamente inferior quando comparado ao risco de infecção pelo vírus selvagem. No entanto, na impossibilidade de afastar totalmente o risco de qualquer manifestação de SRC nos RN infectados pelo vírus vacinal, justifica-se a manutenção da recomendação de não vacinar mulheres grávidas e a orientação de evitar a gravidez até 30 dias após a vacinação<sup>16, 21, 42,43</sup>.

O resultado da meta-análise dos estudos longitudinais proporcionou a estimativa da medida-sumário (taxa combinada de infecção congênita) de 0,0227 (0.0143-0.0312 95% IC) pelo método de efeitos aleatórios. O teste de heterogeneidade não significativo ( $p=0,370$ ) nos permite considerar que os estudos são homogêneos quando estratificados pela cepa RA27/3. As medidas-sumário encontradas nos estudos com cepa RA27/3 e nos estudos com a cepa Cendehill foram praticamente idênticas, e considerando-se a homogeneidade dos estudos em cada estrato, pode-se concluir que o risco de infecção congênita pelo vírus vacinal não diferiu quando diferentes cepas foram utilizadas.

A taxa combinada de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola (2,3%), fornece subsídios para o Programa Nacional de Imunizações, sugerindo-se: (1) manter a recomendação de não vacinar grávidas e evitar a gravidez até 30 dias após vacinação; (2) continuidade da notificação e o acompanhamento das GVI suscetíveis. O acompanhamento clínico dos RN com infecção congênita pelo vírus vacinal torna-se necessário por um período não inferior a 36 meses pois, tratando-se de uma infecção por vírus atenuado, deve haver uma observação clínica mais acurada para descarte de quaisquer sinais clínicos compatíveis com a SRC.

Considerando-se que 18,5% dos estudos longitudinais utilizaram a vacina dupla viral e que em nenhum desses estudos foi realizada pesquisa sorológica para sarampo, tanto nas gestantes quanto nos RN, torna-se necessário avaliar a possibilidade de danos ao conceito pelo componente vacinal do sarampo, cuja cepa é de vírus vivo atenuado. Existem relatos na literatura de que a infecção pelo vírus selvagem do sarampo durante a gestação está associado a perdas fetais, prematuridade e baixo peso

ao nascer nos RN de mulheres suscetíveis<sup>84 - 91</sup>. Sugere-se que estudos sejam desenvolvidos neste sentido.

Deve-se ressaltar que o risco teórico máximo de SRC (0,09%) pelo vírus vacinal obtido através da revisão sistemática dos estudos longitudinais e inferior aos obtidos isoladamente em estudos da literatura, fornece mais consistência aos dados de literatura disponíveis de que a vacina de vírus atenuado contra rubéola não causa danos ao feto, embora existam evidências de que o vírus vacinal ultrapasse a barreira placentária.

## Referências bibliográficas

1. Banatvala JE & Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004, 363: 1127-1137.
2. Brasil/Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância em Saúde – Manual de Vigilância para a Erradicação do Sarampo, Controle da Rubéola e eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) 3ª ed, Brasília: 2003.
3. Plotkin SA. & Reef S. Rubella vaccine, *in* Plotkin SA. & Orenstein WA eds. *Vaccines* (4<sup>th</sup> ed), Philadelphia: WB Saunders; 2004: 707-743.
4. Cooper LZ. La carga del síndrome de la rubéola congénita *In* Quadros C. 9 (ed) *Vacunas: Prevención de enfermedades y protección de la salud* 2004; OMS (Publ. Cient. Tec. No. 596), Washington, DC. Pp. 57-65.
- 5 - Centers for Disease Control and Prevention. Control and Prevention of Rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR* 2001: 50 (RR-12), 23 pp.
6. World Health Organization (WHO). Control of Rubella and Congenital Rubella syndrome (CRS) in developing countries. Geneva, World Health Organization, 2000.
7. Gregg NMcA. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941;3:35-46.
8. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2:781-784.
- 9 . Webster WS. Teratogen update: Congenital rubella. *Teratology* 1998; 58: 13-23.
- 10 - Catalano LW, Fuccillo RGT & Sever JL. Isolation of rubella virus from placentas and throat cultures of infants. A prospective study after the 1964-65 epidemic. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 6 -14.
- 11 - Best JM. Rubella vaccines: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 17-30.
- 12 - Di Guiseppi C. Screening for rubella - Including immunization of adolescents and adults. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2d. ed.

Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of disease Prevention and Health Promotion, 1996.

13 - Reef SE, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J, Mc Caulley MM & Wharton M. The changing Epidemiology of rubella in the 1990s. On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. JAMA 2002; 287 (4): 464-472.

14 - Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and non vaccinated women and results of vaccination during pregnancy. Rev Infect Dis 1985; 7 (Suppl 1): S 103-107

15 - Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S & e Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. Am J Med Genetics 2004; 130 (A): 52-53.

16 - Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR 2001; 50 (49): 1117-1118.

17 - Organização Pan-Americana da Saúde. Divisão de Vacinas e Imunização. Relatório final. Conclusões e recomendações. 13<sup>th</sup> Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases, Canadá. Washington DC, 1999.

18 - Organização Pan-Americana da Saúde . Divisão de Vacinas e Imunização. Relatório final. Conclusões e recomendações. 14<sup>th</sup> Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases, Brasil. Washington DC, 2001.

19 - Organização Mundial da Saúde / OPS / HVP – Estratégias e Segurança da Vacinação contra Rubéola – Informe Final, Caracas, Venezuela, 2001.

20 - Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-God A, Jelyani KN, Mohktari-Azad T, Zahraei M & Nategh R. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. MMWR 2006; 24 (17): 3558-3563.

21 - Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2006 – September 2007. MMWR 2006;55(40):Q1-Q4.

22 - TAG /OPAS – Informe preliminar. Genebra, 2006.

- 23 - Bart SW, Stetler HC, Preblud SR, Williams NM, Orestein WA, Bart KJ, Hinman AR, Herrmann KL. Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl. 1): S 95-102.
- 24 - Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine* 2001; 19: 3311-3319.
- 25 - Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1981. *MMWR* 1982; 31 (35): 477-481.
- 26 - Centers for Disease Control and Prevention . Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1985; *MMWR* 1986; 35 (17): 275-284.
- 27 - Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1986. *MMWR* 1987;36 (28): 457-461.
- 28 - Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. *MMWR* 1989; 38 (17): 289-293.
- 29 - Sheppard S, Smithells RW, Dickson A & Holzel H. Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey. *British Med J* 1986; 292: 727.
- 30 -Tookey PA, Jones G, Miller BHR & Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. *Comm Dis Report* 1991; 1 (8): R-86-88.
- 31- Vaheri A, Vesikari T, Olker-Blom N, Sepalla M, Veronelli J, Robbini FC & Parkman PD. Transmission of attenuated rubella vaccines to the human fetus. A preliminary report. *Amer J Dis Child* 1969; 118: 243-246.
- 32 - Wyll SA & Herrmann KL. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *JAMA* 1973; 225 (12): 1472-1476.
- 33 - Phillips CA, Maeck JVS, Rogers WA & Savel H. Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *JAMA* 1970; 213 (4): 624-625.
- 34 - Larson HE, Parkman PD, Davis WJ, Hopps HE & Meyer Jr HM. Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy. *N Engl J Med* 1971; 284 (16): 870-873.
- 35 - Chin J, Ebbin AJ, Wilson ME & Lannette EH. Avoidance of rubella immunization of women during or shortly before pregnancy. *JAMA* 1971; 215 (4): 632-634.

- 36 - Bolognese RJ, Corson SL, Sever JL, Fuccillo DA, Lakoff KM & Klein J. Rubella vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112 (7): 903-907.
- 37 - Bolognese RJ, Corson SL, Fuccillo DA, Sever JL & Traub R. Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117 (7): 939-941.
- 38 - Ebbin AJ, Wilson MG, Chandor SB & Wehrle PF. Inadvertent rubella immunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117 (4): 505-512.
- 39 - Fleet Jr WF, Ben Jr EW, Karzon DT, Lefkowitz LB & Herrmann KL. Fetal consequences of maternal rubella immunization. *JAMA* 1974 ; 227 (6): 621-627.
- 40 - Modlin JF, Herrmann K, Brandling-Bennett AD, Eddini DL & Hayden GF Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med*, 1976; 294 (18): 972-974.
- 41 - 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.
- 42 - Brasil/Ministério da Saúde / Programa Nacional de Imunizações. Protocolo de atendimento e acompanhamento de recém-nascidos de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola (Documento preliminar), Brasília, 2002.
- 43 - Brasil/Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro/SUSC/ADIM. Protocolo de atendimento e acompanhamento de recém-nascidos de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola. Rio de Janeiro, 2002.
- 44 - Egger M & Smith G D. Principles of and procedures for systematic reviews. *In* Egger M, Smith GD & Altman DG eds. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2 d. ed. London, BMJ Publishing Group, 1995. pp 23-42.
- 45 - Egger M, Dickensin K & Smith G D. Problems and limitations in conducting systematic reviews. *In* Egger M, Smith GD & Altman DG eds. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2 d. ed. London, BMJ Publishing Group, 1995. pp 43-68.
- 46 - Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA & Song F. *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. John Wiley & Sons Ltda, 2000. pp 37-67.



- 47 – Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Burton AH, Brendel KA, Smith DC et al. Epi Info, Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
- 48 – Statistical Package for Social Sciences version 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA).
- 49 – STATA 8/SE (Stata Corporation , College Station, Texas/USA).
- 50 - Vaheri A, Vesikari T, Olker-Blom N, Sepalla M, Veronelli J & Robbins FC. Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception and uterine cervix. *N Engl J Med* 1972; 286 (20): 1071-1074.
- 51 - Bernstein SDA & Ogra PL. Fetomaternal aspects of immunization with RA 27/3 live attenuated rubella virus vaccine during pregnancy. *J Pediatrics* 1980; 97 (3): 467-470.
- 52 - MacDonald H, Thompson KM, Tobin JO. Vaccination of women with the Cendehill strain of rubella virus. *Practitioner* 1971; 207(237):57-66.
- 53 - Preblud SR, Stetler HC, Frank Jr JA, Greaves WL, Hinman AR & Herrman KL Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA* 1981; 246 (13): 1413-1417.
- 54 - Preblud SR & Williams NM. Fetal risk associated with rubella vaccine: implications for vaccination of susceptible women. *Obstet. Gynecol* 1985; 66 (1): 121-123.
- 55 - Sato HK. Estudos dos efeitos da vacina contra rubéola sobre o produto da gestação de mulheres vacinadas durante campanha realizada no estado de São Paulo em 2001. Tese - Doutorado em Ciências, Faculdade de Medicina/USP, 2005.
- 56 - Mohrdiech R et al. Avaliação do acompanhamento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Rio Grande do Sul, 2001-2002. *Anais do Congresso Brasileiro de Epidemiologia/2004.- Recife*
- 57 - Will R. Perfil sorológico de gestantes inadvertidamente vacinadas contra rubéola [Dissertação de Mestrado]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, UFBA, 2005.
- 58 - Sa GRS, Camacho LAB, Siqueira MM, Stavola MS & Ferreira DA. Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. *Pan Am J Public Health* 2006; 19 (6): 371-378.
- 59 - Brasil/Ministério da Saúde / Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos comitês de prevenção do óbito infantil e fetal.

Brasília, 2004.

60 - WinPepi programs for Epidemiologists (Epidemiologic Perspectives & Innovations, 2004, 1:6).

61 - Harcos AW, Ward AE, Bryett KA. Rubella vaccination: a study in adult male volunteers. *Current Medical Research and Opinion* 1986;10(5):291-295.

62 - Dudgeon JA, Marshall WC, Peckham CS, Hawkins GT. Clinical and laboratory studies with rubella vaccines in adults. *British Med J* 1969; 639(1):271-276.

63 - Black NA, Parsons A, Kurts JB, McWhinney N, Lacey A, Mayon-White RT. Post-partum rubella immunisation: a controlled trial of two vaccines. *Lancet* 1983; 8357 (2):990-992.

64 - Serdula MK, Marks JS, Remington PL, Ibara CM, White MC. Premarital rubella screening program: from identification to vaccination of susceptible women in the state of Hawaii. *Publ Health Rep* 1986;101(3):329-333.

65 – Burgess MA. Rubella vaccination just before or during pregnancy. *Med J Australia* 1990;152:507-508.

66 - Soares RC, Siqueira MM, Toscano CM, Maia ML, Will RMM, Sato HK, Rodrigues RCM, Barbosa TC, Sá GR, Figueiredo MF, Castillo-Solórzano C, Luna E & Camacho LAB. Follow-up study of pregnant women inadvertently vaccinated against rubella in Brazil 2001-2002. XXII ICID, 2006, Lisboa.

67 - Soares RCFR. Seguimento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Brasil em 2001 e 2002. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2005, 49 pp.

68 – Aboudy Y, Barnea B, Yosef L, Frank T & Mendelson E. Clinical rubella reinfection during pregnancy in a previously vaccinated woman. *The British Infection Society* 2000;187-189.

69 – Enders G, Calm A & Schaub J. Rubella embryopathy after previous maternal rubella vaccination. *Infection* 1984;12(2):96-98.

70 - Ushida M, Katow S & Furukawa S. Congenital rubella syndrome due to infection after maternal antibody conversion with vaccine. *Jpn Infect Dis* 2003; 56: 68-69.

- 71 - Forsgren M & Soren L. Subclinical rubella reinfection in vaccinated women with rubella-specific IgM response during pregnancy and transmission of virus to the fetus. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 337-341.
- 72 - Josefson D. Rubella vaccine may be safe in early pregnancy. *British Med J* 2001; 322: 695.
- 73 - Tookey PA. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still (Brief Article). *British Med J* 2001; 322 (7300): 1489.
- 74 - Wyll SA. Risk of rubella vaccination during pregnancy (letter), *JAMA* 1971; 38 (4): 641-642.
- 75 - Danovaro-Holliday MC, Zimmerman L & Reef SE. Preventing congenital rubella syndrome (CRS) through vaccination of susceptible women of childbearing age. *J Women's Health & Gender-based Med* 2001; 10 (7): 617-619.
- 76 - Banatvala JG, Druce A, Best JM & Al-Najib W. Specific IgM responses after rubella vaccination; potential application following inadvertent vaccination during pregnancy. *British Med J* 1977; 2 (6097): 1263-1264.
- 77 - Klatt M. Rubella vaccination during pregnancy. *State Alaska Epidemiol Bull* 1986; 10:1-2.
- 78 - Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B, Faber R, Piskazeck U & Liebert UG. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *J Med Virology* 2000; 61 (1): 155-158.
- 79 – Ebbin AJ, Wilson MG, Wehrle PF, Chin J, Emmons RW, Lennette EH. Rubella vaccination and pregnancy. *Lancet* 1972;2(7775):481-2.
- 80 - Allan BC, Hamilton SM, Wiemers MA, Winsor H & Gust D. Pregnancy complicated by accidental rubella vaccination. *Aust N Z J Obstetr Gynaec* 1973; 13(2): 72-76.
- 81 - Hayden GF, Herrmann KL, Buimovici-Klein E, Weiss KE, Nieburg PI & Mitchell JE. Subclinical congenital rubella infection associated with maternal rubella vaccination in early pregnancy. *J Pediatrics* 1980; 96 (5): 869-872.
- 82 – Banatvala JE, O`Shea S, Best JM. Transmission of RA27/3 rubella vaccine strain to products of conception. *Lancet* 1981; february 14, p 392.

- 83 - Castillo-Solórzano C & Andrus JK. Rubella elimination and improving health care for women. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (11): 2017-2021.
- 84 - Chiba ME, Saito M, Suzuki N, Honda Y & Yaegashi N. Measles infection in pregnancy. *J Infect* 2003; 47 (1): 40-44.
- 85 - Ali ME & Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 (2): 109-113.
- 86 - Dao B, Koalaga AP, Ki Zerbo G, Bambara M & Bazie AJ. Measles and pregnancy. Apropos of 16 cases in Burkina Faso. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26 (6): 606-609.
- 87 - Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC & Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (5): 797-801.
- 88 - Atmar RL, Englund JA & Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (1): 217-216.
- 89 - Morol K, Saito S, Kurata T, Sata T & Yanagida M. Fetal death associated with measles virus infection of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (4): 1107-1108.
- 90 - Jespersen CS, Lttauer J & Sagild U. Measles as a cause of fetal defects. A retrospective study of ten measles epidemics in Greenland. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66 (3): 367-372.
- 91 - Betta Ragazzi SL, Vaz-de-Lima LRA, Rota P, Bellini WJ, Gilio AE, Costa Vaz FA & Durigon EL. Congenital and neonatal measles during an epidemic in São Paulo, Brazil, in 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (4): 377-378.

## Anexo 1 – Ficha de extração de dados dos artigos

NUMERO ARTIGO \_\_\_\_\_

NOME ARTIGO \_\_\_\_\_

NOME AUTORES \_\_\_\_\_

PAIS \_\_\_\_\_

ANO PUBLICACAO \_\_\_\_\_

NOME PERIOD \_\_\_\_\_

TIPOESTUDO \_\_ 1- COORTE  
2- CASOCONTROLE  
3- SECCIONAL  
4- ESTSERIECASO  
5 - OUTRO  
6- COORTNCONT

NUMERO GESTANTES VACINADAS \_\_\_\_\_

NUMERO GESTANTES SUSCETIVEIS \_\_\_\_\_

NUMERO GESTANTES IMUNES \_\_\_\_\_

NUMERO GESTANTES INDETERMINADA \_\_\_\_\_

NUMERO GESTANTES ACOMPANHADAS \_\_\_\_\_

VACINA \_ 1-ROTINA 2-CAMP

ANO VACINA \_\_\_\_\_

PERIODO VACINA \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_

IDADE MEDIA GEST \_\_\_\_\_

IDADE MINIMA GEST \_\_\_\_\_

IDADE MAXIMA GEST \_\_\_\_\_

MEDIA IDADE GESTACIONAL SEMANAS \_\_\_\_\_

IDADE GESTACIONAL MINIMA \_\_\_\_\_

IDADE GESTACIONAL MAXIMA \_\_\_\_\_

PARIDADE \_\_ 1-GESTA1  
2-GESTA2EMAIIS  
9-IGN

TIPO VACINA \_\_ 1-MONOVALENTE  
2-TRIPLICE  
3-DUPLA  
4-MONO+COMB  
9-IGN

CEPA VACINAL \_ 1-RA27/3 2-CEND 3-RACEND 9-IGN  
4-HPV77 5-OUTRA QUALCEP \_\_\_\_\_

METODO SOROLOGICO MAE \_\_ 1-ELISA 2-HEMAGLUT  
3-ELISAH I 8-NSA 9-IGN

METODO SOROLOGICO RN \_\_ 1-ELISA 2-HEMAGLUT  
3-ELISAH I 8-NSA 9-IGN

SOROLOGIA RN \_\_ 1-NASC 2-PERIODICA 8-NSA

NUM SOROLOGIA TOTAL RN \_\_\_\_\_

NUM SOROLOGIA POSITIVA \_\_\_\_\_

ISOLAMENTO VIRAL \_\_ 1-SIM 2-NAO 8-NSA 9-IGN

MATERIAL PESQUISADO \_\_ 1-SNF 2-PLACENTA 3-EMBRION  
4-LIQAMNI 5-CORDUMB 6-OUTRO QUAL \_\_\_\_\_

NUMERO ISOLAMENTO RN \_\_\_\_\_

NUMERO ISOLAMENTO ABORTO \_\_\_\_\_

ISOLAMENTO VIRUS \_\_ 1-VACINAL 2-SELVAGEM 8-NSA 9-IGN

NUMERO ABORTO \_\_\_\_\_

ABORTO ESPONTANEO \_\_\_\_\_

ABORTO TERAPEUTICO \_\_\_\_\_

NUMERO NATIMORTOS \_\_\_\_\_

NUMERO DESFECHOS DESCONHECIDOS \_\_\_\_\_

HISTOPATOLOGIA \_\_ 1-SIM 2-NAO 8-NSA 9-IGN

MATERIAL HISTOPATOLOGIA \_\_\_\_\_

NUMERO NASCIDOVIVO \_\_\_\_\_

NRNACOMPANHADOS \_\_\_\_\_

NRNINFECTADOS \_\_\_\_\_

TAXAINFECCAO \_\_\_\_\_

NRNMALFORMADOS \_\_\_\_\_

CATARATA \_\_\_\_\_

CARDIOPATIAS \_\_\_\_\_

MICROCEFALIA \_\_\_\_\_

SURDEZ \_\_\_\_\_

OUTRAS MALF \_\_ 1-SIM 2 – NAO QUAL \_\_\_\_\_

NUMERO RN TERMO \_\_\_\_\_

NUMERO RN BPN \_\_\_\_\_

NUMERO RN PREMATUROS \_\_\_\_\_

PESOMEDIORN \_\_\_\_\_

AVALIA AUDITIVA RN \_ 1-SIM 2-NAO 8 - NSA 9-IGN

AVALIA DESENVOLV PSICOMOTOR \_\_ 1-SIM 2-NAO 8-NSA 9-IGN

ACOMPANHAMENTO RN \_\_ 1-SIM 2-NAO 8-NSA 9-IGN

TEMPO ACOMPANHA MESES \_\_\_\_\_

NOTAS \_\_\_\_\_

COLETADO POR \_\_\_\_\_

**Anexo 2– Tabela -resumo dos estudos série de casos**

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>País</b>	<b>Ano</b>	<b>GVI (n)</b>	<b>GVI susc.</b>	<b>Cepa vacinal</b>	<b>Abortos</b>	<b>RN aco</b>	<b>RN infect</b>	<b>Taxa infec (%)</b>
Intrauterine rubella infection following Immunization with rubella vaccine	Phillips CA, Maeck JVS, Rogers WA, Savel H.	USA	1970	1	1	Ign	1			
Rubella vaccination and pregnancy	Ebbin AJ, Wilson MG, Wehrle PF, Chin J, Emmons RW, Lennette EH	USA	1972	1	1	Cendehill	1			
Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy	Hofmann J;Kortung M, Pustowoit B, Faber R, Piskazeck V, Liebert UG	Alemanha	2000	6	6	RA27/3		6	1	16,6
Avoidance of rubella immunization of women during or shortly before pregnancy	Chin J, Ebbin Aj, Wilson MG, Lennette EH.	USA	1971	17	5	Ign	7			
Pregnancy complicated by accidental rubella vaccination	Allan BC, Hamilton SM, Wiemers MA, Winsor H, Gust ID.	Austrália	1973	65	7	Cendehill	39	3	0	
Rubella vaccination during pregnancy	Klatt M.	USA	1986	614	203	RA27/3	71	277	2	0,7
Subclinical congenital rubella infection associated with maternal rubella vaccination in early pregnancy	Hayden GF, Herrmann KL, Klein EB, Weiss KE, Nieburg PI, Mitchell JE.	USA	1980	406	131	Ign		30	3	10,0
Transmission of RA 27/3 rubella vaccine strain to products of conception	Banatvala JE, O'shea S, Best JM	Inglaterra	1981	1	1	RA27/3	1			14,3



**ARTIGO 2: PERFIL LABORATORIAL E EPIDEMIOLÓGICO DAS GESTANTES VACINADAS  
INADVERTIDAMENTE CONTRA RUBÉOLA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – 2001/2002**

**Revista Panamericana de salud Pública/Pan American Journal of Public Health**

**A peer-reviewed journal published by the Pan American Health Organization**

*Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination  
in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002*

*Volume 19 (6) | June 30, 2006 | page(s) 371-378*

*Gloria Regina da Silva e Sá<sup>1</sup>, Luiz Antonio Bastos Camacho<sup>2</sup>, Marilda M. Siqueira<sup>3</sup>,  
Mônica S. Stavola<sup>4</sup>, Daise Almeida Ferreira<sup>5</sup>*

**key words:** Brazil, epidemiological surveillance, pregnancy, rubella, vaccination.

Vigilancia inmunológica, embarazo, rubéola (sarampión alemán), síndrome de rubéola  
congénita, vacunación, Brasil

**Suggested Citation:** *Sá GRS, Camacho LAB, Siqueira MM, Stavola MS, Ferreira DA.*

*Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in  
the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002. Pan American Journal of Public Health  
2006;19(6):371-378*

## Abstract

### English

**Objectives.** To analyze postvaccination serological status in pregnant women inadvertently vaccinated against rubella in the state of Rio de Janeiro, Brazil.

**Methods.** This was a cross-sectional study of pregnant women 15 to 29 years old, vaccinated against rubella and measles from November 2001 to March 2002, who were unaware of their pregnancy at the time of vaccination or who became pregnant within 30 days thereafter. They were tested for rubella-specific immunoglobulin M (IgM) and G (IgG) and classified as immune (IgM-negative, IgG-positive, tested within 30 days after vaccination), susceptible (IgM-positive after vaccination) or indeterminate (IgM-negative, IgG-positive, vaccination- serological testing interval greater than 30 days).

**Results.** Of 2 292 women, 288 (12.6%) were susceptible, 316 (13.8%) immune, 1 576 (68.8%) indeterminate, 8 (0.3%) ineligible, and 104 (4.5%) lost to follow-up. IgM seropositivity by vaccination-serological testing interval was 16.1% (< 30 days), 15.4% (31-60 days), and 14.2% (61-90 days). Considering the campaign's target age, the 20-to-24-year age group had the largest proportion of individuals susceptible to rubella (14.8%) and represented 42.4% (122/288) of all susceptible women. In 75% of susceptible pregnant women, gestational age was 5 weeks or less at the time of vaccination. **Conclusions.** Mass immunization of childbearing-age women was justified on the basis of epidemiological and serological data. Follow-up of vaccinated pregnant women revealed no cases of congenital rubella syndrome due to rubella vaccination. However, the observed rate of congenital infection supports the recommendation to avoid vaccinating pregnant women, and to avoid conception for up to 1 month

following rubella vaccination. Brazil, epidemiological surveillance, pregnancy, rubella, vaccination.

## **Español**

### **Perfil seroepidemiológico de embarazadas después de recibir inadvertidamente la vacuna antirrubéólica, estado de Rio de Janeiro, Brasil, 2001-2002**

**Objetivos.** Analizar el estado serológico de mujeres embarazadas tras haber recibido inadvertidamente la vacuna antirrubéólica, en el estado de Rio de Janeiro, Brasil.

**Métodos.** Se realizó un estudio transversal de mujeres embarazadas de 15 a 29 años de edad que fueron vacunadas contra la rubéola y el sarampión entre noviembre de 2001 y marzo de 2002 y que no sabían que estaban embarazadas en ese momento o que concibieron en el transcurso de los siguientes 30 días. Se les aplicaron las pruebas detectoras de inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) contra el virus de la rubéola y se les clasificó de inmunes si se obtenían resultados negativos a IgM y positivos a IgG al aplicar las pruebas en un lapso no mayor de 30 días después de la vacunación; de susceptibles si se obtenía un resultado positivo a IgM después de la vacunación, o indefinido si se obtenían resultados negativos a IgM y positivos a IgG tras un intervalo mayor de 30 días entre la vacunación y la aplicación de las pruebas serológicas. **Resultados.** De 2 292 mujeres, 288 (12,6%) se mostraron susceptibles; 316 (13,8%) se mostraron inmunes; 1 576 (68,8%) tuvieron resultados indefinidos; 8 (0,3%) tuvieron resultados ilegibles y 104 (4,5%) no tuvieron seguimiento. La seropositividad a IgM, según el intervalo transcurrido entre la vacunación y la aplicación de las pruebas serológicas, fue de 16,1% (< 30 días), 15,4% (31-60 días), y 14,2% (61-90 días). En lo respectivo a la edad de las personas a las que se dirigió la campaña, se encontró que el grupo de 20 a 24 años tenía la mayor proporción de personas susceptibles a la rubéola (14,8%) y representaba a 42,4% (122/288) de todas las mujeres susceptibles. En 75% de las embarazadas susceptibles, la edad gestacional fue de 5 semanas o menos en el

momento de la vacunación. **Conclusiones.** Se justificó la vacunación poblacional de todas las mujeres en edad fecunda sobre la base de datos epidemiológicos y serológicos. Durante el seguimiento de las embarazadas no se observó ningún caso de síndrome de rubéola congénita ocasionado por la vacuna antirrubéólica. No obstante, el porcentaje de infección congénita observado refuerza la recomendación de que se evite vacunar a mujeres embarazadas y de que estas procuren no concebir durante un mes como mínimo después de la vacunación antirrubéólica.

## Full Text

Rubella is usually a mild disease in childhood. However, the clinical and public health relevance of this disease is due to congenital rubella syndrome (CRS), which affects fetuses and newborns of mothers infected during pregnancy, mainly in the first trimester. Congenital rubella syndrome is a serious disease with high psychosocial costs, and requires specialized medical care due to its most frequent manifestations: congenital malformations (cataract, glaucoma, cardiopathies etc.), deafness, and mental retardation (1-3).

Since Brazil launched measles epidemiological surveillance in 1992, rubella detection has improved significantly (4). Notification of rubella cases has been compulsory in Brazil since 1996 (3). From 1997 to 2000, the rate of postnatal rubella incidence declined from 20.6 to 9.9 per 100 000, with most cases occurring in individuals under 15 years of age. However, during this period incidence in the 15-to-29-year age group increased from 7.0 to 13.0 per 100 000 (3, 4). During the same period the number of confirmed CRS cases nationwide increased from 17 to 101 (3). Analysis of surveillance data suggested a change in the epidemiological pattern of rubella in the country after the incremental introduction of the combined measles, mumps, and rubella vaccination (MMR) in the National Immunization Program (NIP), beginning in 1992. Immunization in mass campaigns and primary care are free of charge and have achieved high coverage in the 1-to-11-year age group. However, the wild virus has continued to circulate among susceptible young adults (3, 4), exposing childbearing- age women and probably increasing the number of CRS cases.

To eliminate CRS, high vaccine coverage must be sustained in children and childbearing-age women (1, 3, 5-7). In view of the incidence of rubella in the population over 12 years old, in November 2001 the Brazilian NIP launched a nationwide vaccination campaign against rubella in women aged 12 to 39 years, using combined attenuated live virus vaccine for measles and rubella (MR) (Edmonston-Zagreb and RA 27/3 strains, respectively) manufactured by the Serum Institute of India. In the State of Rio de Janeiro, 1 441 838 vaccine doses were used from 5 November 2001 through 8 March 2002, covering 82.2% of the target population 15 to 29 years of age (8). The age range was narrower than recommended by the NIP (12-39 years) based on data indicating a substantial rise in rubella incidence in the subgroup aged 15 to 29 years (9). The vaccination campaign for childbearing-age women included the widely publicized recommendation to avoid vaccination of pregnant women. Also, women vaccinated against rubella were advised to avoid becoming pregnant during the first 30 days after vaccination.

Data from previous studies failed to show any damage to the fetus from rubella vaccines used during pregnancy (10-15). Nevertheless, the Centers for Disease Control Advisory Committee on Immunization Practices reviewed available data and considered that a maximum "theoretical" risk of CRS of 1.3% (the upper bound of the 95% confidence interval of 0/293) could not be ruled out (10). The likelihood that mass immunization could eventually include women unaware of their pregnancy, and uncertainties regarding the safety of the rubella vaccination for pregnant women, led the Ministry of Health in Brazil to organize a special surveillance scheme to identify and follow up women vaccinated during pregnancy. The data generated from the follow-up of pregnant women lent themselves to the analysis of programmatic issues presented in this paper.

The vaccination strategy was based on indirect evidence (increased rubella incidence during childbearing age) that the substantial proportion of women susceptible to rubella justified a mass campaign. The assumption was that the potential for new CRS cases justified the necessary expenditure, and that it was worth the theoretical risk of fetal damage by the vaccine. We took advantage of available empirical data that could help assess the vaccination campaign's success beyond vaccination coverage. Despite the logical association with adverse events in newborns, an in-depth analysis of clinical and laboratory data from newborns was thought to constitute a distinct issue and to justify a separate report.

One assumption underlying the vaccination campaign was that a large contingent of women were susceptible to rubella, but no data were available on the susceptibility rate for childbearing-age women at the time of the campaign. This study analyzes the serological status of women vaccinated against rubella during the mass campaign, who were unaware of being pregnant or who became pregnant within 30 days after vaccination.

## **MATERIALS AND METHODS**

This was a cross-sectional study of women 15 to 29 years old residing in the State of Rio de Janeiro, Brazil, vaccinated with combined MR vaccine during the campaign lasting from 5 November 2001 to 8 March 2002. The main inclusion criterion for the present analysis was pregnancy at the time of vaccination or within 30 days after vaccination. Women who had contact with rubella cases or who received vaccines other than MR were excluded. A small number (29) of pregnant women vaccinated after 8 March 2002 according to the same protocol as in the main vaccination campaign was included in the study.

Women included in the present study were notified and followed according to the Protocol for Health Care and Follow-Up of Newborn Children of Mothers Inadvertently Vaccinated Against Rubella (16, 17) issued by the Brazilian Ministry of Health (briefly described below). The protocol was implemented in seven Brazilian states (Rio de Janeiro, São Paulo, Pernambuco, Minas Gerais, Goiás, Bahia, and Rio Grande do Sul) after the national immunization campaign against rubella in 2001 and 2002. In the State of Rio de Janeiro, individual notification of pregnant women who had been vaccinated was sent to the advisory group on vaccine-preventable diseases at the Rio de Janeiro State Health Secretariat, following data collection by the various Municipal Health Secretariats in the state. Together with notification, a special form was completed and blood samples were drawn for serological investigation of rubella within the first 30 days after vaccination. Pregnant women first tested up to 15 days after vaccination and who tested negative for rubella IgM and IgG were retested later to detect seroconversion. Susceptible women discovered to be pregnant at the time of vaccination were followed up to obtain data on the outcome of pregnancy. Newborns

whose mothers were susceptible were also tested serologically and were followed up according to the protocol mentioned above (16-18).

Data from the notification forms were keyed in with Epi-Info version 6.04d software (19). The main study variables were the pregnant woman's age, city of residence, date of vaccination, date of serological testing, last menstrual period, gestational age at date of vaccination, and rubella IgM and IgG results. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Brazilian National School of Public Health, Fundação Oswaldo Cruz (Report no. 22/05).

### **Laboratory tests**

For serological diagnosis, enzyme immunoassays for anti-rubella IgM and IgG were performed at the Virology Reference Laboratory, Fundação Oswaldo Cruz, with the commercial Enzygnost® anti-rubella virus/IgM and anti-rubella virus IgG kits (Dade Behring, Marburg, Germany).

A total of 2 665 pregnant women (0.2% of the 15-to-29-year-old population of vaccinated women) were reported. The study forms designed by the Ministry of Health for inadvertent vaccination were available for 2 292 women (86.0%). Susceptible pregnant women with a positive IgM result were followed during pregnancy, and their newborn babies were evaluated for clinical and laboratory findings. The mothers were advised to bring their newborns for follow-up appointments every 3 months.

In a significant number of pregnant women (1 576), blood for serological tests was collected more than 30 days after the date of vaccination for reasons apparently unrelated to the study objectives. In this subgroup, negative IgM and positive IgG results were not considered a reliable indicator of the pregnant woman's immune status at the time of vaccination (16, 17). In the state of Rio de Janeiro, the recommendation was to monitor these pregnant women and their newborns with the same approach as for susceptible women (17).

Gestational age was calculated on the basis of reported last menstrual period or ultrasound findings. Estimates of gestational age at the time of vaccination were obtained with the formula: date of vaccination - date of last menstrual period + 7 days, based on Nägele's rule for calculating probable date of delivery, according to Araujo et al. (20).

Pregnant women were classified as immune if their sera were negative for IgM and positive for IgG and they were tested serologically within 30 days after vaccination. They were classified as susceptible if they were IgM-positive for rubella after vaccination, regardless of the interval between vaccination and testing. For purposes of assessing immune status before vaccination, women were classified as indeterminate if the interval between vaccination and serological testing was greater than 30 days and the serum sample was IgM-negative and IgG-positive.

### **Data analysis**

The proportion of women with susceptible, immune, and indeterminate findings was estimated for subgroups according to the woman's age, gestational age, and city of residence. Time between vaccination and serological testing was stratified by intervals of 0-30, 31-60, 61-90 and >90 days. For susceptible pregnant women, the first 30-day interval was further divided into 0-15 and 16-30 day intervals to estimate the proportion of IgM-negative/IgG-negative, IgM-positive/IgG-negative, and IgM-positive/IgG-positive subjects. To assess the immunization campaign's potential impact, the proportion of susceptible women in the entire population of pregnant women in the State of Rio de Janeiro was assumed to be the same as that observed in this study. This proportion was applied to the number of births reported in the State of Rio de Janeiro in 2002 (18), which was the best available approximation for total pregnancies in that year. This provided a rough estimate of the number of vulnerable pregnancies in which CRS was averted by the vaccination campaign.

The significance of the differences in proportions was assessed with the chi-squared test, with a .05 level of significance. Data were managed and analyzed with Epi-Info version 6.04d (19), Microsoft Excel 97 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, US) and the Statistical Package for Social Sciences version 9 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US)

### **RESULTS**

Data on 2 292 pregnant women were available for analysis. A total of 288 pregnant women (12.6%) were susceptible to rubella (IgM-positive), 316 (13.8%) were immune (IgM-negative, IgG-positive) when tested within 30 days after vaccination, and



1 576 (68.8%) were IgM-negative and IgG-positive in serological tests done more than 30 days after vaccination. For the latter, the results did not allow us to classify the woman's immune status at vaccination, so the proportion of immune women was probably underestimated. Twenty-three women failed to seroconvert following vaccination, 16 of them in the 15-to-29-year age group. Data from 8 women (0.3%) were disregarded since they were not eligible, and 104 women (4.5%) were lost to follow-up.

Women tested within 30 days after vaccination showed the highest proportion of IgM positivity (16.1%), but the lowest proportion of IgG positivity (55.6% of 63 IgM-positive women) when we compared intervals between vaccination and serological testing (Table 1). Longer intervals between vaccination and serological testing were associated with lower proportions of IgM positivity (Table 1). Nearly all IgM positive pregnant women were also positive for IgG when the interval between vaccination and serological testing was 31-90 days, in contrast to pregnant women tested within 30 days postvaccination ( $P = 0.000019$ ) (Table 1).

**TABLE 1. Rubella seropositivity in pregnant women inadvertently vaccinated against rubella and measles, according to interval between vaccination and serological testing. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002**

Interval between vaccination and testing (days)	Total	IgM-positive		IgG-positive/ IgM-positive	
		No.	% <sup>a</sup>	No.	% <sup>b</sup>
<30	392	63	16.1	35	55.6
31–60	557	86	15.4	83	96.5
61–90	444	63	14.2	60	95.2
>90	783	60	7.7	57	95.0
Unknown	116	16	13.8	13	81.3
Total	2 292	288	12.6	248	86.1

<sup>a</sup> Proportion of IgM-positive women among all women;  $\chi^2 = 26.88$ ;  $P = 0.000006$ .

<sup>b</sup> Proportion of IgG-positive women among IgM-positive women;  $\chi^2 = 24.62$ ;  $P = 0.000019$ .

Data for 116 women for whom the interval between vaccination and testing was unknown were excluded.

Of 21 susceptible women tested within 15 days after vaccination, only one was both IgM and IgG positive. Sixteen of the 20 nonreactive women were retested, with seroconversion (positivity for IgM and IgG) in nine (56.2%) between days 16 and 30, and in seven (43.8%) between days 31 and 50 after vaccination.

The age distribution of pregnant women inadvertently vaccinated was 30.1% (691/2292) in the 15-to-19-year group, 36% (824/2292) in the 20-to-24-year group, and

25.1% (575/2292) in the 25-to-29-year group. The distribution was similar for IgM-positive (susceptible) pregnant women: 29.5% (85/288) were 15 to 19 years old, 42.4% (122/288) were 20 to 24 years old, and 19.8% (57/288) were 25 to 29 years old. Among susceptible pregnant women, 4.2% (12/288) were >30 years old, 0.3% (1/288) were <15 years old, and age was unknown for 3.8% (11/288).

Considering only the age groups targeted by the immunization campaign, the highest proportion of susceptible pregnant women was in the 20-to-24-year group ( $P = 0.038$ ) (Table 2). The proportion of immune pregnant women increased slightly with age ( $P = 0.332$ , linear trend). In the small subgroup of pregnant women >30 years of age who were vaccinated despite being ineligible, 16.7% (12/72) were susceptible. A substantial proportion of women were not tested in time, thus reducing the number of women who met the serological diagnostic criteria. The proportion of women with indeterminate serological results was similar across age groups (61%-75%, Table 2), with no statistically significant differences ( $P = 0.242$ ). Gestational age at vaccination was known in 1 185 (51.7%) of the total sample, and in 57.9% (167) of the susceptible women. In this group, mean gestational age was 4.4 weeks (standard deviation = 4.85) and the median was 3 weeks. Gestational age was 5 weeks or less (highest risk of fetal infection) in 75% of the susceptible women (Figure 1).

**TABLE 2. Distribution of pregnant women according to serological status for rubella and age group. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002**

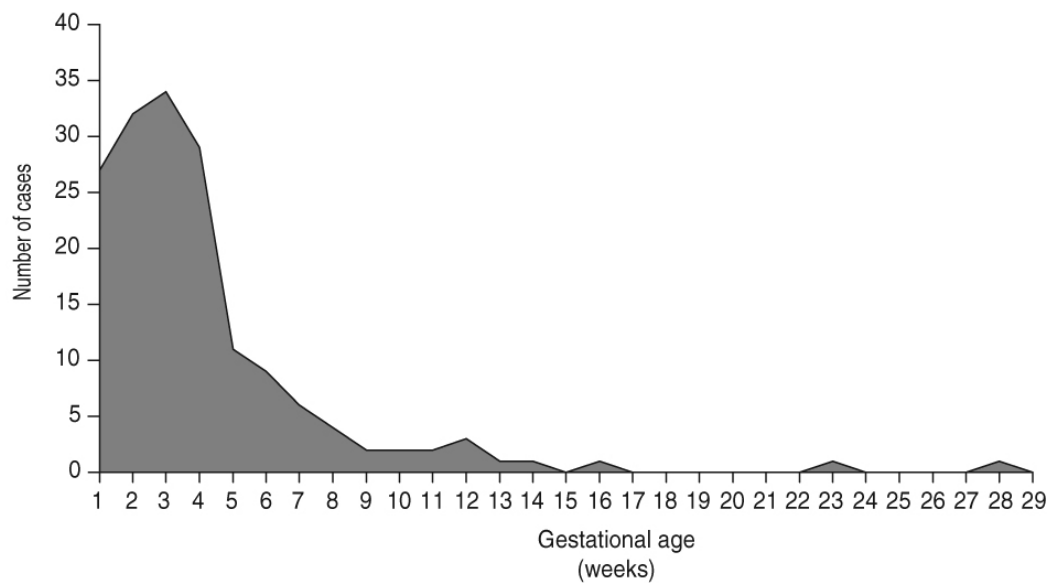
Age group (years)	Total	Susceptible <sup>a</sup>	%	Immune	%	Indeterminate <sup>b</sup>	%
<15	4	1	25.0	0	0	3	75.0
15–19	691	85	12.3	96	13.9	484	70.0
20–24	824	122	14.8	111	13.5	557	67.6
25–29	575	57	9.9	90	15.7	408	71.0
≥30	72	12	16.7	12	16.7	47	65.3
Unknown	126	11	9.0	7	5.6	77	61.1
Total	2 292	288	12.6	316	13.8	1 576	68.8

**Note:** Data for four women for whom age was <15 years and for 126 women for whom age was unknown were excluded.

<sup>a</sup>  $\chi^2 = 8.40$ ;  $P = 0.03844$ .

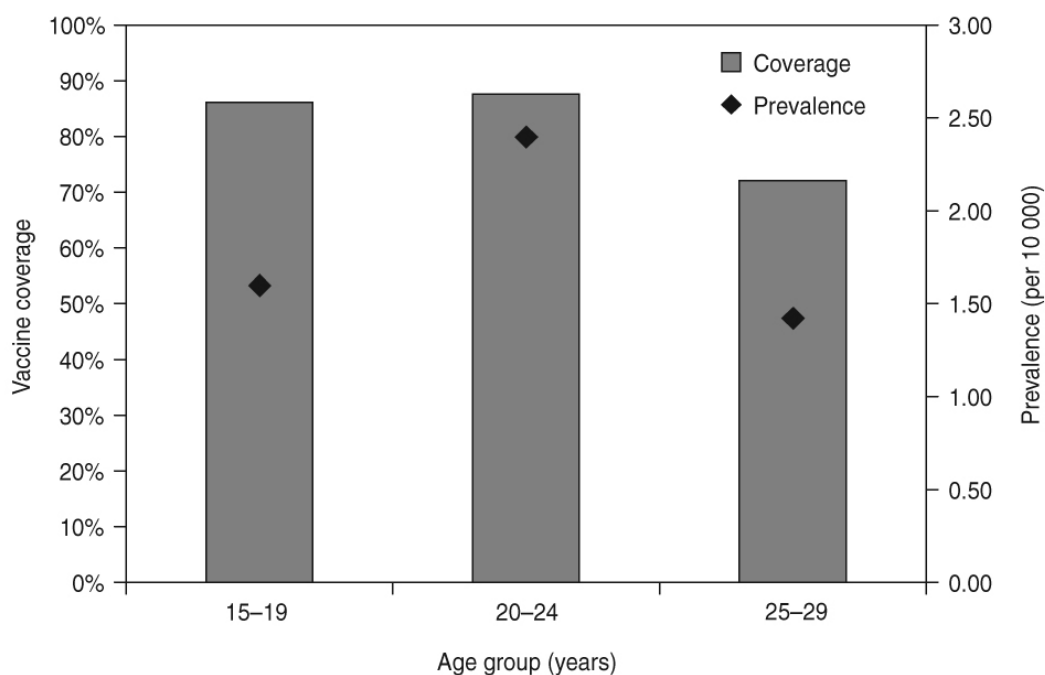
<sup>b</sup> Women tested serologically more than 30 days after vaccination.

**FIGURE 1.** Distribution of susceptible pregnant women at the time of vaccination according to gestational age. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002



The prevalence of infection by rubella vaccine during pregnancy, derived from the proportion of vaccinated IgM-positive pregnant women, provided an estimate of the potential occurrence of cases of CRS if the vaccination campaign had not taken place. The 20-to-24-year age group had the highest rate of susceptibility to rubella in childbearing-age women (diamonds in Figure 2). In 2002, there were 169 401 live births in the state of Rio de Janeiro in women 15 to 29 years of age (18). Assuming that 12.6% were susceptible to rubella before the immunization campaign and that 82.2% were vaccinated, approximately 17 500 pregnancies that would have been vulnerable to CRS were protected in 2002.

**FIGURE 2. Vaccination coverage against rubella and measles, and prevalence (per 10 000 inhabitants) of rubella vaccine infection in pregnant women by age group. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001–2002**



The proportion of susceptible women varied widely across regions in the state of Rio de Janeiro (8.7%-19.6%;  $P = 0.1796$ ), as did the campaign's coverage (77%-104%). In Greater Metropolitan Rio de Janeiro, with more than 60% of the state's population, 12.9% of the women in the target age group were susceptible, and the campaign coverage was 78.8%. The northwestern region of the state, with a proportionately large non-urban population, had a high proportion of susceptible women (10/51) and relatively low vaccination coverage (81%), providing a scenario that could allow viral circulation.

Of the 288 susceptible women who were followed up, the outcome of pregnancy was known for 216 (75.0%): there were 10 spontaneous abortions (4.6%), 2 stillbirths (1.0%), and 204 live births (94.4 %). Of a total of 1 580 newborns followed up, 9 (0.6%) tested positive for rubella-specific IgM in the first serum sample. Of these 9 children, 5 were born to susceptible women. In one child the wild rubella virus was identified through genotypical characterization, and the child's clinical condition was compatible with CRS. The 4 IgM-positive newborns of susceptible mothers had no clinical abnormality at 1-year follow-up. The rate of congenital infection by the rubella vaccine virus was 2.0% (4/204). The other 4 IgM-positive children were born to women with indeterminate serological results ( $n = 2$ ) or in whom no serum was available for

testing (n = 2). These 4 newborns probably represented congenital infections, so that the resulting rate of CRS was 3.9% (95% CI: 1.7%-7.6%).

Of the few reported miscarriages (n = 52), those that provided material (embryonic remains, placenta) for histopathological examination showed no evidence of vaccine virus infection.

## **DISCUSSION**

The mass immunization campaign against rubella targeted at childbearing-age women in the state of Rio de Janeiro posed several logistic challenges, and was further complicated by the difficulty of avoiding vaccinating pregnant women. The benefits to be obtained from immunizing 29 million women in Brazil were presumed on the basis of scarce surveillance data, and the present assessment of the campaign is limited to an analysis of vaccine coverage. Albeit limited, these data provide the few pieces of empirical evidence that mass immunization was justified.

Follow-up data indicated that the state of Rio de Janeiro had a significant contingent of childbearing-age women susceptible to rubella during early pregnancy, the period of greatest risk for CRS. The susceptible women belonged to the cohort not previously targeted by immunization measures against rubella, which began in Rio de Janeiro in 1996. Because of the reduction in viral circulation, this cohort had not been exposed to natural infection (24). The proportion of susceptible study participants represents a crude but reasonable estimate of susceptibility in childbearing-age women. It is also possible that the proportion of susceptible individuals in the male population of the same age group is similar to that in women before the campaign, and that this may keep the virus circulating since men were not vaccinated. The proportion of IgM-positive women was similar to that found in blood donors in the city of Rio de Janeiro in 2000 (25), and corroborated the assumption that there was a contingent of rubella-susceptible women that would justify vaccination of all women in that age group. If one considers that mass vaccination protected only 12.6% of the women 15 to 29 years of age, this implies that it was necessary to vaccinate 8 childbearing-age women (1/0.126) to immunize (se-roconvert) one susceptible woman. For each pregnancy that may have been protected from rubella in the state of Rio de Janeiro in 2002, 82 women (1 754 071 vaccinees and 21 398 susceptible newborns in 2002) had to be immunized. This

simplified estimate gives a rough idea of the effort per individual benefit expected from the vaccination campaign.

Overall vaccination coverage (82.2%) in the state of Rio de Janeiro (9) and the proportion of susceptible pregnant women (12.6%) for the entire state may hide disparities across regions. Women who remain susceptible after the campaign may be concentrated in local communities, as suggested by the proportion of susceptible women in the northwestern and southern-coastal regions of the State. These data may indicate the need for follow-up vaccination activities in order to achieve and maintain high, homogeneous coverage, or the need to switch immunization strategies.

The laboratory diagnostic procedures and criteria for serological classification of pregnant women were the same throughout the 4-month campaign. Our analysis assumed that classification errors arising from the diagnostic methods were negligible and that the proportion of false positives and false negatives would not substantially affect the results. This is a reasonable assumption, because the serological methods were highly sensitive and specific (21), and the results of early serological testing done within 15 days after vaccination were verified by later retesting. In the subgroup of women who were IgM-negative and IgG-positive more than 30 days after vaccination, immune status was classified as indeterminate. These pregnant women might have had detectable IgG levels prior to vaccination, indicating immunity, but this would have required laboratory confirmation in some cases with rubella avidity assays (22, 23). They might also have been susceptible without detectable IgM. However, not having done such tests did not affect follow-up of the pregnant women. Such testing was intended to gather clinical data for both treatment and research purposes. It is possible that unrecognized selective factors characterizing the subgroup who had serological testing within 30 days of vaccination may be related to rubella susceptibility, but the similarity in age distribution between pregnant women tested before and after the 30-day period suggests that the two groups did not differ substantially (Table 2).

Some limitations of this study should be acknowledged. Estimates of rubella susceptibility in women 15 to 29 years old were based on a sample of inadvertently vaccinated pregnant women comprising 0.2% of the total population of vaccinated childbearing-age women. Thus they did not constitute a probabilistic sample of pregnant women, who were strongly advised during the campaign to avoid vaccination. In addition, loss to follow-up may have added uncertainty to the estimates, because the

protocol for obtaining information about pregnant women was not conceived for research purposes and may not have optimized follow-up. However, there appears to be no plausible association between returning late for serological testing (>30 days after vaccination) and susceptibility to rubella. Therefore, the proportion of susceptible women in the subgroup tested within 30 days of vaccination is likely to be similar to the proportion among those classified as indeterminate because of the interval between vaccination and serological testing. Several other studies (13, 15, 26-28) involving the inadvertent immunization of pregnant women against rubella reported similarly high proportions (>65%) of women with unknown immune status. This is not surprising, since inadvertent vaccination is more likely to occur in early stages of pregnancy, and it might take more than 30 days for women to confirm their pregnancy and to return to the health care unit for follow-up.

Pregnancy and inadvertent vaccination did not appear to be selection factors for rubella susceptibility, since the vaccination campaign targeted women regardless of history of disease or vaccination. In addition, the widespread efforts to identify and follow women exposed to the rubella vaccine during pregnancy, and the campaign's coverage against measles and rubella in the state of Rio de Janeiro, both support the hypothesis that women vaccinated during pregnancy were represented in the study sample. The survey's target population included women predominantly vaccinated in early pregnancy, who are of particular interest for investigating the potential teratogenicity of the rubella vaccine virus.

Although the strategy of vaccinating adult women was justified by epidemiological surveillance data, the contingent of susceptible women was unknown, as was the safety of vaccinating pregnant women, which was impossible to avoid completely. Follow-up of vaccinated pregnant women was an ethical requirement that added to the immunization program's cost. The data generated by this follow-up confirmed the absence of CRS cases associated with the rubella vaccine, although laboratory evidence of rubella vaccine infection in newborns was detected (see the Results section). Therefore, withdrawing the restrictions against vaccinating pregnant women was not warranted. Follow-up data on the susceptibility to rubella among pregnant women also provided information on the proportion of susceptible women in the entire age group. Considering the vaccination campaign's coverage and the maintenance of high MMR vaccination coverage in 12-month-old children with an additional dose at age 4 to 6 years as required by current policies, immunization of

childbearing-age women may no longer be needed. Instead, routine vaccination of susceptible women in the early postpartum period should be emphasized. As in a previous study (15), we found susceptible women who had had previous pregnancies (6.6%), indicating that opportunities for postpartum vaccination had been missed. In addition, containment immunization with MMR or MR vaccine in response to suspected cases of exanthematous diseases is a surveillance strategy which allows appropriate control and may avoid the need for immunization campaigns in adolescent and young adult men, as implemented in some countries (5).

If it had not been for the inadvertent vaccination of so many pregnant women, we would not have learned the extent of rubella susceptibility among childbearing-age women or the immunization campaign's potential impact. An alternative for analyzing the impact of vaccinating childbearing-age women would be serological studies using either blood donor plasma or stored serum from clinical tests, especially from women in antenatal care clinics, which would provide information about rubella immunity in population subgroups. Available secondary data should be gathered, and primary data should be generated for the specific purpose of supplying information to support decisions for immunization programs. It is hoped that our analysis will provide support for the Program on Rubella and CRS Control in Brazil, and for similar programs elsewhere, by showing how "incidental" data can be used to assess the impact of immunization measures and thus inform decisions concerning future activities such as immunization of adult males.

## References

1. World Health Organization. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Geneva: WHO; 2000.
2. Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine*. 2001;19:3311–9.
3. Brazil, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas—sarampo, rubéola e síndrome da rubéola congênita (SRC). 3a ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2003.



4. Lanzieri TM, Segatto TC, Siqueira MM, Oliveira Santos EC, Jin L, Prevots R. The burden of congenital rubella syndrome after a community-wide rubella outbreak, Rio Branco, Acre, Brazil, 2000–2001. *Ped Infect Dis J.* 2003;22:323–9.
5. Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, Quadros CA. New horizons in the control of rubella in prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis.* 2003; 187 (Suppl 1): S146–57.
6. Reef SE, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s. On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA.* 2002;287(4): 464–72.
7. Sam G. The epidemiology of rubella and congenital rubella in Australia. Meeting on preventing
8. Brazil, Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). 1998–
9. Brazil, SI-API-PNI / Assessoria de Doenças Imunopreveníveis / CVE / SES-RJ-DATASUS. Available from: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Accessed 15 April 2003.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR.* 2001;50(49):1117–8.
11. Organização Mundial da Saúde. Estratégias e segurança da vacinação contra rubéola—informe final, Caracas: OMS; 2001.
12. Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. Pp. 409–40.
13. Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and non-vaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis.* 1985; 7 (Suppl 1): S103–7.
14. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A.* 2004;130(1): 52–4.
15. Bart SW, Stetler HC, Preblud SR, Williams NM, Orenstein WA, Bart KJ, et al. Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Rev Infect Dis.* 1985; 7(Suppl 1): S95–102.
16. Brazil, Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Protocolo de atendimento e acompanhamento de recém-nascidos de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola. Rio de Janeiro; 2002.

17. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações de Nascidos Vivos. Available from: <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sinasc.htm>. Accessed 2 September 2005.
18. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Burton AH, Brendel KA, Smith DC, et al. Epi Info, Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
19. . Araujo JO, Maretti M. Repercussões da gravidez sobre o organismo. Anamnese e exame físico. In: Rezende J, ed. Obstetrícia. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. Pp. 170–82.
20. Chantler J, Wolinsky JS, Tingle A. Rubella virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology, vol 1. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. Pp. 963–90.
21. Best JM, O’Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause M. Interpretation of rubella serology in pregnancy—pitfalls and problems. *BMJ*. 2002; 325:147–8.
22. Hedman K, Rousseau A. Measurements of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella. *J Med Virol*. 1989;27: 288–92.
23. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LAB, Nogueira RM, Spinetti CCJ, Cubel Garcia, RCN, et al. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. *Epidemiol Infect*. 2001;127:509–16.
24. Castro-Silva R, Siqueira MM, Oliveira SA, Amorim L, Ferreira DA, Cruz A, et al. Serological surveillance of rubella virus in Rio de Janeiro City. XI Meeting of Virology and III Mercosul Meeting of Virology, São Lourenço, 2000. *Virus Rev Res*. 2000;5:139.
25. Preblud SR, Stetler HC, Frank Jr JA, Greaves WL, Hinman AR, Herrmann KL. Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA*. 1981; 246(13):1413–7.
26. Ebbin AJ, Wilson MG, Chandor SB, Wehrle PF. Inadvertent rubella immunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117(4): 505–12.

## Footnotes

1. Secretaria de Estado de Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica, Assessoria de Doenças Imunopreveníveis, Vigilância das Doenças Exantemáticas, Rio de Janeiro, Brazil.

2. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. Send correspondence and reprint requests to: Luiz A. B. Camacho, Escola Nacional de Saúde Pública, R. Leopoldo Bulhões, 1480, sala 820, Manguinhos, 21041-210, Rio de (55) 21 22706772.
3. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Virologia, Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.
4. Secretaria de Estado de Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica, Assessoria de Doenças Imunopreveníveis, Vigilância das Doenças Exantemáticas, Rio de Janeiro, Brazil
5. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Virologia, Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Viewed: 1147 times

© Copyright 2006 [PAHO Journal/Revista](#) A peer-reviewed journal published by the Pan American Health Organization , All Rights Reserved

[Contac us/ Contáctenos](#) | A Journal by the Pan American Health Organization -  
Regional office of the World Health Organization

### **ARTIGO 3: RESULTADOS DA GRAVIDEZ E ACOMPANHAMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS DAS MULHERES VACINADAS NA CAMPANHA CONTRA RUBÉOLA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2001-2002.**

#### **1. Introdução**

A relevância da rubéola como problema de saúde pública está relacionada ao risco de dano fetal, principalmente quando a infecção materna ocorre no 1º trimestre da gravidez, podendo acarretar desde perdas fetais e natimortalidade, até recém-nascidos com amplo espectro de malformações congênitas, sendo esta entidade clínica conhecida como Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) <sup>1-7</sup>.

Estudo prospectivo de gestantes infectadas pelo vírus da rubéola evidenciou que 81% dos fetos (13/16) estavam infectados quando a doença materna ocorreu no primeiro trimestre da gravidez, porém a taxa de infecção fetal reduziu à metade (39%; 70/178) quando a exposição ao vírus ocorreu no segundo trimestre da gravidez <sup>8</sup>. Os defeitos congênitos resultantes da embriopatia são quase exclusivamente devidos à infecção materna no primeiro trimestre da gestação; no entanto, sabe-se que a infecção fetal pode ocorrer após infecção materna em qualquer idade gestacional <sup>2, 3, 6 - 10</sup>. Apenas a surdez tem sido observada como sinal de SRC quando a infecção materna ocorre entre a 16ª-20ª semanas de gestação <sup>3</sup>. O risco de abortamento espontâneo é 50% maior quando a exposição ao vírus da rubéola se dá no primeiro trimestre da gravidez <sup>4, 8</sup>.

Outra manifestação da SRC descrita, porém pouco estudada, tem sido a ocorrência de recém-nascidos de baixo peso. Na literatura existem alguns relatos de estudos de crianças com SRC que apresentaram baixo peso ao nascer <sup>7, 8, 11, 12</sup>. Em estudo realizado nos EUA, a curva de peso ao nascer destas crianças foi mais baixa do que a da população geral de recém-nascidos <sup>7-9</sup>. O retardo no crescimento fetal deve-se, provavelmente, à redução ou diminuição da divisão celular nas células infectadas, ao dano placentário e insuficiência vascular <sup>3, 4, 5, 13</sup>.

Apesar da teratogenicidade do vírus da rubéola ser reconhecida, o mecanismo pelo qual isso se processa não está completamente esclarecido. A replicação viral pode levar à anormalidades mitocondriais, alterações e desorganização na estrutura celular. A capacidade do vírus da rubéola causar a morte celular por apoptose varia consideravelmente com o tipo de célula e parece estar associado com células que causam efeito citopático durante a infecção <sup>13</sup>.

Estimativas de 11.250 mortes fetais, 2.100 mortes neonatais e 20.000 recém-nascidos apresentando defeitos congênitos relacionados à infecção materna foi feita após a ocorrência de grandes epidemias no período de 1962-1965 na Europa e EUA <sup>2, 6, 14</sup>. Nos programas de imunização, o alcance de altas coberturas vacinais contra a rubéola nas crianças de 1 a 4 anos e nas mulheres em idade fértil, têm demonstrado que a imunização é a melhor estratégia de prevenção da SRC <sup>4, 15</sup>. A partir de 1979, na maioria dos países do mundo, passou-se a utilizar a vacina diplóide humana, cepa RA27/3, em sua forma monovalente ou combinada com o componente sarampo e caxumba, pois esta cepa mostrou eficácia em torno de 95% e menor frequência de eventos adversos <sup>2, 3, 16</sup>.

Desde 1999, com o objetivo de acelerar o controle da rubéola e prevenção da SRC como parte do Programa Ampliado de Imunizações para as Américas, vários países desencadearam campanhas de vacinação em massa para a população feminina de 12-39 anos ou para ambos os sexos de 5-39 anos, sendo esta estratégia considerada a mais eficiente para a interrupção da transmissão do vírus da rubéola <sup>15, 17</sup>.

Os dados de vigilância epidemiológica do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 1997 a 2001, mostraram uma mudança na incidência da rubéola por faixa etária, acometendo principalmente os adultos jovens entre 15 a 29 anos de idade <sup>18, 19</sup>, com conseqüente aumento do risco de SRC. Este deslocamento da incidência na faixa etária observado no Brasil, à semelhança do que ocorreu em países europeus e nos EUA antes da década de 90 <sup>1, 20</sup>, aliado ao aparecimento de surtos em vários estados com alta incidência de SRC no período 2000-2001 (2.0 e 2.3 / 100.000 crianças menores de 1 ano, respectivamente) <sup>21</sup>, foram determinantes para a realização da campanha de vacinação em mulheres de idade fértil ao final de 2001 <sup>18</sup>.

Existem evidências científicas de que a vacina contra rubéola de vírus vivo atenuado não causa danos ao feto, não havendo indicação para interrupção da gravidez na ocorrência de vacinação inadvertida em gestantes <sup>2, 3, 22 - 29, 31</sup>. A partir dos registros das gestantes suscetíveis vacinadas inadvertidamente e do seguimento dos recém-nascidos, vários estudos foram realizados não sendo observado nenhum caso de SRC, embora tenham sido descritos casos de infecção congênita. Considerando-se o número limitado de observações acumuladas em gestantes vacinadas, é possível *estimar-se* um risco teórico de SRC pelo vírus vacinal. Este risco foi estimado com base na evidência científica na literatura internacional <sup>24 - 28, 32 - 34</sup> e varia segundo o tamanho da amostra,

a população de estudo e o tipo de cepa vacinal utilizada. Por outro lado, os países que realizaram vacinação contra rubéola nas mulheres em idade fértil, têm recomendado que as mulheres não estejam grávidas e evitem engravidar no período de 30 dias após a vacinação<sup>30, 31</sup>; em caso de vacinação inadvertida em gestantes, procede-se o acompanhamento das suscetíveis e seus recém-nascidos para avaliar não só a frequência de defeitos congênitos como também, indiretamente, a segurança da vacina<sup>2, 3, 24-28</sup>.

Considerando que os trabalhos publicados sobre o tema apresentam análises de número relativamente pequeno de gestantes expostas, e que os casos de infecção congênita não tem sido acompanhados por tempo suficiente para detectar alterações neurosensoriais mais sutis, a recomendação de não vacinar gestantes, mesmo em situações de surto, tem sido mantida pelas diversas instituições que tratam da questão.

Quando da realização da campanha no Brasil em 2001, através de um documento técnico elaborado pelo MS, discutido e amplamente divulgado entre profissionais de saúde e de educação, associações médicas e sociedade civil, orientou-se não vacinar mulheres grávidas e recomendar que não engravidassem no período de trinta dias após a vacinação<sup>18, 35, 36</sup>. Não obstante, algumas foram inadvertidamente vacinadas e o MS desenvolveu um protocolo para o seu acompanhamento<sup>35</sup> visando o seguimento daquelas que eram suscetíveis e monitorando os desfechos de suas gestações, segundo o protocolo dos recém-nascidos<sup>36</sup>.

O presente estudo apresenta o desfecho das gestações das mulheres expostas ao vírus vacinal da rubéola na campanha de vacinação com dupla viral realizada no Estado do Rio de Janeiro, no período de 05/11/2001 a 08/03/2002. O estudo teve por objetivo principal estimar o risco de SRC e o de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola; os objetivos secundários foram avaliar os resultados de sorologia específica para rubéola nos recém-nascidos segundo situação sorológica materna, avaliar os resultados de isolamento viral em secreção de nasofaringe dos recém-nascidos que apresentaram IgM positiva para rubéola, comparar a ocorrência de abortos, prematuridade e baixo peso ao nascer em recém-nascidos de mulheres expostas ao vírus da vacina contra rubéola, avaliar as alterações histopatológicas em produtos de abortos e natimortos e avaliar a situação sorológica para sarampo nos recém-nascidos de baixo peso e suas respectivas mães.

## 2. Sujeitos e Métodos

### 2.1. Delineamento geral do estudo

Trata-se de estudo prospectivo não controlado dos produtos da concepção das gestantes vacinadas inadvertidamente na campanha com dupla viral no Estado do Rio de Janeiro, parte integrante do acompanhamento realizado em sete estados brasileiros (RS,SP,RJ,MG,BA,GO,PE) após a campanha de vacinação contra rubéola em mulheres de idade fértil onde foram seguidos os mesmos critérios de definição de gestante suscetível, imune e indeterminada, de condutas para o seguimento dos recém-nascidos e de padronização de métodos diagnósticos laboratoriais. O acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola foi delineado antes da realização da campanha de vacinação através dos protocolos do MS<sup>35, 36</sup> e da SES-RJ<sup>40</sup>. Foi programado para atender o imperativo ético decorrente do potencial de exposição a risco cujo conhecimento é incompleto. Desde a notificação das gestantes vacinadas inadvertidamente (anexo 1) foi feito o acompanhamento durante todo o pré-natal das que apresentaram-se suscetíveis na avaliação imunológica pelo diagnóstico laboratorial (anexo 2) para que, no momento do parto, fosse garantida a realização de sorologia específica para rubéola nos recém-nascidos bem como o seu seguimento até completarem o primeiro ano de vida. No Estado do Rio de Janeiro, recomendou-se também o seguimento dos filhos de GVI com situação sorológica indeterminada (IgM negativo/IgG positivo em coleta de sangue após 30 dias de vacinação), de acordo com os passos descritos nas Figuras 1 e 2. Os recém-nascidos que apresentaram IgM positiva para rubéola ao nascer tiveram seguimento clínico e laboratorial até completarem 1 ano. Os demais (sem detecção de IgM) só o foram caso houvesse alguma malformação suspeita de SRC para acompanhamento dos níveis de títulos de IgG.

Considerando que a vacina contra rubéola aplicada na campanha era combinada com o componente sarampo (vacina dupla viral), e que a literatura científica relacionada a possíveis eventos adversos da vacina contra o sarampo na gestação ainda é escassa e, sabendo-se que a infecção pelo vírus do sarampo na gravidez está associada à ocorrência de RN prematuros e de baixo peso<sup>37 - 39</sup>, realizou-se a investigação sorológica para o sarampo através da dosagem sérica de anticorpos IgM e IgG nos recém-nascidos de baixo peso e suas respectivas mães, para verificação do estado imunológico para sarampo.

## **2.2. População de estudo**

Recém-nascidos, natimortos e produtos de abortamento, de gestações com exposição à vacinação contra rubéola, notificadas à Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro / Centro de Vigilância Epidemiológica /Assessoria de Doenças Imunopreveníveis pelas Secretarias Municipais de Saúde, no período de novembro de 2001 a dezembro de 2002, através da ficha de notificação e investigação constante do Protocolo de Acompanhamento dos RN e produtos da concepção das GVI <sup>40</sup>.

## **2.3. Fonte de dados**

Criou-se um instrumento de coleta de dados (anexo3) para a notificação, investigação e acompanhamento dos nascidos vivos e notificação dos abortos e natimortos. Os dados deste questionário foram digitados no programa Epi-Info, versão 6.04d <sup>41</sup>.

As amostras de soro e *swab* de nasofaringe dos recém-nascidos foram encaminhadas pelas Secretarias Municipais de Saúde acompanhadas de formulário padronizado (anexo 4), para o Laboratório de Referência Nacional em Sarampo e Rubéola / IOC/FIOCRUZ. Os resultados de testes sorológicos e de isolamento viral em secreção nasofaríngea foram encaminhados à equipe de vigilância das doenças exantemáticas da ADIM/CVE/SES-RJ que os repassava às Secretarias Municipais de Saúde. A análise histopatológica da placenta e dos restos embrionários foi realizada no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Gaffrée–Guinle/UNIRIO, de acordo com a orientação da padronização de coleta deste serviço, sendo o resultado encaminhado em formulário próprio deste laboratório.

Os resultados do teste de otoemissão acústica dos recém-nascidos foram encaminhados em formulário (anexo 5) da Divisão de Audiologia do Instituto Nacional de Educação de Surdos (INES/MEC) e do Serviço de Fonoaudiologia do Hospital Jesus da SMS-RJ.



## 2.4. Procedimentos

As GVI identificadas como suscetíveis e as com sorologia indeterminada<sup>1</sup> foram comunicadas, através dos serviços de Vigilância Epidemiológica das Secretarias Municipais de Saúde, sobre sua situação sorológica e da necessidade de acompanhamento durante o pré-natal bem como de seus bebês a partir do nascimento. Desde a captação das GVI (através de visita domiciliar, aerogramas e telefonemas) bem como o seu acompanhamento, todos os procedimentos foram orientados pela equipe de Vigilância Epidemiológica das Doenças Exantemáticas/ADIM/SES-RJ SES-RJ às equipes de Vigilância Epidemiológica das SMS, sendo realizados treinamentos e oficinas em conjunto com o laboratório de referência, para o repasse de material técnico, orientação de preenchimento das fichas de coleta de dados e estabelecimento do fluxo de informações. Coube aos profissionais atuantes na vigilância epidemiológica das SMS o seguimento das GVI durante todo o pré-natal junto ao médico assistente da Ginecologia/Obstetrícia. O estudo foi realizado a partir do acompanhamento das gestantes suscetíveis para avaliação dos desfechos da gravidez (nascidos vivos, abortos e natimortos) sendo os recém-nascidos seguidos de acordo com o protocolo<sup>36, 37, 41</sup>. Os recém-nascidos filhos de GVI com sorologia indeterminada ou ignorada foram acompanhados até a definição de sua situação sorológica ao nascer<sup>40</sup>.

Os exames sorológicos dos recém-nascidos bem como o isolamento viral a partir do material de secreção nasofaríngea foram realizados no Laboratório de Referência Nacional para sarampo, rubéola e SRC do Instituto Oswaldo Cruz / FIOCRUZ, conforme procedimentos de coleta padronizados (anexo 6).

Quando da notificação de abortos ou natimortos, seguiu-se a recomendação feita para o envio de material para exame histopatológico no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/UNIRIO ( anexo 7).

Todos os recém-nascidos filhos de GVI suscetíveis foram encaminhados para os hospitais pediátricos de referência (Hospital Jesus/SMS-RJ e Hospital Universitário

---

<sup>1</sup> A gestante foi considerada *suscetível* à rubéola no momento da vacinação: a) quando apresentou IgM (+) com IgG (-) ou IgG (+) em coleta ocorrida até 30 dias ou mais da data da vacinação; b) quando apresentou IgM (-) com IgG (-) em coleta até 30 dias após a vacinação, devendo nesta situação, ser colhida uma segunda amostra após 15 dias.

A gestante foi considerada *indeterminada* quando apresentou IgM (-) com IgG (+) em coleta de soro após 30 dias da vacinação: devido a coleta tardia, não foi possível determinar o estado de imunidade da mulher no momento da vacinação, sendo orientado o acompanhamento da gestante e do recém-nascido pelo protocolo da SES-RJ<sup>40</sup>.

Pedro Ernesto/UERJ para consultas em ambulatórios de Pediatria geral e de especialidades (Neurologia, Oftalmologia, Cardiologia, Fonoaudiologia)<sup>40</sup> (anexo 8).

## **2.5. Critérios de inclusão e exclusão**

Eram elegíveis para acompanhamento todos os recém-nascidos de gestantes suscetíveis no momento da vacinação (figura 1)<sup>40</sup>. Os recém-nascidos de mães que tiveram sorologia indeterminada devido à coleta inoportuna, os de mães com sorologia ignorada durante o pré-natal e cuja notificação somente ocorreu no momento do parto, também foram considerados para acompanhamento<sup>40</sup>. Nesta situação, foi colhida amostra de sangue para sorologia da puérpera e do recém-nascido, conforme protocolo da SES-RJ (figura 2)<sup>40</sup>. Os recém-nascidos de gestantes comprovadamente imunes no momento da vacinação não foram acompanhados. As notificações de abortos e natimortos foram incluídas no estudo independente da situação sorológica materna<sup>40</sup>.

## **2.6. Variáveis de estudo**

As variáveis foram obtidas das fichas de avaliação e acompanhamento de recém-nascidos, natimortos e abortos (anexo 3) constantes do protocolo<sup>40</sup>, sendo as principais: nome do RN e da mãe, registro indexador da mãe no banco das GVI, município de residência, data de nascimento do RN, classificação sorológica da mãe no momento da vacinação (suscetível, imune, indeterminada), peso ao nascer, idade gestacional da GVI em semanas no momento da vacinação, idade gestacional do RN no momento do parto, presença de malformações compatíveis com SRC ao exame clínico, datas da coleta de sorologia para rubéola do recém-nascido (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> amostras) e resultados laboratoriais (EIE IgM/ IgG), idade do RN quando da realização da 1<sup>a</sup> sorologia (obtida pelo cálculo da data da 1<sup>a</sup> coleta – data do nascimento), intervalo em dias entre a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> sorologias do RN, títulos de anticorpos IgG na 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> amostras, data da coleta de amostra para isolamento viral (*swab* de nasofaringe), resultado de isolamento viral (PCR), ultrassonografia transfontanela, realização de exames específicos no RN para outras infecções congênitas (sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus), avaliação audiológica pelo teste de otoemissão acústica (OEA), avaliações pediátricas especializadas (neurológica, cardiológica, oftalmológica, otorrinolaringológica), intercorrências durante a gravidez (hipertensão arterial, tabagismo, diabetes) e referência a outras infecções durante o pré-natal.

Na ocorrência de abortamento e natimortalidade: classificação sorológica da mãe no momento da vacinação, idade gestacional, tipo de aborto (espontâneo ou terapêutico), presença de defeitos congênitos nos natimortos, resultado histopatológico de restos embrionários, tecido fetal e/ou da placenta.

## **2.7. Análise dos dados**

Análise do banco de dados dos recém-nascidos e das GVI utilizando o programa estatístico SPSS versão 13<sup>42</sup>: univariada, bivariada e multivariada. Cálculo do RR e o intervalo de 95% de confiança dos recém-nascidos expostos (filhos de mulheres suscetíveis no momento da vacinação) com os de mulheres imunes para peso e defeitos congênitos. Comparação dos dados clínicos (presença de malformação, peso ao nascer) e laboratoriais (presença de anticorpos específicos para rubéola IgM ao nascer) dos recém-nascidos das gestantes suscetíveis com os recém-nascidos de gestantes imunes e das que apresentaram sorologia indeterminada.

Os recém-nascidos que foram acompanhados foram avaliados em relação aos títulos de anticorpos da classe IgG, observando-se o intervalo médio (em dias) da queda de títulos desses anticorpos entre a data do nascimento e a 1ª sorologia e entre a 1ª- 2ª e 2ª-3ª amostras de soro quando realizadas.

## **3. Diagnóstico laboratorial no estudo de acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente (GVI) e produtos da concepção no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002**

O diagnóstico laboratorial das gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) e dos recém-nascidos do estudo seguiu o preconizado pelo Protocolo de Acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente contra Rubéola<sup>35, 36</sup>. Constituiu-se de dosagem sérica de anticorpos específicos anti-rubéola da classe IgM e IgG através do método de ensaio imunoenzimático (EIE), utilizando *kits* de marca comercial Dade Behring (Marburg, Alemanha), segundo as normas técnicas de utilização do fabricante. Este teste possui alta sensibilidade e especificidade<sup>43</sup>, detectando anticorpos presentes no soro de indivíduos em resposta tanto à infecção por vírus selvagem quanto por vírus vacinal.

No acompanhamento das GVI no Estado do Rio de Janeiro não foi possível a realização do teste de avidéz durante o desenvolvimento do estudo; posteriormente seu

uso foi possível em algumas amostras dessas gestantes (manuscrito em preparação) <sup>44</sup>.

A pesquisa para o vírus da rubéola foi realizada em amostras coletadas de secreção nasofaríngea (SNF) dos recém-nascidos que apresentaram positividade para IgM na sorologia específica. Os métodos utilizados foram: isolamento viral em culturas de células VERO e reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) <sup>45 - 47</sup>.

Os exames laboratoriais (sorologias e detecção viral) foram realizados no Laboratório Nacional de Referência em Sarampo/IOC /FIOCRUZ. O Laboratório Central Noel Nutels (LACNN)/SES-RJ também processou amostras de soro que foram posteriormente enviadas à FIOCRUZ para confirmação diagnóstica.

A investigação sorológica para o sarampo foi realizada através da dosagem sérica de anticorpos IgM e IgG específicos pelo método de ensaio imunoenzimático (EIE), utilizando *kits* de marca comercial Dade Behring (Marburg, Alemanha) para sarampo, segundo as normas técnicas de utilização do fabricante. Esta análise foi possível somente no soro dos recém-nascidos prematuros e de baixo peso ao nascer <sup>48</sup> e suas mães.

Placentas, restos embrionários e/ou tecido fetal de abortos e natimortos foram encaminhados para análise no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO) e posteriormente enviados para detecção viral no Laboratório de Vírus Respiratórios /IOC/ FIOCRUZ.

#### **4 .Resultados**

Foram conhecidos 1636 desfechos da gestação das mulheres vacinadas inadvertidamente: 1577 recém-nascidos (96,4 %), 52 abortos (3,2 %) e 7 natimortos (0,4 %). Do total de gestações com desfecho conhecido, 48,5% tinha situação sorológica indeterminada e 13,3% era de mulheres suscetíveis (Tabela 1). Um pequeno número de gestantes imunes cujo acompanhamento não estava no protocolo apresentou proporção de abortos muito acima do observado nas demais categorias de situação sorológica (Tabela 1). A maior taxa de natimortos foi observada nas mulheres suscetíveis, mas as diferenças entre as proporções não foram significativas (Tabela 1).

A informação sobre idade materna estava presente em 60,2% do total de produtos da concepção conhecidos. Excluindo-se as GVI com sorologia ignorada, a grande maioria das gestantes em todas as categorias de situação sorológica tinha entre

20 e 29 anos de idade (Tabela 2). A média e mediana de idade materna, considerando todas as GVI acompanhadas foi, respectivamente, de 22,15 e 22 anos; a média e mediana de idade das gestantes suscetíveis foi de 22 anos.

Em relação à idade gestacional (IG) no momento da vacinação, excluindo-se as GVI com situação sorológica ignorada, mais da metade das gestantes (65,1%) foram vacinadas até 12 semanas de gestação; 64,5% das gestantes suscetíveis estavam no período de maior risco de infecção fetal pois apresentavam IG de 0 a 5 semanas quando foram vacinadas (Tabela 3). A média de IG do total de gestantes foi de 1,23 semanas e para as GVI suscetíveis foi de 2,26 semanas.

Em relação ao diagnóstico laboratorial dos recém-nascidos das mulheres suscetíveis detectadas no acompanhamento das GVI no Estado do Rio de Janeiro (n=288)<sup>50</sup>, 71,2% (n=205) dos filhos das mulheres suscetíveis foram avaliados. Do total de 1577 amostras de soro de recém-nascidos encaminhadas ao laboratório de referência, 0,6% tinham IgM para rubéola (Tabela 4). A soropositividade para rubéola foi muito maior nos filhos de gestantes suscetíveis com soros reagentes para IgM (2,4%).

A maior proporção dos RN foram acompanhados na grande Região Metropolitana do Rio de Janeiro onde detectou-se a maior taxa de GVI suscetíveis (12,9%)<sup>50</sup>, com predominância dos municípios do Rio de Janeiro (27,9%) e Niterói (16,4%). Dos nove RN com detecção de IgM, quatro eram residentes na capital. Cinco eram de recém-nascidos de GVI suscetíveis, dois de GVI com sorologia indeterminada e dois de GVI com sorologia ignorada. As mães de oito dos nove recém-nascidos que apresentaram IgM positivo para rubéola estavam no período de maior risco de infecção fetal (0 a 5 semanas de gestação) quando foram vacinadas. Em um dos RN houve detecção de vírus selvagem em secreção nasofaríngea colhida no dia do nascimento, sendo esta criança prematura e apresentado ao nascer malformações compatíveis com SRC (púrpura, persistência de canal arterial, hepatoesplenomegalia e deficiência auditiva). A mãe havia sido vacinada na campanha de mulheres em idade fértil após ter ocorrido um surto de rubéola na comunidade em que residia (zona oeste do município do Rio de Janeiro), onde provavelmente foi infectada pelo vírus selvagem mas, por não ter apresentado exantema, não foi diagnosticada oportunamente e sim através da vigilância epidemiológica no acompanhamento das GVI. A análise molecular comprovou tratar-se do vírus selvagem (genótipo 1g) detectado no surto.

Excluindo-se o caso de SRC relatado anteriormente, a **taxa de infecção congênita** pelo vírus vacinal observada no Estado do Rio de Janeiro foi de 1,96 % (4

/204; IC 95%: 0,54% - 4,94%). Se considerarmos os outros 4 RN com sorologia positiva para IgM filhos de GVI com situação sorológica indeterminada (n=2) e ignorada (n=2) como produtos potencialmente expostos ao risco de infecção fetal devido à incerteza do estado imunológico materno, teríamos uma taxa de infecção congênita de 3,85% (8/208; IC 95%: 1,67% - 7,44%). Esta taxa não inclui no denominador as GVI cuja condição de suscetíveis não foi detectada em razão de coleta de sangue inoportuna (categoria indeterminada). No entanto, se levarmos em conta a taxa de GVI *suscetíveis* (12,6%) no Estado do Rio de Janeiro, <sup>49</sup> um contingente adicional de GVI possivelmente suscetíveis dentre as gestantes de categoria sorológica indeterminada (n=772) e ignorada (n=546) permitiria uma melhor aproximação para a estimativa da taxa de infecção congênita, já que quatro dos RN com IgM para rubéola eram daquelas categorias sorológicas. Supondo a mesma taxa de suscetíveis (12,6%) entre as 1318 GVI com sorologia indeterminada ou ignorada, temos um contingente estimado de 166 RN de gestantes possivelmente suscetíveis. Somados às 204 GVI suscetíveis, temos um total estimado de 370 mulheres suscetíveis e uma taxa “corrigida” de infecção de 2,16% (8/370; IC95%: 0,9% - 4,2%).

A taxa de infecção congênita (IgM+ para rubéola) nos RN com sorologia realizada nos primeiros 30 dias de vida (1%) foi semelhante àqueles em que a primeira sorologia foi realizada após o 30º dia do nascimento (tabela 5). Por outro lado, a IgG na 1ª sorologia do RN, realizada no 1º mês de vida, mostrou soropositividade em proporções substancialmente maiores comparadas às sorologias realizadas após 30 dias de vida (tabela 6). Os resultados de IgM segundo categorias de IgG na 1ª sorologia dos RN mostrou que todos os RN positivos para IgM eram também positivos para IgG e que os RNs com IgM negativo apresentavam positividade para IgG em 96,5 % (tabela 7).

A análise dos resultados de IgM e IgG na segunda sorologia dos recém-nascidos segundo o intervalo entre as coletas de amostras S1 e S2, evidenciou que das 206 amostras de soro testadas para IgM na 2ª sorologia, apenas uma persistiu reagente aos cinco meses de idade: uma criança filha de GVI com sorologia indeterminada que havia apresentado soropositividade para IgM na 1ª amostra. Quanto à reatogenicidade para IgG na 2ª amostra, observou-se que a proporção de soronegativos aumentou substancialmente com intervalos de *tempo maiores* [das 244 amostras testadas, 88,1 % (52/59) apresentaram IgG positivo quando o intervalo entre as duas sorologias era de até 90 dias, declinando para 14,8 % (4/27) quando o intervalo era de 151 a 210 dias].

Observa-se inversão dos percentuais entre IgG positivo e IgG negativo a partir deste intervalo de 5 a 7 meses entre as coletas de amostras de soro, com soronegatividade para IgG acima de 85 % (tabela 8; figura 3).

Em relação ao peso dos nascidos vivos e dos natimortos, a média foi de 3171g e a mediana de 3200g considerando-se os produtos da concepção de todas as gestantes acompanhadas e independente da sua situação sorológica. A proporção de RN de baixo peso (RNBP) foi de 8,1% para a categoria das mães suscetíveis, porém não foram observadas diferenças na proporção de RNBP (< 2500g) segundo a situação sorológica materna para rubéola ( $p=0,611$ ) (tabela 9).

Excluindo-se os RN com peso ignorado, observou-se no estudo que a taxa geral de RNBP (< 2500g) das gestantes vacinadas, independente da situação sorológica, foi de 8,1% (103/1270), inferior a obtida no Estado do Rio de Janeiro para o ano de 2002 (9,2%) considerando-se o total de 21.308 RNBP / 232.232 nascidos vivos. Não houve diferenças entre as médias de peso dos RN segundo resultado de IgM na 1ª sorologia: 3201g (IC 95%: 2921 – 3483) para os RN que apresentaram positividade para IgM e 3173,19 g (IC 95%: 3144,53 – 3201,84) para os que foram IgM negativos (Figura 4). Também não foram observadas diferenças entre as médias de peso quando foi feita estratificação por situação sorológica materna (Figura 5). Quando realizou-se a estratificação do peso dos recém-nascidos pela idade gestacional no momento da vacinação com dupla viral, observou-se uma média de peso inferior a 3000g nos recém-nascidos das mulheres vacinadas no período da 6ª-12ª semanas de gestação (Figura 6). Excluindo-se os recém-nascidos filhos de GVI com sorologia ignorada e indeterminada, observou-se que o risco dos RN apresentarem baixo peso ao nascer foi 1,01 (IC 95%: 0,26-5,71) vezes maior para os filhos de mães suscetíveis expostas ao vírus vacinal da rubéola quando comparado aos RN de mães imunes, não sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,609$ ).

Dentro do critério de investigação de possível efeito do vírus vacinal do sarampo na gravidez, com repercussão no peso dos recém-nascidos das gestantes vacinadas com dupla viral, do total de 103 recém-nascidos que tiveram baixo peso (< 2500g), em 98 foi realizada sorologia específica para sarampo e todas as amostras se apresentaram não reativas para IgM; em relação aos anticorpos da classe IgG para sarampo, 65,3% (n=64) das amostras foram reativas, 11,2% (n=11) indeterminado e 23,5% (n=23) não reativas. As mães desses RN de baixo peso também foram testadas para sarampo e todas foram não reativas para IgM.

Todos os 4 RN IgM positivo das GVI suscetíveis apresentaram pesos ao nascer acima de 3000g. Um desses RN apresentou sopro sistólico (+/4) ao exame clínico, sendo acompanhado e avaliado pelo cardiologista como sopro funcional; esta criança apresentou também uma resposta insatisfatória ao 1º exame de otoemissão acústica, respondendo satisfatoriamente aos estímulos no 2º exame após o sexto mês de vida. Dos 2 RN filhos de GVI com sorologia indeterminada, um apresentou sopro sistólico (+/6) ao exame clínico sendo acompanhado pelo cardiologista. Os 2 RN filhos de GVI com situação sorológica ignorada, não apresentaram anormalidades. Em nenhum dos recém-nascidos com IgM positivo foi detectado vírus (PCR) em amostra de secreção nasofaríngea colhida no primeiro mês de vida. Os recém-nascidos com IgM positivo ao nascer e filhos de GVI suscetíveis não tinham qualquer malformação congênita aparente no acompanhamento até os doze meses de idade (Tabela 10).

Em relação aos recém-nascidos que foram acompanhados devido ao fato de terem apresentado algum tipo de malformação (n=32, sendo 2 natimortos), todos tiveram coleta de amostra de soro, à exceção dos 2 natimortos; nenhuma amostra foi reagente para IgM e todas tiveram positividade para IgG específico para rubéola. Em quinze desses RN foi colhida uma 2ª amostra de soro, observando-se queda nos títulos de anticorpos da classe IgG, em torno do quinto ao sétimo mês de vida. Dos trinta RN, quinze apresentaram malformações descritas como compatíveis com SRC, sendo seis filhos de mães suscetíveis à rubéola (anexo 9).

Onze amostras dentre as crianças que apresentaram malformações congênitas foram testadas para sarampo devido ao fato de serem RN de baixo peso: nenhuma mostrou positividade para IgM específico para sarampo tanto nos recém-nascidos quanto no soro das suas mães; seis amostras dos RN foram reativas, duas indeterminadas e três não reativas para IgG específico para sarampo (anexo 9).

Considerando-se todos os tipos de malformações encontradas nos recém-nascidos do estudo (n=30) e filhos de mães com qualquer situação sorológica, a taxa de malformação geral foi de 1,90% (30/1577; 1,29%-2,70% IC 95%), inferior a encontrada na população geral. Se considerarmos apenas os defeitos congênitos *compatíveis com SRC* observados nos recém-nascidos, a taxa de malformação foi de 0,95% (15/1577; IC 95%: 0,53%-1,56%).



#### **4.1. Análise multivariada**

Com o objetivo de avaliar o baixo peso dos recém-nascidos como função da suscetibilidade materna à rubéola, foi realizada análise multivariada com a variável dependente peso ao nascer categorizada (< 2500g e > 2500g), colocando-se no modelo regressão logística as variáveis idade gestacional do RN ao nascer, situação sorológica materna para rubéola e idade gestacional materna no momento da vacinação. No modelo com estado sorológico das mães e a idade gestacional no momento da vacinação o efeito da idade gestacional do RN que é o grande determinante do peso ao nascer não foi substancialmente afetado. A idade gestacional do RN ao nascer explicou boa parte da variância do peso encontrada nos RN das gestantes vacinadas inadvertidamente e não pareceu substancialmente afetada pelo estado sorológico das mães (Figura 8).

#### **4.2. Teste de avidéz**

Para maior consistência e confirmação da suscetibilidade das mães que apresentaram IgM positivo, foi realizado teste de avidéz em 224 amostras das GVI e em 27 amostras de recém-nascidos; considerou-se o índice < 40% como de baixa avidéz, 40-60% de avidéz intermediária e > 60% como de alta avidéz, de acordo com o teste desenvolvido no Laboratório de Referência de vírus do sarampo no Canadá (manuscrito em preparação). Nas mães de recém-nascidos acompanhados que foram positivas para anticorpos IgM a maturação de baixa para alta avidéz iniciou-se aproximadamente 30 dias após a vacinação; em torno de 80 dias pós-imunização nenhum dos soros das mães foram considerados de baixa avidéz (Figura 8). O soro dos recém-nascidos apresentaram avidéz >75%; amostras pareadas de seis RN apresentaram valores de avidéz >86% nas primeiras amostras colhidas até 33 dias após o nascimento. Cinco desses soros foram positivos para anticorpos IgM específicos para rubéola e um foi negativo. Na segunda amostra de soro dos RN, anticorpos da classe IgG com alta avidéz predominaram até 256 dias após o nascimento.

#### **4.3. Análise histopatológica dos produtos da concepção**

Foram notificados 09 casos (6 abortos, 2 natimortos e 1 RN prematuro) nos quais houve a possibilidade de coleta de materiais (placenta, restos embrionários e tecido fetal no caso dos natimortos) e envio para análise histopatológica. Em todos os casos de abortamento e natimortalidade notificados à SES-RJ a situação sorológica das

gestantes era indeterminada, com resultados de sorologia para rubéola IgM negativo/IgG positivo, em coleta de soro após 30 dias da vacinação. Sete gestantes tinham idade gestacional até 6 semanas no momento da vacinação e duas engravidaram após a vacinação. A análise histopatológica de todas as amostras apresentou em comum alterações inflamatórias agudas, focos de necrose e alterações vasculares. Em todos os materiais analisados não foram encontradas alterações histopatológicas compatíveis com infecção viral (anexo 10). A análise viral pela reação em cadeia da polimerase (PCR) encontra-se em processamento (manuscrito em preparação).

## 5. Discussão

Considerando que a realização de uma campanha de vacinação contra rubéola em mulheres em idade fértil expôs à infecção por vírus vacinal um número sem precedentes de gestantes, o acompanhamento destas gestações, mesmo que não planejado para fins de pesquisa, gerou dados que se prestaram à análise do risco para o feto.

A amostra não probabilística de gestantes vacinadas inadvertidamente e de recém-nascidos investigados após a campanha de vacinação no Estado do Rio de Janeiro foi expressiva quando comparada a de outros estudos semelhantes de seguimento em estados brasileiros<sup>19,53</sup> e em outros países<sup>24-28, 32-34</sup>.

O estudo no Estado do Rio de Janeiro seguiu a conduta recomendada pelo protocolo do MS<sup>35</sup>, acrescentou também a recomendação de acompanhar as GVI com situação sorológica *indeterminada* e as com situação sorológica *ignorada*<sup>40</sup>. Para as gestantes com situação *indeterminada*<sup>49</sup> considerou-se que não havia segurança sobre o estado imunológico dessas gestantes no momento da vacinação visto que, com o limite de 30 dias pós-vacinação para avaliar a situação imunológica das gestantes, provavelmente um número substancial de mulheres com coleta de amostra entre o 31º dia ao 40º-50º dia poderiam ser suscetíveis mas não apresentaram níveis de IgM detectáveis (segundo vários autores, “a vacinação assim como a doença é seguida da produção de IgM que atinge um pico 1 mês após a vacinação, iniciando uma curva descendente que perdura aproximadamente mais um mês”<sup>2,3,50</sup>) e, na impossibilidade de realização do teste de avidéz de IgG nas amostras colhidas até 60 dias da vacinação, optou-se pelo seu acompanhamento e avaliação dos seus recém-nascidos.

Esta opção mais abrangente do acompanhamento de GVI levou a um número substancial (n=1577) de recém-nascidos avaliados laboratorialmente, pois se o estudo ficasse limitado ao acompanhamento dos recém-nascidos das 288 GVI suscetíveis<sup>49</sup> a amostra de RN seria reduzida para 205 (71,2% das mulheres suscetíveis detectadas laboratorialmente pelo acompanhamento das GVI). A recomendação do acompanhamento das mulheres com situação indeterminada proporcionou o conhecimento de 2 RN com infecção congênita, confirmando a hipótese de que uma parcela dessas mulheres, devido à coleta inoportuna de amostra para sorologia (> 30 dias pós-vacinação), era suscetível à rubéola no momento da vacinação porém não sendo mais possível a detecção de IgM. O acompanhamento das outras GVI que só foram conhecidas no momento do parto e tinham situação sorológica *ignorada* também contribuiu para que fossem detectados outros 2 RN com positividade para IgM, além do conhecimento do caso de SRC pelo vírus selvagem. Através do conhecimento desses casos de RN com positividade para IgM específico para rubéola que não seriam detectados se acompanhássemos somente os desfechos da gestação das GVI suscetíveis, tem-se uma aproximação da dificuldade metodológica e a limitação do estudo: quantos outros recém-nascidos com infecção congênita podem ter sido excluídos do estudo, considerando-se que apenas 49% das GVI com sorologia indeterminada foram acompanhadas?

Outra limitação deste estudo foi a não inclusão das GVI comprovadamente *imunes* – gestantes que apresentaram IgM negativo/IgG positivo em coleta de soro realizada até o 30º dia após a vacinação, pois este era um dos critérios adotados no protocolo do MS diante das dificuldades operacionais tanto da vigilância epidemiológica quanto de laboratório no acompanhamento de um grande contingente de gestantes. Como o acompanhamento deste subgrupo não era indicado no protocolo do MS, tornou-se impossível a realização de um estudo prospectivo controlado, comparando-se a taxa de infecção observada neste subgrupo de gestantes protegidas contra a exposição à vacina, por imunidade anterior com a obtida nos RN das gestantes suscetíveis não protegidas contra o vírus vacinal. As gestantes imunes à rubéola teoricamente não apresentariam viremia ao serem vacinadas e seria um grupo controle podendo-se comparar os desfechos da gravidez, baixo peso, resultados de IgM, ocorrência de malformações neste grupo com o das gestantes suscetíveis vacinadas. As GVI com sorologia indeterminada não puderam ser utilizadas como grupo de comparação já que poderiam incluir gestantes imunes e suscetíveis.

Em relação aos produtos da concepção, observou-se uma grande variação nas taxas de aborto espontâneo entre as GVI com diferentes estados imunológicos para rubéola, sendo a maior encontrada nas GVI imunes. Este pequeno número de gestantes imunes cujo acompanhamento não estava no protocolo apresentou proporção de abortos muito acima do observado nas demais categorias de situação sorológica o que possivelmente representa um viés de seleção. A maior taxa de natimortos foi observada nas mulheres suscetíveis, mas as diferenças entre as proporções não foram significativas. Há que ressaltar a provável subnotificação de abortos induzidos e/ou terapêuticos e o viés de classificação do tipo de aborto, já que todos os notificados foram os espontâneos e conhecidos por terem ocorrido em unidades hospitalares da rede pública. A análise histopatológica de material de aborto e placenta não revelou alterações compatíveis com infecção viral.

O estudo mostrou que a proporção de RNBP (< 2500g) foi semelhante entre todas as categorias de situação sorológica materna para rubéola. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na proporção de RN de baixo peso segundo resultado de IgM ao nascer para rubéola. Entretanto a estratificação pela idade gestacional materna no momento da vacinação com dupla viral, mostrou uma média de peso inferior a 3000g para os recém-nascidos das mulheres vacinadas no primeiro trimestre da gravidez (6 a 12 semanas). A taxa geral de RNBP (8,1%) deste estudo mostrou-se inferior à observada para o Estado do Rio de Janeiro no ano de 2002 (9,2%)<sup>55</sup>. A associação entre peso ao nascer (<2500g versus >=2500g) e estado sorológico da mãe (susceptível *versus* imune) foi de baixa magnitude e sem significância estatística: risco relativo=1,01; p=0,609.

Em relação aos recém-nascidos de baixo peso nos quais foi realizada sorologia para sarampo (dados preliminares), não houve evidências de infecção congênita para sarampo.

A taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal observada no Estado do Rio de Janeiro foi de 1,96 % considerando-se apenas os filhos de GVI suscetíveis. A taxa “corrigida” de infecção foi 2,16% quando consideramos os RN infectados das GVI com sorologia indeterminada e ignorada. Ambas as taxas foram um pouco inferiores às taxas de infecção encontradas nos estudos de acompanhamento nos Estados de São Paulo<sup>51</sup>, Rio Grande do Sul<sup>52</sup> e para o Brasil<sup>19</sup>. Não há como determinar em que grau as diferenças nas taxas são variações genuínas do fenômeno ou resultam de diferenças metodológicas na captação e acompanhamento das gestantes.

Neste estudo, a média de idade das mães suscetíveis foi de 22 anos e a maioria das gestantes em todas as categorias de estado imunológico tinha entre 20 e 29 anos de idade. Obteve-se a informação sobre o período da gravidez no momento da vacinação em 1035 das GVI, sendo que 64,5% das GVI suscetíveis foram vacinadas até a 5ª semana de idade gestacional, período de maior risco de infecção fetal. Este achado é importante para a saúde pública pois na revisão sistemática sobre risco de infecção congênita verificou-se que poucos estudos prévios na literatura referem a idade gestacional das mulheres suscetíveis vacinadas inadvertidamente e, quando o fazem, são dados isolados e em pequeno número.

Neste estudo foram avaliados 1577 RN sendo 205 de mães suscetíveis para rubéola, sendo identificados 8 RN infectados pelo vírus vacinal e 1 RN com SRC com identificação de vírus selvagem. Nenhum dos oito RN apresentaram malformações compatíveis com SRC nem deficiência auditiva e/ou baixo peso, sendo avaliados em ambulatórios de especialidades pediátricas e laboratorialmente até os doze meses de idade.

O método utilizado no diagnóstico laboratorial tanto das GVI quanto nos recém-nascidos do estudo foi o ensaio imunoenzimático (EIE) para determinação de anticorpos específicos contra rubéola, que apresenta alta sensibilidade (99,7%) e especificidade (98,0%)<sup>55</sup>. A acurácia deste teste pode ser afetada pelo período após a vacinação em que o sangue é coletado, mas neste aspecto as coletas para o estudo foram oportunas. Mesmo assim, é possível que entre os 19 recém-nascidos com sorologia inconclusiva haja algum com IgM para rubéola, ou seja, que a taxa de infecção congênita tenha sido subestimada.

Das nove amostras analisadas em RN com IgM positivo para rubéola, em uma houve detecção viral (em amostra colhida no 1º dia de vida) e a caracterização molecular evidenciou tratar-se do vírus selvagem circulante no surto ocorrido antes da realização da campanha. A idade de sete dos nove recém-nascidos na data da coleta do *swab* de nasofaringe foi inferior a 30 dias, um RN tinha 33 dias e o outro 2 meses e meio de vida na data da coleta da amostra clínica. Estudo anterior<sup>7</sup> sobre o tempo de excreção viral em casos de SRC evidenciou que o vírus da rubéola pode ser encontrado em 84% dos RN até 1 mês de vida, diminuindo acentuadamente no primeiro ano de vida. Supondo que o tempo de excreção do vírus vacinal é menor do que o do vírus selvagem, e tendo em conta que todas as amostras de secreção nasofaríngea deste

estudo foram colhidas até a idade de 2 meses e meio dos RN, é possível considerar que a não detecção do vírus vacinal não represente resultados falso negativos.

O teste de avidéz só foi possível e realizado no soro das GVI suscetíveis que tiveram acompanhamento e seus recém-nascidos sendo importante para a confirmação de que as gestantes com IgM positivo apresentavam anticorpos da classe IgG com baixa avidéz confirmando tratar-se de infecção recente pelo vírus vacinal.

O soro dos recém-nascidos apresentaram IgG com alta avidéz (>75%) e amostras pareadas de seis RN (cinco com IgM positivo) apresentaram valores de avidéz >86% nas primeiras amostras colhidas até 33 dias após o nascimento, compatível com transferência passiva de anticorpos maternos.

A principal limitação deste estudo resulta da utilização de dados gerados para fins de monitoramento pelos serviços e não para pesquisa. Uma grande proporção de “ignorados” reduz a margem de segurança das análises, embora as perdas não pareçam associadas aos desfechos desfavoráveis da gestação.

## **6 – Conclusões e recomendações**

Quando mulheres suscetíveis são imunizadas com vacina de *vírus vivo atenuado* contra rubéola no primeiro trimestre da gestação, apresentam viremia que pode resultar em infecção dos seus conceptos<sup>2, 3, 7, 30</sup>. No entanto, na ocorrência de vacinação inadvertida em grávidas, não há indicação de aborto - vários estudos demonstraram que os RN infectados pelo vírus vacinal não apresentaram defeitos congênitos compatíveis com SRC<sup>24-28, 32 - 34</sup>.

Entretanto, as evidências geradas por este estudo chamam a atenção para a questão da vacinação em massa contra rubéola em mulheres em idade fértil como estratégia de controle da rubéola e SRC, considerando-se que é impossível que não sejam vacinadas mulheres que desconhecem a sua gravidez devido a encontrarem-se em estágio muito precoce da gestação. Através deste estudo, foi possível detectar não só as gestantes comprovadamente suscetíveis como também um grupo de GVI com sorologia indeterminada que provavelmente incluía mulheres que teriam sido IgM positivas se a coleta de amostra de soro tivesse sido realizada até o 30º dia após a vacinação. Este grupo indeterminado contribuiu com mais 2 casos de infecção congênita além dos ocorridos em filhos de GVI suscetíveis, o que nos dá a importância da manutenção do

acompanhamento das GVI, realizando-se um controle maior das mesmas, com 2ª amostra de soro e outros exames laboratoriais (teste de avidéz) para um diagnóstico mais preciso da susceptibilidade materna e conseqüentemente do risco de infecção fetal pelo vírus vacinal.

Embora a taxa de SRC tenha sido zero, a taxa de infecção congênita de 1,96% e a taxa de infecção congênita *corrigida* de 2,16% obtidas neste estudo foram semelhantes à *taxa de infecção congênita combinada* resultante da meta-análise dos estudos de literatura sobre o assunto. Esta taxa reforça a necessidade de acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola em ação conjunta do programa de imunização com a vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas.

O seguimento dos recém-nascidos com infecção congênita é fundamental para a avaliação da segurança da vacina e não deve ficar restrito ao primeiro ano de vida da criança. Considerando que a vacina contra rubéola, cepa RA27/3, é de vírus vivo atenuado, espera-se que os sinais clínicos de infecção pelo vírus vacinal sejam mais sutis e difíceis de detecção no lactente. Há necessidade de avaliações clínicas periódicas em especialidades, principalmente cardiologia, e avaliações audiométricas até a idade de 4 anos, quando uma deficiência auditiva pode ser descartada com maior precisão e segurança.

Embora não haja evidências de que a infecção congênita pelo vírus da vacina contra rubéola tenha afetado o peso ao nascer, o número de crianças foi muito pequeno e a co-infecção pelo vírus da vacina contra sarampo não foi investigado em todas as crianças e sim somente naquelas que apresentaram baixo peso.

Os dados obtidos por este estudo corroboram as recomendações atuais de: (1) não indicar a vacinação contra rubéola em gestantes; (2) não interromper a gravidez nos casos de vacinação inadvertida contra rubéola; (3) manter o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente visando a detecção das mulheres suscetíveis (IgM+) no momento da vacinação e realizando duas coletas de amostra de soro para as GVI com situação sorológica indeterminada na 1ª amostra (4) manter a recomendação atual<sup>31</sup> de evitar a gravidez por um período de até 30 dias após a vacinação .

**Tabela 1. Resultados da gestação segundo situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.**

Situação sorológica das GVI	Resultados da gestação						Total	
	Abortos		Recém-nascidos		Natimortos			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ignorada	19	3,4	546	96,5	1	0,2	566	100,0
Imune	5	8,5	54	91,5	0	0	59	100,0
Indeterminada	18	2,3	772	97,2	4	0,5	794	100,0
Suscetível	10	4,6	205	94,5	2	0,9	217	100,0
Total	52	3,2	1577	96,4	7	0,4	1636	100,0

$\chi^2 = 11,451$   $p = 0,075$

**Tabela 2. Idade materna referida no acompanhamento dos produtos da concepção segundo situação sorológica para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001- 2002.**

Situação sorológica das GVI	Idade materna													
	<15 anos		15 a 19 anos		20 a 24 anos		25 a 29 anos		30 anos e mais		Ignorada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Imune	0	0,0	18	30,5	23	39,0	14	23,7	0	0,0	4	6,8	59	100,0
Indeterm.	1	0,1	210	26,4	239	30,1	199	25,1	23	2,9	122	15,4	794	100,0
Suscetível	1	0,5	60	27,6	93	42,9	41	18,9	6	2,8	16	7,4	217	100,0
Total	2	0,2	288	26,9	355	33,2	254	23,7	29	2,7	142	13,3	1070	100,0

$\chi^2 = 25,143$   $df = 10$   $p = 0,005$

**Tabela 3. Idade gestacional das mulheres vacinadas e acompanhadas segundo situação sorológica para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001- 2002.**

Situação sorológica das GVI	Idade gestacional no momento da vacinação													
	Gravidez pós-vacinação		0 a 5 semanas		6 a 12 semanas		13 a 20 semanas		> 20 semanas		Ignorada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Imune	4	6,8	35	59,3	9	15,3	5	8,5	4	6,8	2	3,4	59	100,0
Indeterm.	190	23,9	450	56,7	41	5,2	14	1,8	1	0,1	98	12,3	794	100,0
Suscetível	34	15,7	140	64,5	22	10,1	2	0,9	3	1,4	16	7,4	217	100,0
Total	228	21,3	625	58,4	72	6,7	21	2,0	8	0,7	116	10,8	1070	100,0

$\chi^2 = 81,632$   $df = 10$   $p = 0,000$



**Tabela 4. Distribuição dos recém-nascidos segundo resultados de IgM no 1º teste e situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.**

Situação sorológica das GVI	Resultados de IgM dos recém-nascidos								Total	
	Inconcl.		Negativo		Positivo		Sem informação			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ignorada	3	0,5	526	96,3	2	0,4	15	2,7	546	100,0
Imune	0	0,0	51	94,4	0	0,0	3	5,6	54	100,0
Indeterm	14	1,8	726	94,0	2	0,3	30	3,9	772	100,0
Suscetível	2	1,0	189	92,2	5*	2,4	9	4,4	205	100,0
Total	19	1,2	1492	94,6	9	0,6	57	3,6	1577	100,0

\* inclui 1 recém-nascido de GVI suscetível com detecção de vírus selvagem em SNF

**Tabela 5. Estado sorológico para rubéola dos recém-nascidos no primeiro teste, segundo intervalo entre data do nascimento e coleta de amostra. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.**

Intervalo entre data do nascimento e coleta de amostra S1	Resultados de IgM								Total	
	Negativo		Positivo		Inconclusivo		Sem informação			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 - 30dias	688	96,2	7*	1,0	16	2,2	4	0,6	715	100,0
> 30dias	197	96,6	2	1,0	2	1,0	3	1,5	204	100,0
Sem informação	607	92,2	0	0,0	1	0,2	50	7,6	658	100,0
Total	1492	94,6	9	0,6	19	1,2	57	3,6	1577	100,0

$\chi^2=69,538$  df=6 p=0,000

\* inclui 1 recém-nascido de GVI suscetível com detecção de vírus selvagem em SNF

**Tabela 6. Proporção de recém-nascidos com IgG positivo para rubéola na 1ª sorologia, segundo intervalo entre data do nascimento e coleta de amostra. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.**

Intervalo entre data do nascimento e coleta de amostra S1	Resultados de IgG na 1ª sorologia								Total	
	Negativo		Positivo		Sem informação		Não realizado			
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 - 30dias	12	1,7	696	97,3	4	0,6	3	0,4	715	100,0
> 30dias	23	11,3	173	84,8	3	1,5	5	2,5	204	100,0
Sem informação	8	1,2	598	90,9	50	7,6	2	0,3	658	100,0
Total	43	2,7	1467	93,0	57	3,6	10	0,6	1577	100,0

$\chi^2=128,521$  df= 6 p=0,000

**Tabela 7. Soropositividade para IgM e IgG no 1º teste dos recém-nascidos de gestantes vacinadas inadvertidamente. Estado do Rio de Janeiro, 2001/2002.**

Resultados de IgM	Resultados de IgG								Total	
	Não realizado		Negativo		Positivo		Sem informação			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Positivo</b>	0	0,0	0	0,0	9	100,0	0	0,0	9	100,0
<b>Negativo</b>	10	0,7	42	2,8	1440	96,5	0	0,0	1492	100,0
<b>Inconclusivo</b>	0	0,0	1	5,3	18	94,7	0	0,0	19	100,0
<b>Sem informação</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	57	100,0	57	100,0
<b>Total</b>	10	0,6	43	2,7	1467	93,0	57	3,6	1577	100,0

$\chi^2 = 1577,891$  df=9 p=0,000

**Tabela 8. Proporção de recém-nascidos com IgG positivo e negativo para rubéola na 2ª sorologia, segundo intervalo entre data de coleta da 1ª e 2ª amostras. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.**

Intervalo entre 1ª e 2ª sorologias	Resultados de IgG na 2ª sorologia						Total	
	Negativo		Positivo		Inconclusivo			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Até 90 dias	6	10,2	52	88,1	1	1,7	59	100,0
91 a 150 dias	29	28,2	72	69,9	2	1,9	103	100,0
151 a 210 dias	23	85,2	4	14,8	0	0,0	27	100,0
> 210 dias	29	85,3	5	14,7	0	0,0	34	100,0
Sem informação	4	19,0	17	81,0	0	0,0	21	100,0
<b>Total</b>	91	37,3	150	61,5	3	1,2	244	100,0

Extended Mantel-Haenszel test for trend:

$\chi^2 = 70.652$  df=1 p=0,000 [ 4.3E-17 ]

**Tabela 9. Peso dos recém-nascidos das GVI segundo situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002**

Situação sorológica materna para rubéola	Peso RN < 2500g		Peso RN ≥ 2500 g		Total RN	
	n	%	n	%	n	%
<b>Ignorada</b>	32	7,9	374	92,1	406	100,0
<b>Imune</b>	3	8,1	34	91,9	37	100,0
<b>Indeterminada</b>	53	8,2	590	91,8	643	100,0
<b>Suscetível</b>	15	8,1	169	91,8	184	100,0
<b>Total</b>	103	8,1	1167	91,9	1270	100,0

$\chi^2 = 4,487$  df=6 p=0,611

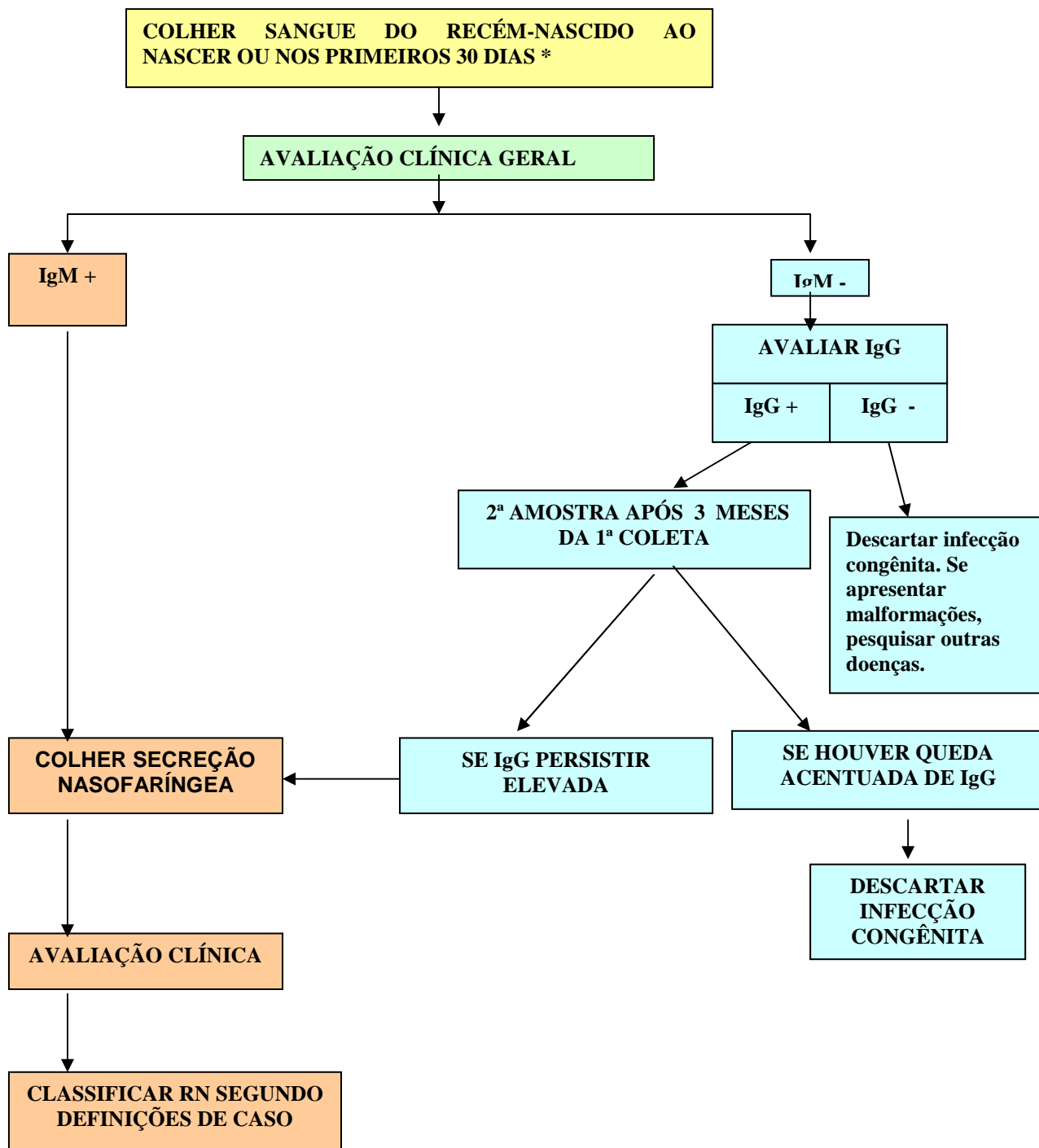
**Tabela 10. Principais características dos recém-nascidos com IgM positivo para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002**

Mun. Resid.	GVI	R N	Peso (g)	Nº lab. RN #	Data Nasc.	Data 1ª Sorol	IgM 1 RN	IgG 1 RN	Título IgG1 (UI)	Data 2ª Sorol	Intervalo S2-S1 (dias)	IgM 2 RN	IgG 2 RN	Título IgG2 (UI)	Data coleta SNF	Isol. Viral	Idade GVI	Datavac	IG (vacinação)
Barra Mansa	Susc.	1P	3050	2222	15/07/02	16/07/02	POS	POS	211,89	04/02/03	203	NEG	POS	75,88	27/08/02	NEG	24	05/11/01	0
Rio de Janeiro	Susc.	2P	3630	2682	11/08/02	12/08/02	POS	POS	56,42	26/11/02	106	NEG	POS	19,70	22/08/02	NEG	26		
Paracambi	Susc.	3P	3375	3183	04/07/02	07/07/02	POS	POS		10/09/02	65	NEG	POS		07/07/02	NEG	21	08/11/01	16
Rio de Janeiro	Susc.	4P	3560	2256	21/07/02	21/07/02	POS	POS	99,21	23/10/02	94	NEG	POS	71,24	05/12/02	NEG	28	16/10/01	Engravidou após
Rio de Janeiro	Susc.	<b>5P*</b>		<b>2243</b>	<b>15/07/02</b>	<b>15/07/02</b>	<b>POS</b>	<b>POS</b>							<b>26/07/02</b>	<b>POS**</b>	<b>Ign</b>	<b>27/11/01</b>	<b>0</b>
Rio de Janeiro	Indet.	6P	3310	2881	24/08/02	24/08/02	POS	POS	119,55	09/12/02	107	POS	POS	95,92	09/12/02	NEG	19	25/11/01	0
Itaguaí	Indet.	7P	2600	3204	18/07/02	21/08/02	POS	POS	149,56	04/04/03	226	NEG	POS	64,45	01/04/03	NEG	30	14/11/01	3
São Gonçalo	Ign	8P	3010	2673	31/07/02	01/08/02	POS	POS		Não colheu					28/03/03	NEG	Ign		
Maricá	Ign	9P(2)	3080	3674	24/07/02	08/10/02	POS	POS	59,29	08/04/03	182	NEG	NEG	3,30	08/04/03	NEG	23	30/11/01	4

\* paciente 5 com quadro clínico de SRC: púrpura, PCA, microcefalia, hepatoesplenomegalia

\*\* isolamento de vírus selvagem, PCR positivo

**Figura 1. FLUXOGRAMA PARA RECÉM-NASCIDOS DE MÃES SUSCETÍVEIS (IgM +)**

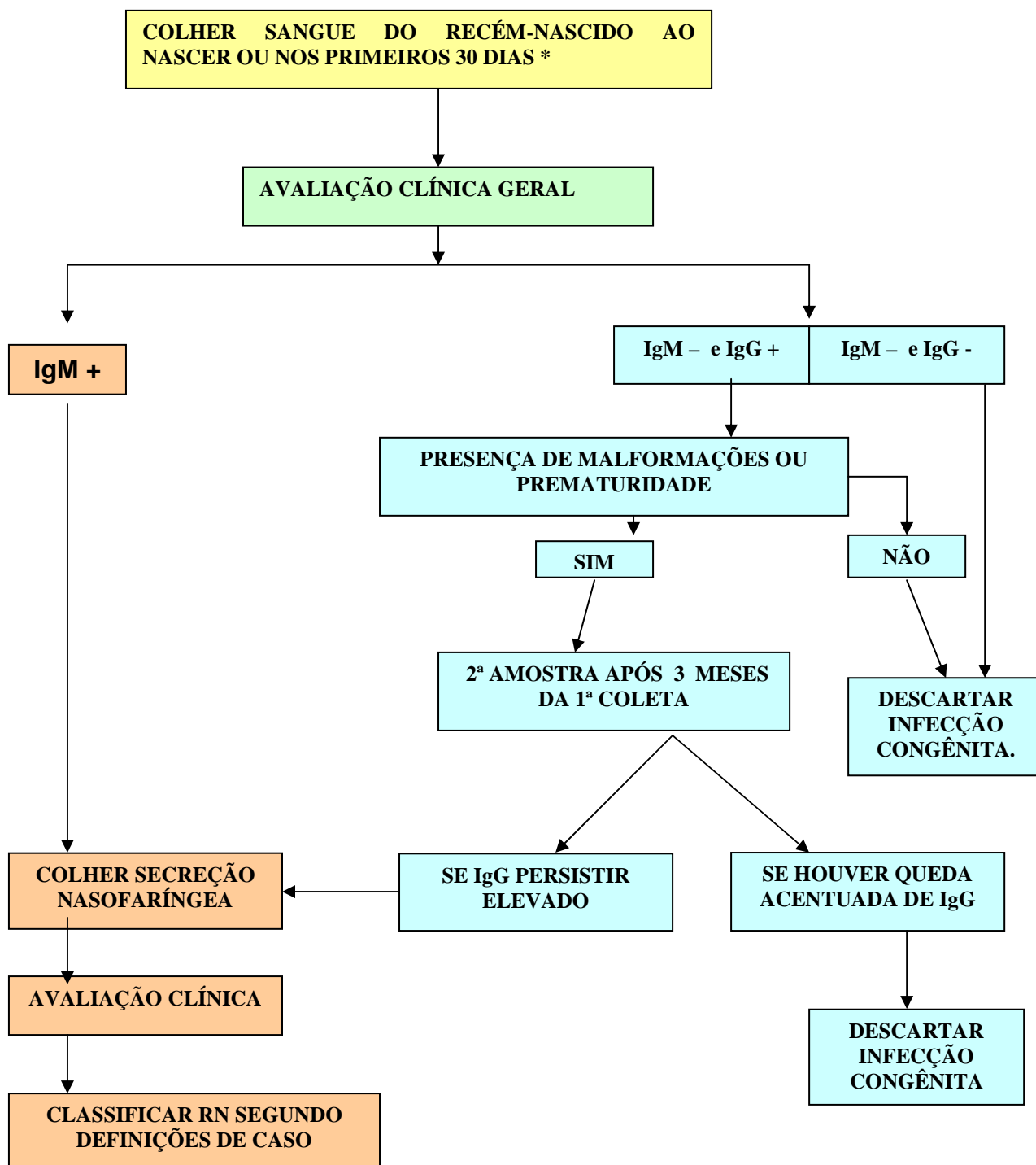


**\*A COLETA DA 1ª SOROLOGIA DEVE SER REALIZADA ATÉ O 30º DIA DE VIDA.**

**PROCEDER TAMBÉM A COLETA EM CASOS CONHECIDOS APÓS ESTE PRAZO.**

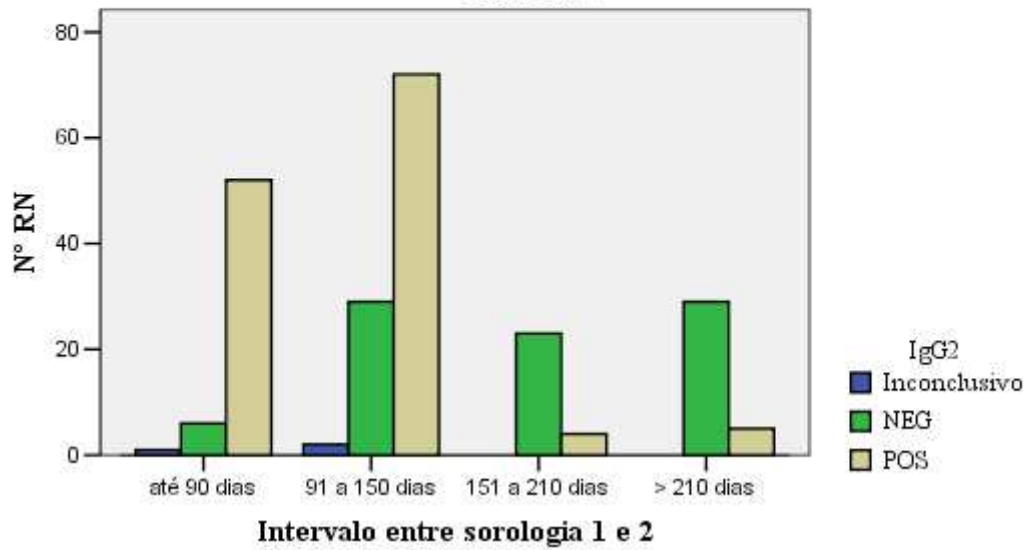
**Figura 2. FLUXOGRAMA PARA RECÉM-NASCIDOS DE :**

- MÃES IgM – e IgG + CUJA COLETA OCORREU APÓS 30 DIAS DA VACINAÇÃO
- MÃES SEM COLETA DE SOROLOGIA APÓS VACINAÇÃO

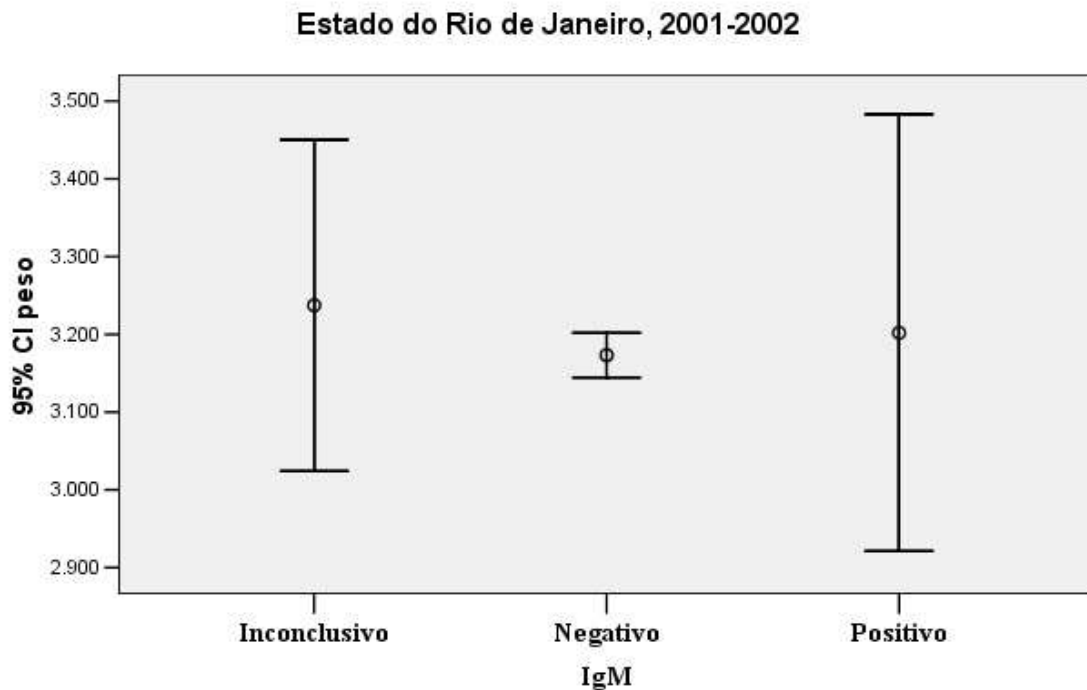


A COLETA DA 1ª SOROLOGIA DEVE SER REALIZADA ATÉ O 30º DIA DE VIDA. PROCEDER TAMBÉM A COLETA EM CASOS CONHECIDOS APÓS ESTE PRAZO.

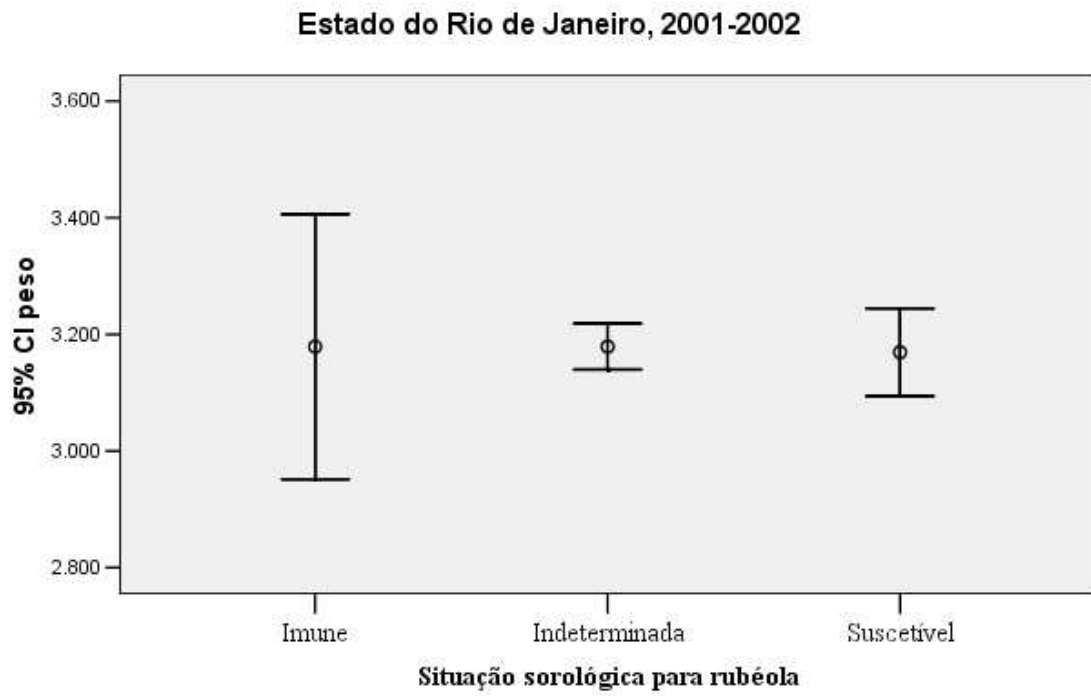
**Figura 3. Resultados de IgG dos recém-nascidos na 2ª sorologia segundo intervalo entre a data da 1ª e 2ª coletas de soro. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002**



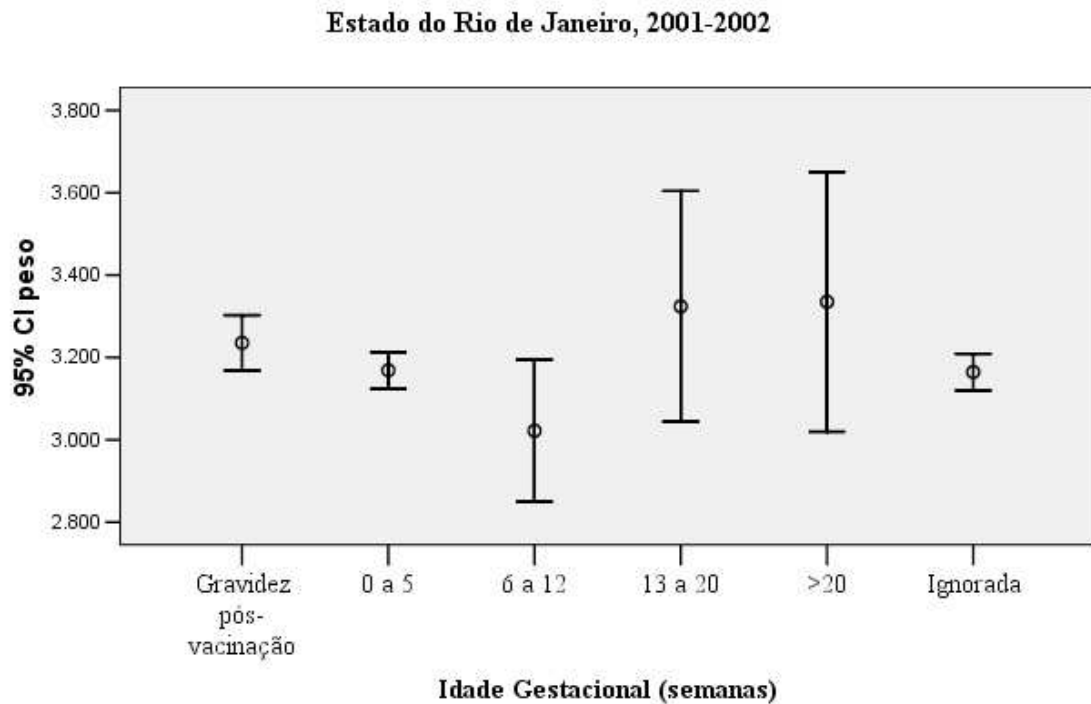
**Figura 4. Média de peso dos recém-nascidos segundo resultado de IgM na 1ª sorologia.**



**Figura 5. Média de peso ao nascer dos recém-nascidos segundo situação sorológica das gestantes vacinadas com dupla viral.**

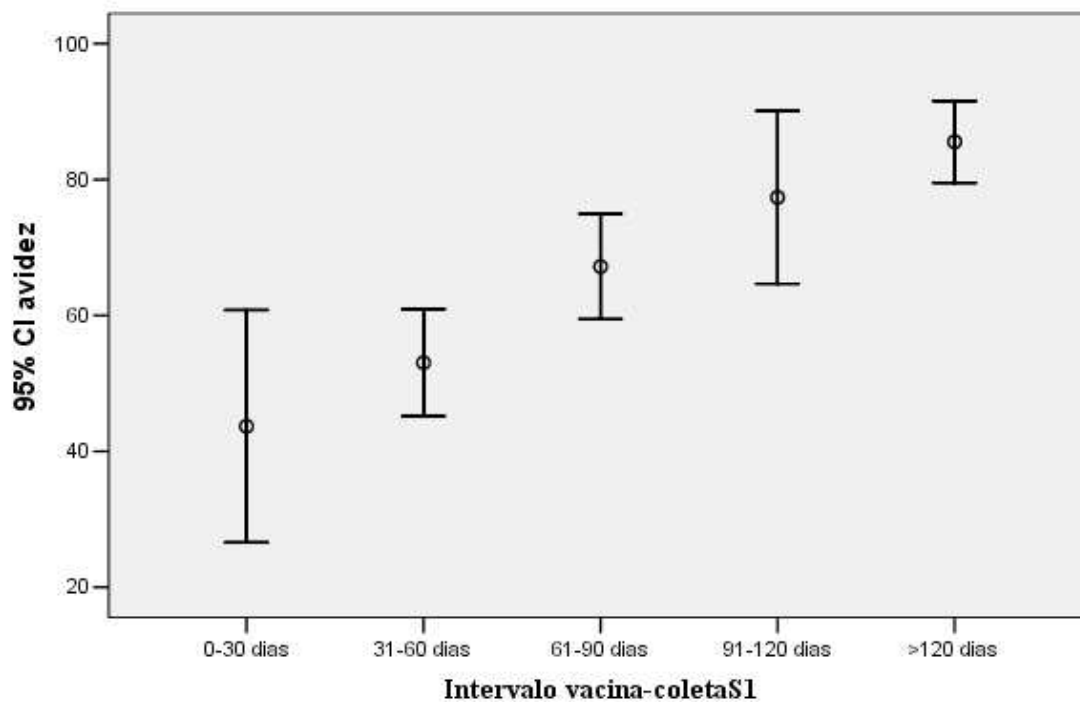


**Figura 6. Média de peso dos recém-nascidos segundo idade gestacional das mães no momento da vacinação.**

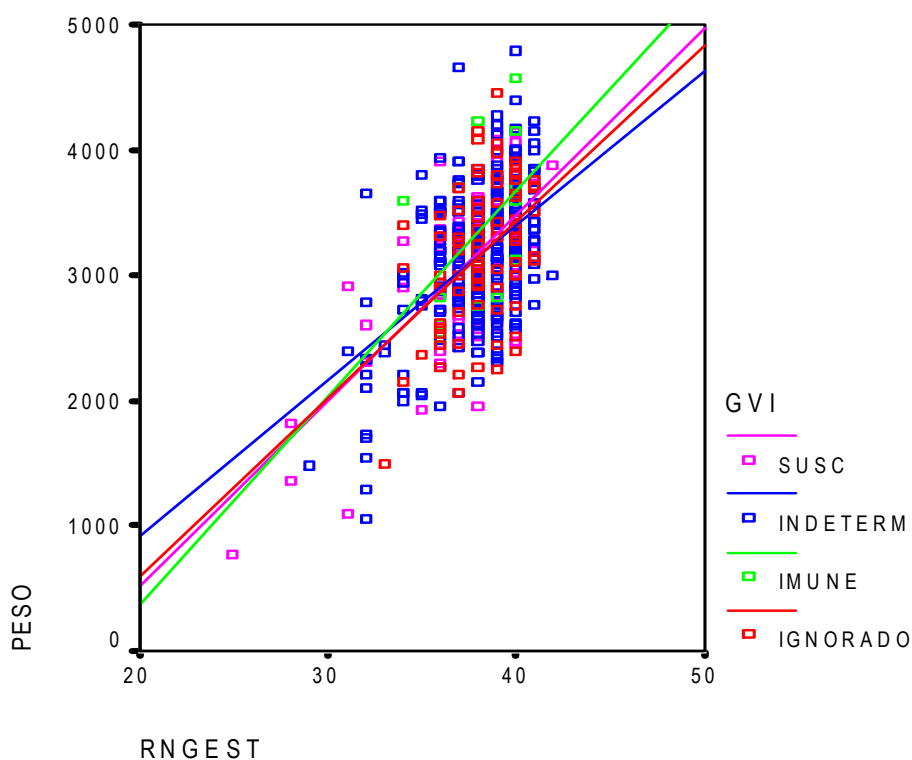




**Figura 7. Média de avidez (%) de IgG das mães suscetíveis, segundo intervalo entre vacinação e coleta da 1ª amostra. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002**



**Figura 8. Peso dos recém-nascidos por idade gestacional e situação sorológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.**



## 7 - Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde / SVS / COVER / GT – Exantemáticas. Manual de Vigilância para Erradicação do Sarampo, Controle da Rubéola e Eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). 3ª ed., Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. 2003.
2. Banatvala JE & Brown DWE. Rubella. *Lancet* 2004; 363: 1127-1137.
3. Plotkin SA & Reef S. Rubella vaccine, *in* Plotkin, SA. & Orenstein, WA., eds. *Vaccines* (4<sup>th</sup> Ed), Philadelphia; W.B. Saunders, 2004: 707-743.
4. World Health Organization. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Geneva, World Health Organization, 2000.
5. Chantler J, Wolinsky JS & Tingle A. Rubella virus. *In*: Knipe, DM & Howley, P M, Eds. *Fields Virology* (1), 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia/USA: Lippincott Williams & Wilkins 2001; p.963-990.
6. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998;58:13-23.
7. Cooper LZ. La carga del síndrome de la rubéola congénita *In* Quadros C. 9 (ed) *Vacunas: Prevención de enfermedades y protección de la salud* 2004; OMS (Publ. Cient. Tec. No. 596), Washington, DC. Pp. 57-65.
8. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2:781-784.
9. Signore C. Rubella. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2001; 8(4): 133-137.
10. Centers For Disease Control and Prevention. 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 Practice (ACIP). *MMWR* 1998;47 (RR-8).
11. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, et al. Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000; 31:85-95.
12. South MA, Sever JL. Teratogen update: the congenital rubella syndrome. *Teratology* 1985; 31:297-307.

13. Lee JY & Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):571-587.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health: elimination of rubella and congenital rubella syndrome- United States, 1969-2004. *MMWR* 2005;54:279-282.
15. Castillo-Solórzano C , Carrasco P , Tambini G, Reef S , Brana M & Quadros C A. New Horizons in the control of Rubella in prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2003; 187 (Suppl. 1): S146 – S157.
16. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine*, 2000 Jul 15;18(27):3106-12.
17. Castillo-Solórzano C & Andrus JK. Rubella elimination and improving health care for women. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):2017-2021.
18. Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico para a Campanha de vacinação contra Rubéola em Mulheres em Idade Fértil. Brasília, 2001.
19. Soares RCFR. Seguimento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Brasil em 2001 e 2002. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2005, 49 pp.
20. Reef SE, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J, Mc Caulley MM & Wharton M. The changing Epidemiology of rubella in the 1990s. On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 2002; 287 (4): 464-472.
21. Lanzieri TM, Segatto TC, Siqueira MM, Oliveira Santos, EC, Jin L & Prevots R. The burden of congenital rubella syndrome after a community-wide rubella outbreak, Rio Branco, Acre, Brazil, 2000-2001. *Ped Infect Dis J* 2003; Apr (22):323-9.
22. Organização Pan-Americana da Saúde. Divisão de Vacinas e Imunização. Relatório final. Conclusões e recomendações. 13<sup>th</sup> Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases, Canadá. Washington DC, 1999.

23. Organização Mundial da Saúde / OPS / HVP – Estratégias e Segurança da Vacinação contra Rubéola. Informe Final, Caracas, Venezuela, 2001.
24. Tookey PA, Jones G, Miller BHR & Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. *Comm Dis Report* 1991; 1 (8): R-86-88.
25. Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and non vaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl. 1): S 103-107.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1981. *MMWR* 1982; 31 (35): 477-481.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1986. *MMWR* 1987;36 (28): 457-461.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. *MMWR* 1989; 38 (17): 289-293.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. July 13, 2001. *MMWR* 2001;50 (RR-12):1-23.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Revised ACIP recommendations for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Weekly* 2001; 50 (49): 1117-1118.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2006 – September 2007. *MMWR* 2006;55(40):Q1-Q4.
32. Modlin JF, Herrman K, Brandling-Bennett AD, Eddins DL & Hayden GF. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med* 1976; 294 (18): 972-974.
33. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S & Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A* 2004;130(1):52-54.
34. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-God A, Jelyani KN, Mohktari-Azad T, Zahraei M & Nategh R. Inadvertent rubella vaccination of

pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *MMWR* 2006; 24 (17): 3558-3563.

35. Brasil.Ministério da Saúde /CGPNI/Programa Nacional de Imunizações. Anexo 1: Guia para vigilância e acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola. Brasília, 10 de maio de 2002.

36.Brasil.Ministério da Saúde /CGPNI/Programa Nacional de Imunizações. Anexo 2: Guia para vigilância e acompanhamento de recém nascidos IgM+ de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola, suscetíveis no momento da vacinação. Brasília, 10 de maio de 2002.

37. Ali ME & Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 (2): 109-113.

38. Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC & Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (5): 797-801.

39. Atmar RL, Englund JA & Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (1): 217-216.

40.Brasil/Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro/SUSC/ADIM. Protocolo de atendimento e acompanhamento de recém-nascidos de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola. Rio de Janeiro, 2002.

41. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Burton AH, Brendel KA, Smith DC et al. *Epi Info*, Version 6. Atlanta, GA, USA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

42. Statistical Package for Social Sciences version 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA).

43. 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.

44. Lemos XRMR, Siqueira MM, Sá GRS, Gray M, Tipples GA. Evaluation of rubella IgG avidity maturation over time in pregnant women. [CD-ROM]. Livro de resumos do VIII Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva / 11<sup>th</sup> World Congress on Public Health. Rio de Janeiro, Brasil, 2006.

45. Donadio F F , Siqueira M M , Vyse A, Jin L, Oliveira, S A. The genomic analysis of rubella vírus detected from outbreak and sporadic cases in Rio de Janeiro, Brazil. J Clin Virol, 2003; 27:205-209.
46. 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.
47. 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.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Manual dos Comitês de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. (série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília-DF 2004; 60p.
49. Sá GRS, Camacho LAB, Siqueira MM, Stavola MS, Ferreira DA. Seroepidemiological profile of pregnant women after inadvertent rubella vaccination in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 2006; 19(6): 371-378.
50. Banatvala JE, Druce A, Best Jm, Al-nakib W. Specific IgM responses after rubella vaccination: potential application following inadvertent vaccination during pregnancy. BMJ 1977; 2:1263-1264.
51. Sato HK. Estudos dos efeitos da vacina contra rubéola sobre o produto da gestação de mulheres vacinadas durante campanha realizada no estado de São Paulo em 2001. Tese - Doutorado em Ciências, Faculdade de Medicina/USP, 2005.
52. Mohrdiech R et al. Avaliação do acompanhamento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Rio Grande do Sul, 2001-2002. Anais do Congresso Brasileiro de Epidemiologia/2004.- Recife
53. Will R. Perfil sorológico de gestantes inadvertidamente vacinadas contra rubéola [Dissertação de Mestrado]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva, UFBA, 2005.
54. Cradock-Watson JE. Laboratory diagnosis of rubella: past, present and future. Epidemiol Infect 1991; 107:1-15.
55. MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe.sinasc/cnv/nvRJ.def>; acessado em 08/01/2007).

## Anexo 1

### **FICHA PRELIMINAR PARA A AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DE MULHERES GRÁVIDAS VACINADAS INADVERTIDAMENTE OU QUE ENGRAVIDARAM ATÉ 30 DIAS APÓS VACINAÇÃO CONTRA A RUBÉOLA, 2001.**

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

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

Nome da Unidade Notificante \_\_\_\_\_

Nome da Unidade de Saúde onde faz Pré-Natal \_\_\_\_\_

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

Endereço \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_

Ponto de referência \_\_\_\_\_ Município de Residência \_\_\_\_\_

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

Data da nascimento da gestante \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_. Idade \_\_\_ anos. Data de consulta \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

#### **Antecedentes da gestante**

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

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

Foi vacinada contra rubéola (monovalente, dupla ou tríplice viral) antes da campanha? \_\_\_ (1=Sim, 2= Não, 9= Ign)

*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 \_\_\_\_\_ Hospital (se tiver) \_\_\_\_\_

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

#### *1- Dados sorológicos da mãe*

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

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

## Anexo 2

### **AValiação imunológica da gestante após vacinação inadvertida contra rubéola**

#### **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. Se permanece 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 após 30 dias da vacinação:**

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

**2.b.** IgM (-) com 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 (-) com IgG (+): Devido a coleta tardia, não é possível determinar o estado de imunidade da mulher no momento da vacinação. Orientamos o acompanhamento da gestante e do recém-nascido.



### Anexo 3



**GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE SAÚDE COLETIVA  
ASSESSORIA DE DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS  
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS DOENÇAS EXANTEMÁTICAS**

**FICHA PARA AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO  
DE RECEM NASCIDOS, NATIMORTOS E ABORTOS DE  
GESTANTES VACINADAS INADVERTIDAMENTE CONTRA RUBÉOLA**

DATA DA NOTIFICAÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ MUNICÍPIO: \_\_\_\_\_  
UNIDADE: \_\_\_\_\_

#### **1 - IDENTIFICAÇÃO MATERNA**

Nome completo: \_\_\_\_\_  
Idade em anos: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Bairro: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_  
Referência: \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

#### **2 - INFORMAÇÕES DA GESTAÇÃO ATUAL E PRÉ-NATAL**

DUM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data provável do parto: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Utilizou algum método para interromper a gravidez atual?  sim  não

Qual? \_\_\_\_\_

Fez Pré-natal:  sim  não Total de consultas: \_\_\_\_\_

Local(is): \_\_\_\_\_

Município: \_\_\_\_\_

Época de Início:  1º trimestre  2º trimestre  3º trimestre

Fez ultrassonografia (USG) ?  sim  não

Foram detectadas anormalidades na USG:  sim  não

Caso sim, quais: \_\_\_\_\_

Tomou algum medicamento na gravidez :  sim  não

Caso sim, quais e para que : \_\_\_\_\_

Fumou durante a gravidez:  sim  não

Fez uso de algum tipo de droga(s) durante a gravidez:  sim  não

Caso Sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Intercorrências durante esta gestação:**  sim  não

1.Hipertensão arterial  sim  não

2.Hepatite B  sim  não

3.Diabetes  sim  não

4. Rubéola  sim  não

5. Contato com caso de rubéola  sim  não

6.Sífilis  sim  não

7.Toxoplasmose  sim  não

8.HIV  sim  não

9.Hemorragias  sim  não

10 - Outra(s): \_\_\_\_\_

Data da vacinação contra rubéola: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade Gestacional: \_\_\_ sem.

Fez Sorologia para Rubéola pós vacina:  sim Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  não

Resultado: ( ) IgM + IgG – ( ) IgM + IgG + ( ) IgM – IgG + ( ) IgM – IgG -  
( ) Inconclusivo

Recomendação após resultado da sorologia para Rubéola:

acompanhar (IgM positivo)  acompanhar (coleta após 30 dias)

### 3 - EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO:

abortamento  nascido vivo  natimorto

#### 3.1 - INFORMAÇÕES SOBRE O ABORTAMENTO:

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade gestacional ( em semanas ) \_\_\_\_\_

Tipo de aborto:

Espontâneo  induzido por razões médicas  induzido por outras razões

Foi encaminhado material para exame anatomopatológico ?  sim  não

Local: \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

#### 3.2 - INFORMAÇÕES SOBRE O PARTO

DATA DO PARTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

LOCAL: \_\_\_\_\_ MUNICÍPIO \_\_\_\_\_

TIPO DE PARTO:  vaginal  cesáreo

Complicações durante o parto ?  sim  não

Caso sim, quais \_\_\_\_\_

**3.3 - NATIMORTO** N° da DO \_\_\_\_\_

Causas do óbito: \_\_\_\_\_

Sexo :  M  F

Peso: \_\_\_\_\_ g Idade Gestacional: \_\_\_\_\_ semanas

Presença de Malformação:  Sim  Não

Caso sim, especificar: \_\_\_\_\_

**3.4 - RECÉM NASCIDO** N° da DNV: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo  M  F Idade Gestacional \_\_\_\_\_ semanas

Peso ao nascer: \_\_\_\_\_ g Estatura: \_\_\_\_\_ cm

Apgar 1° min. \_\_\_\_\_ Apgar 5° min. \_\_\_\_\_ Perímetro Cefálico: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro Abdominal \_\_\_\_\_ cm Perímetro Torácico \_\_\_\_\_ cm

Tocotraumatismo: :  Sim  Não

Caso sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Situação do RN:**

Alta com a mãe  Sim (data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)  Não

Alta por óbito  Sim (data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_) N° da DO: \_\_\_\_\_

Foi internado  Sim (data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)  Não

Local: \_\_\_\_\_ N° prontuário: \_\_\_\_\_

Alta  Óbito N° da DO: \_\_\_\_\_  Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**4 - EXAME FÍSICO DO RN:**

Data do atendimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_

Anormalidades detectadas:

Anormalidades	SIM	NÃO	IGN	data
Catarata ( bilateral ou unilateral)				
Glaucoma congênito				
Anoftalmia/microftalmia				
Microcefalia				
Calcificação intra-craniana				
Persistência do canal arterial				

Estenose pulmonar				
Cardiopatía não especificada				
Cardiopatía especificada ( especificar abaixo)				
Meningoencefalite				
Hepatomegalia				
Esplenomegalia				
Icterícia				
Trombocitopenia				
Púrpura ( petéquias, equimoses )				
Outras				

**Dados da sorologia para Rubéola do recém nato:**

Data da coleta	Resultado IgM	Resultado IgG

Amostras para isolamento viral ( swab de nasofaringe):

Se foi colhido outro tipo de amostra especificar: \_\_\_\_\_

Data da coleta \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

**Sorologias para outras etiologias:**

Teste	Data da coleta	Resultado IgM	Resultado IgG
CMV			
Toxoplasmose			
Sífilis			
Herpes			
Outros			

**USG Transfontanela:** \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Avaliação neurológica :** data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Avaliação otorrinolaringológica :** data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Teste de emissão otoacústica:** data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

**Avaliação oftalmológica :** data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

**Avaliação cardiológica :** data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

Preenchimento pela Vigilância Epidemiológica da SMS/SES-RJ

**CLASSIFICAÇÃO FINAL DO CASO:**

- ( ) SEM INFEÇÃO – DESCARTADO
- ( ) INFEÇÃO CONGÊNITA – associada ao vírus selvagem
- ( ) INFEÇÃO CONGÊNITA – associada ao vírus vacinal
- ( ) SRC – associada ao vírus selvagem
- ( ) SRC – associada ao vírus vacinal
- ( ) outro diagnóstico – especificar

Observações:

Responsável pelo preenchimento: \_\_\_\_\_

Setor: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Anexo 4



**GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE SAÚDE COLETIVA  
ASSESSORIA DE DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS  
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS DOENÇAS EXANTEMÁTICAS**

### **PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DE RECÉM-NASCIDOS FILHOS DE GESTANTES VACINADAS INADVERTIDAMENTE CONTRA A RUBÉOLA**

#### **FICHA INDIVIDUAL DE ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS PARA SOROLOGIA E ISOLAMENTO VIRAL PARA O LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA (FIOCRUZ) \***

MUNICÍPIO: \_\_\_\_\_ NOTIFICANTE \_\_\_\_\_

NOME DO RN \_\_\_\_\_  
DATA DE NASCIMENTO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_ ( 1=M, 2=F)  
PESO AO NASCER \_\_\_\_\_ g EST. \_\_\_\_\_ cm P.C= \_\_\_\_\_ cm

NOME DA MÃE \_\_\_\_\_  
ENDEREÇO \_\_\_\_\_  
BAIRRO \_\_\_\_\_  
TELEFONES DE CONTATO \_\_\_\_\_

#### **ASSINALAR RESULTADO DE SOROLOGIA DA MÃE NA GESTAÇÃO:**

IgM POS / NEG / INDETERMINADO / NÃO REALIZADO  
IgG POS / NEG / INDETERMINADO / NÃO REALIZADO

**DATA DA COLETA DE SOROLOGIA DO RN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 1ª ( ) 2ª ( ) AMOSTRAS**

#### **ASSINALAR RESULTADO DE SOROLOGIA DO RECÉM-NASCIDO:**

IgM POS / NEG / INDETERMINADO  
IgG POS / NEG / INDETERMINADO

**TITULAÇÃO DE IgG (2ª AMOSTRA): 1 = QUEDA 2= PERSISTÊNCIA 3= AUMENTO**

#### **AMOSTRAS PARA ISOLAMENTO VIRAL: SWAB NASOFARÍNGEO**

DATA DE COLETA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

RESULTADO : \_\_\_\_\_ (1 =POS, 2 = NEG. , 9 = NÃO REALIZADO )

DATA DE PREENCHIMENTO DA FICHA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: \_\_\_\_\_

**FAVOR PREENCHER ESTA FICHA PARA CADA CRIANÇA**

**\* LABORATÓRIO DE VIROLOGIA / FIOCRUZ: PAV. CARDOSO FONTES, 1º ANDAR, A/C DE DRA. MARILDA SIQUEIRA.**

## Anexo 5



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE SAÚDE COLETIVA  
ASSESSORIA DE DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS

### PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DE RECÉM-NASCIDOS FILHOS DE GESTANTES VACINADAS INADVERTIDAMENTE CONTRA A RUBÉOLA

Ficha de referência e contra referência de RN para diagnóstico no Instituto Nacional de Educação de Surdos (Divisão de Audiologia / INES / MEC), Rua das Laranjeiras, nº 232, Rio de Janeiro/RJ.

Encaminhamos \_\_\_\_\_ (Idade= \_\_\_\_\_) filho de \_\_\_\_\_ (Idade= \_\_\_\_\_), residente no município de \_\_\_\_\_ (RJ), que faz parte do Protocolo de Acompanhamento dos RN de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola (GVI), para realização de teste de Otoemissão Acústica por produto de distorção + pesquisa do reflexo cócleo-palpebral.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sorologia Mãe = IgM ( ) IgG ( ) Sorologia RN = IgM ( ) IgG ( ) P = positivo N = negativo
---

#### Parecer da DIAU/INES:

OD Passou ( ) Falhou ( )

- Triagem auditiva neonatal

OE Passou ( ) Falhou ( )

- Reflexo cócleo-palpebral : Presente ( ) Ausente ( )

Conduta sugerida: ( ) Realizar exame ORL  
( ) Realizar exame timpanometria  
( ) Realizar exame de aud. tronco cerebral (BERA)  
( ) Reavaliar aos 4 anos  
( ) Retorno para reteste em ----/----/-----

Responsável: \_\_\_\_\_

Data: ----/----/-----

## Anexo 6

### **PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE AMOSTRAS PARA DETERMINAÇÃO DE ANTICORPOS IgM E IgG CONTRA RUBÉOLA E PARA ISOLAMENTO VIRAL**

#### **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 5 ml de sangue para as mães e 3 ml para as crianças.

No laboratório:

2. Em serviços que não dispõem de centrífuga, 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 centrífuga, após retração do coágulo, centrifugar o soro no próprio tubo, com tampa, a 1500 rpm, 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°C por, no máximo, 48 horas. Após, no freezer em temperatura de -20°C.

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 narinas (parte posterior, perto da nasofaringe) e um de garganta, friccionando a mucosa para obter um número adequado de células.

2. 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).

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

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



## Anexo 7

### **RECOMENDAÇÕES PARA EXAME ANATOMOPATOLÓGICO**

Todo produto eliminado pela mulher proveniente de aborto ou curetagem ou ainda, coágulos sanguíneos, tecidos membranáceos ou sólidos, deve ser imediatamente colocado em solução de formol a 10 %.

Caso a perda de qualquer produto vaginal pela mulher tenha ocorrido no domicílio, recomenda-se colocá-lo em álcool para conservá-lo, com posterior encaminhamento ao laboratório.

No que diz respeito ao natimorto, o material deverá ser conservado em frigorífico adequado, isto é, a cerca de 4° C. O espécime não deve ser fixado em formol, como as biópsias, a fim de facilitar o estudo necroscópico.

A placenta deverá ser enviada em formol a 10%.

OBS.: solução de formol a 10% significa 1 parte de formol para 9 partes de água; o formol adquirido em frascos é comercializado sob a forma de formaldeído, formol bruto a 45 % , formalina., etc.

O material colocado no formol pode permanecer por tempo indeterminado, embora seja recomendado levá-lo o mais rápido possível ao laboratório para o exame anatomopatológico.

O material não fixado em formol deve ser enviado o mais rápido possível ao laboratório.

**ATENÇÃO: em casos de maior distância entre o local do óbito e o laboratório que realizará o exame, deverá ser providenciado condições adequadas para o transporte do natimorto, o qual recomenda-se seja colocado em caixa de isopor com gelo (gelox) , visando a conservação do mesmo até o destino para o laboratório. O material deverá ser acompanhado de:**

- resumo clínico do caso;
- autorização da família para necrópsia;

**→ nenhum natimorto será aceito pelo laboratório de referência caso não preencha os requisitos especificados acima, estando esses procedimentos sob a responsabilidade do médico requisitante.**

**Encaminhar as amostras para diagnóstico no Laboratório de Referência no Estado do Rio de Janeiro: Hospital Universitário Gafrée-Guinle - RUA MARIZ E BARROS, Nº 775 – TIJUCA / RJ**

**Laboratório de Anatomia Patológica / tel. (21) 2568 – 8119  
a / c de Dr. Carlos Alberto Basílio**

**Anexo 8**



**GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE SAÚDE COLETIVA  
ASSESSORIA DE DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS**

**Protocolo de RN filhos de Gestantes Vacinadas Inadvertidamente contra Rubéola**

Ficha de referência e contra referência de RN para o diagnóstico no Serviço de  
Pediatria do Hospital \_\_\_\_\_

Encaminhamos o RN \_\_\_\_\_, filho  
de \_\_\_\_\_, residente no município de -----  
-----, que faz parte do Protocolo de acompanhamento das gestantes vacinadas  
inadvertidamente contra rubéola.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Responsável pela Vig. Epidemiológica da SMS de -----

Espaço reservado para o parecer do Serviço de Pediatria:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

**Anexo 9. Recém-nascidos com malformações congênicas segundo resultados de sorologia para rubéola e sarampo, situação sorológica materna para rubéola, peso e tipo de defeito congênito. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002**

Mun.	Sit.	Peso (g)	Nº	Data	Data	Int.	Rub	Rub	Rub Tit.	Int.	Data	Rub	Rub	Rub Tit.	Isol	Sar #	Sar #	Tipo de
Resid.	sorol. GVI	RN	LAB (**)	nasc.	sorol 1	DN-S1	IgM <sub>1</sub>	IgG1	IgG1	S2-S1	sorol 2	IgM2	IgG2	IgG2	Viral Rub	IgG1	IgM1	Malformação
S.Gonçalo	Susc	1930	2132	20.06.02	05.07.02	15	NEG	POS	153,09	11	16.07.02	NEG	POS	142,14		N Reat	N Reat	Hipospadia
P.Frontin	Susc	2290	2242	18.06.02	23.07.02	35	NEG	POS								Reat	N Reat	Não especificada
S.Gonçalo	Susc	2610	2252	11.07.02	16.07.02	5	NEG	POS										Cisto epididimario
D.Caxias	Susc	1820	2574	19.06.02	12.08.02	54	NEG	POS								Indet	N Reat	Sopro sistólico
R.J	Susc	1960	2699	12.08.02	13.08.02	1	NEG	POS								Reat	N Reat	Oftalmo anormal
Niterói	Susc	3610	2335	12.07.02	31.07.02	19	NEG	POS	135,1	37	06.09.02	NEG	POS	59,47				Torção intestinal
R.J	Susc	3600	2170	02.07.02	04.07.02	2	NEG	POS		105	17.10.02							Pe torto congênito
R.J	Susc	3050	2307	19.07.02	26.07.02	7	NEG	POS	85,95	104	07.11.02	NEG	POS	13,33				Pe torto congênito
R.J	Susc	2400	3238	01.07.02	13.09.02	74	NEG	POS								Indet	N Reat	Osteogênese imperfecta
R.J	Indet.	2940	2295	18.07.02	24.07.02	6	NEG	POS	54,4	92	24.10.02	NEG	POS	15,36				Pe torto congênito
R.J	Indet.	2860	2268	07.07.02	17.07.02	10	NEG	POS		43	29.08.02	NEG	POS					Anoftalmia E
S.J.Meriti	Indet.	3645	2978	25.08.02	26.08.02	1	NEG	POS										Mielomeningocele
Macaé	Indet.	2040	2254	11.07.02	22.07.02	11	NEG	POS								Reat	N Reat	Não especificada
Niterói	Indet.	3415	3381	12.09.02	13.09.02	1	NEG	POS										Não especificada
Saquarema	Indet.	3200	2362	10.05.02	01.07.02	52	NEG	NEG		149	27.11.02							PCA,glaucoma,macrocefalia
N.Iguaçu	Indet.	2750	2812	14.08.02	16.08.02	2	NEG	POS		21	06.09.02	NEG	POS	50,75				CIV, hidrocefalia
N.Iguaçu	Indet.	2745	2288	28.06.02	04.07.02	6	NEG	POS										Hidronefrose bilateral
Queimados	Indet.	2600	4002	07.08.02	25.11.02	110	NEG	POS		130	04.04.03	NEG	NEG					Microcefalia, corioretinite
P.Alferes	Indet.	1700	2843		13.08.02		NEG	POS								N Reat	N Reat	Não especificada
Tanguá	Indet.	2200	2433	12.07.02	22.07.02	10	NEG	POS								Reat	N Reat	Não especificada
Pinheiral	Indet.	2810	3201	02.09.02	10.09.02	8	NEG	POS										Não especificada
Niterói	Indet.	3930	2324	28.07.02	29.07.02	1	NEG	POS		8	06.08.02	NEG	POS					Não especificada
D.Caxias	Indet.	2435	2353	17.06.02	25.07.02	38	NEG	POS		259	10.04.03		NEG			Reat	N Reat	Não especificada
D.Caxias	Indet.	3450	3638	14.08.02	08.10.02	55	NEG	POS	52,86	105	21.01.03	NEG	POS	8,99				Não especificada
R.J	Indet.	3355	2311	23.07.02	23.07.02	0	NEG	POS	240,97	231	11.03.03	NEG	POS	12,75	NEG			PCA,epicanto
R.J	Indet.	3080	2837	26.07.02	23.08.02	28	NEG	POS	167,26	144	14.01.03	NEG	POS	8,58				Cardiopatia, espinha bífida
R.Flores	Indet.	2000	2063	20.06.02	20.06.02	0	NEG	POS							NEG	N Reat	N Reat	Hidrocefalia
P.Real	Indet.	3690	3225	09.09.02	11.09.02	2	NEG	POS	74,6	154	12.02.03		NEG	5,85				CIA tipo fossa oval
Nilópolis*	Indet.	1835					SINF	SINF										Catarata
R.J	Ign	3500	3970	23.07.02	13.11.02	113	NEG	POS										Não especificada
S.J.Meriti	Ign	2370	1851	21.05.02	22.05.02	1	NEG	POS							NEG	Reat	N Reat	Não especificada
S.J.Meriti*	Ign						SINF	SINF										DO 3859087

\* natimortos # Sorologia para sarampo: N Reat = não reativo  
 \*\* FIOCRUZ Reat = reativo  
 Indet = indeterminado

**Anexo 10. Resultados de histopatologia das amostras de produtos da concepção das GVI. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002**

GVI (Nº reg SES-RJ)	IG (sem)	Data da vacina	Intervalo vacinacoleta	Resultado Fiocruz **	Situação sorológica	Desfecho da gestação	Material analisado	Histopatologia (#) Microscopia *
Reg. 1180 21 anos	4	05/11/2001	60 dias	IgM neg / IgG pos	Indeterminada Lab. 364	Aborto espont.	Tec.embrionário	Decídua com congestão vascular, focos hemorrágicos recentes e infiltrado inflamatório agudo.
Reg.2088 17 anos	Ign	05/11/2001	88dias	IgM neg / IgG pos	Indeterminada Lab. 914	Aborto espont.	Placenta	Placenta apresentando infarto focal e focos de mineralização vilositária e decidual.
Reg.1093 16anos	5	10/11/2001	75dias	IgM neg / IgG pos	Indeterminada Lab. 439	Aborto espont.	Placenta	Vilosidades imaturas com nós sinciciais, raros focos de calcificação. Depósitos de material fibrinóide intervilositários. Não há infiltrado inflamatório.
Reg.1342 26 anos	1	30/11/2001	38dias	IgM neg / IgG pos	Indeterminada Lab. 407	Aborto espont.	Tec.embrionário	Vilosidades imaturas em degeneração, decídua com exsudato fibrino-leucocitário.
Reg.1484 26 anos	-3	29/11/2001	123dias	IgM neg / IgG pos	Indeterminada Lab. municipal	Natimorto	Placenta e tecido fetal	Infiltrado inflamatório agudo, inespecífico.Congestão visceral generalizada. Conclusão: corio-amnionite inespecífica. Possível relação com mecanismos vasculares.
Reg. 31 21 anos	2	15/11/2001	74 dias	IgM neg / IgG pos	Indeterminada	Natimorto, 32 semanas, peso 1.835 g	Placenta e tecido fetal	Vasos congestionados, sinusoidais, depósitos fibrinóides, focos de calcificação.Pequenos infartos subcoriais.Alterações circulatórias.
Reg.1319 25 anos	-2	09/11/2001	109dias	Sem lab.	Ignorada	Aborto espont.	Restos embrionários	Áreas de necrose e infiltrado inflamatório agudo.
Reg.525 22 anos	4	14/11/2001	56 dias	Sem lab.	Ignorada	Aborto espont.	Tec.embrionário	Proliferação trofoblástica focal e estroma esclerótico. Decídua com infiltrado inflamatório agudo.
Reg.1710 16 anos	6	29/11/2001	163dias	IgM neg / IgG pos	Indeterminada Lab. 2045	RN prematuro, 34 semanas, peso 2kg	Placenta	Vilosidades coriais compatível com final do segundo trimestre, infiltrado inflamatório agudo com focos de supuração no córion.

(#) exames realizados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/UNIRIO

\* não foram encontradas alterações histopatológicas compatíveis com infecção viral.

\*\* exames realizados no Laboratório de Referência de Sarampo e Rubéola/Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

## PARTE 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A estratégia de campanha de vacinação em massa para as mulheres em idade fértil em todo o território brasileiro foi uma conduta de saúde pública, baseada em experiências bem sucedidas em países europeus e nos EUA, que reduziram a incidência da rubéola e da SRC através das ações de imunização combinando a vacinação infantil com a de mulheres em idade reprodutiva.

Na realização da campanha a preocupação era garantir que não fossem vacinadas mulheres grávidas e, na ocorrência de vacinação inadvertida em gestantes, ficasse assegurado o seu acompanhamento visando a detecção das que eram suscetíveis à rubéola no momento da vacinação e o seguimento das mesmas durante o pré-natal pois havia a possibilidade de ocorrência de viremia materna pelo vírus vivo atenuado nas mulheres suscetíveis expostas.

Apesar da incerteza sobre a segurança da vacina em gestantes e da probabilidade de que viessem a ser vacinadas mesmo com as recomendações em contrário, o risco de SRC pelo vírus selvagem justificou a campanha. Este risco existiu considerando-se que, através da campanha de MIF, detectou-se alto percentual de população feminina suscetível na faixa etária de 15 a 29 anos (12,6%) observado neste estudo em 2001, e também em outros estados brasileiros.

Com base nas informações de estudos prévios, as estratégias de vacinação em MIF justificavam-se diante do risco potencial de infecção pelo vírus selvagem na gravidez quando comparado ao *risco teórico estimado* pelo vírus vacinal em torno de 1,3% a 1,6%, já que nenhum estudo detectou crianças com defeitos congênitos a partir do acompanhamento de GVI suscetíveis.

Um dos objetivos deste estudo foi avaliar o risco de infecção fetal pelo vírus vacinal da rubéola através de revisão sistemática da literatura evidenciando que a probabilidade deste evento, expressa através da estimativa do *risco máximo de SRC* (obtida pelo limite superior de 95% do intervalo de confiança), considerando todos os estudos selecionados, é de 0,9 por 1000 nascidos vivos de gestantes suscetíveis vacinadas contra rubéola.

O cálculo da *taxa de infecção congênita combinada* pelo vírus vacinal da rubéola com a cepa RA27/3 foi de 2,3%, semelhante à taxa de infecção congênita corrigida encontrada nos dados do acompanhamento dos recém-nascidos de GVI no

**Formatado:** Alinhamento vertical: Superior, Não Diferente na primeira página

**Formatado:** Versalete

**Formatado:** Recuo: Primeira linha: 0 cm

**Excluído:** .

**Formatado** ... [1]

**Excluído:** Ministério da Saúde¶  
Fundação Oswaldo Cruz¶  
Escola Nacional de Saúde Pública¶  
Doutorado em Saúde Púb[ ... [2]

**Formatado:** Recuo: Primeira linha: 0 cm

**Formatado:** Recuo: Primeira linha: 0 cm

**Tabela formatada**

**Formatado** ... [3]

**Tabela formatada**

**Formatado** ... [4]

**Tabela formatada**

**Formatado** ... [5]

**Tabela formatada**

**Formatado:** Recuo: Primeira linha: 0 cm

**Excluído:** ¶

**Formatado:** Fonte: 9 pt

**Formatado:** Posição: Horizontal: Direita, Em relação a: margem

**Formatado:** À direita: 0,63 cm

Estado do Rio de Janeiro (2,16%). Mesmo considerando-se que não ocorreram casos de SRC associados à vacinação, a taxa de infecção congênita obtida neste estudo não é desprezível e deve ser considerada quando ações programáticas de imunização em grandes contingentes de mulheres são planejadas.

A estratégia de campanha de vacinação em MIF envolve o risco de vacinar mulheres grávidas pois, por maior que sejam os cuidados e as orientações repassadas à população, é plausível que muitas mulheres desconheçam sua gravidez até 3 a 4 semanas de idade gestacional, o que foi observado neste estudo, em que a média de idade gestacional das mulheres suscetíveis foi de 4 semanas no total e de 2,3 semanas para as GVI suscetíveis, sendo este o período de embriogênese.

Na investigação e acompanhamento dos recém-nascidos de gestantes suscetíveis vacinadas inadvertidamente deve-se levar em consideração que tratando-se de exposição a *vírus vivo atenuado* é legítimo supor que os efeitos sobre o feto (se existiram porque houve viremia materna e passagem transplacentária) também tenham magnitude menor do que os causados pelo vírus selvagem, e se apresente com sinais clínicos mais atenuados, podendo assim, dificultar o diagnóstico.

A infecção do feto pelo vírus vacinal no período da gestação em que a vulnerabilidade à SRC já está demonstrada, indica a necessidade de investigação adicional destas crianças com vistas a detecção de alterações mais sutis do que a SRC plenamente manifesta, que possam resultar de infecção fetal por vírus atenuado.

A confirmação da ausência de SRC associada à vacina neste estudo, não autoriza que seja liberada a vacinação de gestantes.

**Formatado:** Fonte: 12 pt

O estudo no Estado do Rio de Janeiro teve um número expressivo de recém-nascidos avaliados laboratorialmente. Os resultados de acompanhamento sorológico específico para rubéola dos RN evidenciaram que a soronegatividade para IgG se dá em torno do quinto ao sétimo mês de vida da criança quando os títulos de anticorpos maternos iniciam seu declínio. Este achado é importante para ser considerado e discutido na vigilância epidemiológica da SRC que recomenda acompanhamento sorológico com intervalo de 3 meses após a 1ª amostra para observação de queda de IgG.

As evidências geradas por este estudo fornecem subsídios para o Programa Nacional de Imunizações e para o Programa de Controle da Rubéola e SRC sugerindo-se:

**Formatado:** Fonte: 9 pt

**Formatado:** Posição:  
Horizontal: Direita, Em relação  
a: margem

**Formatado:** À direita: 0,63  
cm

(1) manter a recomendação de evitar a vacinação contra rubéola em gestantes, inclusive no controle de surtos de rubéola, e de evitar a gravidez até 30 dias após a vacinação, conforme orientação do ACIP/CDC de outubro de 2006.

(2) a manutenção da notificação e captação das gestantes vacinadas inadvertidamente e das mulheres que engravidem até 30 dias após a vacinação, para acompanhamento clínico-laboratorial das que foram *suscetíveis* e *indeterminadas quanto ao estado imunológico* para avaliação dos produtos da concepção. Foram estes procedimentos que permitiram assegurar que o único caso de SRC detectado entre as crianças incluídas neste estudo (filho de GVI captada no momento do parto) havia resultado de infecção natural em surto ocorrido em uma micro-região da cidade do Rio de Janeiro por ocasião do início da campanha de vacinação. Se a infecção da mãe daquele recém-nascido pelo vírus selvagem não tivesse sido detectada, a SRC poderia ter sido atribuída à vacina.

(3) não interrupção da gravidez nos casos de vacinação inadvertida contra rubéola.

(4) o seguimento por um período maior de observação (preferencialmente até a idade pré-escolar) dos recém-nascidos das mulheres suscetíveis vacinadas para garantir-se uma avaliação clínica mais acurada dos RN, afastando outras causas de infecção congênita ou outras malformações por distúrbios genéticos, endócrinos ou mesmo sem causa definida. A confirmação definitiva da segurança da vacina para o feto depende deste acompanhamento dos recém-nascidos até aproximadamente os 4 anos de idade, com o objetivo de realizar, além das avaliações clínicas especializadas, uma avaliação audiométrica que descarte com maior segurança qualquer possibilidade de deficiência auditiva.

(5) discussão e re-avaliação pela Vigilância Epidemiológica da conduta de acompanhamento laboratorial dos casos suspeitos de SRC, adotando o intervalo mínimo de seis meses entre a 1ª e 2ª coletas de soro do RN para avaliação de queda de IgG, considerando os achados laboratoriais deste estudo.

(6) implantar a vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas prioritariamente no grupo de mulheres em idade fértil da campanha (12-39 anos) permitindo avaliações laboratoriais para outros agentes etiológicos (sarampo, parvovírus B19, herpes vírus, citomegalovírus) considerando o potencial de infecção fetal desses vírus.

(7) instituir em todas as maternidades a vacinação contra rubéola nas mulheres no pós-parto imediato, além da manutenção da vacinação com duas doses na população infantil.

(8) realização de estudo sorológico para sarampo em amostra de recém-nascidos de baixo peso, considerando que os resultados deste estudo não foram conclusivos quanto à possibilidade de infecção fetal pelo vírus vacinal do sarampo.

**Excluído:** ¶

¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶  
¶

**7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**¶

¶

1. Forbes JA. Rubella: Historical aspects. Am J Dis Child 1969;118:5 -11.¶
- ¶
- 2.Gregg NMcA. Congenital cataract following German measles in the mother.Trans Opthalmol Soc Aust 1941; 3:35-46. ¶
- ¶
- 3.Cradock-Watson JE. Laboratory diagnosis of rubella: past, present and future. Epidemiol Infect 1991;107:1-15.¶
- ¶
- 4.Webster WS. Teratogen update: congenital rubella.Teratology 1998; 58:13-23.¶
- ¶
- 5.Banatvala JE & Brown DWE. Rubella. Lancet 2004; 363: 1127-1137.¶
- ¶
- 6.Swan C, Tostevin AL, Moore B et al. Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy. Med J Aust 1943; 2 :201-210.¶
- ¶
- 7.Gregg NMcA. Further observations on congenital defects in infants following maternal rubella. Trans Ophthal Soc Aust 1944; 4:119-131.¶
- ¶
- 8.Greenberg M, Pellitteri O & Barton J. Frequency of defe( ... [6]

**Formatado:** Normal, Recuo: Primeira linha: 0 cm

**Formatado:** Fonte: Não Negrito

**Formatado:** Fonte: Não Negrito

**Tabela formatada**

**Formatado:** Fonte: 9 pt

**Formatado:** Posição: Horizontal: Direita, Em relação a: margem

**Formatado:** À direita: 0,63 cm



<b>Página 167: [1] Formatado</b>	<b>Luiz Henrique Sá</b>	<b>1/5/2007 23:43:00</b>
Versalete		
<b>Página 167: [1] Formatado</b>	<b>Luiz Henrique Sá</b>	<b>1/5/2007 23:44:00</b>
Sublinhado, Versalete		
<b>Página 167: [1] Formatado</b>	<b>Luiz Henrique Sá</b>	<b>1/5/2007 23:43:00</b>
Versalete		
<b>Página 167: [2] Excluído</b>	<b>Luiz Henrique Sá</b>	<b>1/5/2007 17:03:00</b>
<b>Ministério da Saúde</b>		
<b>Fundação Oswaldo Cruz</b>		
<b>Escola Nacional de Saúde Pública</b>		
<b>Doutorado em Saúde Pública</b>		



**Estudo prospectivo das gestantes vacinadas contra rubéola e resultados da gravidez. Estado do Rio de Janeiro, 2001 - 2002**

*Gloria Regina da Silva e Sá*

**Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca / FIOCRUZ  
para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde**

Orientadores:

**Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho**

Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos-ENSP / FIOCRUZ

**Prof<sup>ª</sup>. Dra. Marilda Mendonça Siqueira**

Laboratório de Referência Nacional em Sarampo e Rubéola

Departamento de Virologia / IOC / FIOCRUZ

**2007**

A meu pai (*in memoriam*),

Gilberto,  
Guilherme e Luiz Henrique,  
pelo estímulo e por acreditarem nos meus sonhos.

## **Agradecimentos**

Ao longo do desenvolvimento deste estudo várias pessoas estiveram envolvidas, com diferentes graus de participação, as quais não posso deixar de agradecer.

Em primeiro lugar, aos profissionais da vigilância epidemiológica e imunização das Secretarias Municipais de Saúde dos 92 municípios do Estado que realizaram a notificação, captação e acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente sem o qual este estudo não poderia ser realizado.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho, mestre por excelência, por sua capacidade científica, sua dedicação e compreensão, presença firme e constante durante os anos de doutorado. Sua capacidade em conciliar o aprendizado acadêmico com a experiência em serviço tornou possível este trabalho.

À amiga Prof. Dra. Marilda Mendonça Siqueira, minha co-orientadora, virologista responsável pelo laboratório de referência nacional no programa de controle da rubéola e SRC, que sempre me incentivou durante este percurso, esclarecendo minhas dúvidas de laboratório.

À Dra. Mônica Santos Stavola, amiga da SES-RJ, colega de trabalho desde 1999 na vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas. Juntas trabalhamos na campanha de MIF com dupla viral e conduzimos o acompanhamento das GVI e dos RN no Estado do Rio de Janeiro.

Aos profissionais da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, em especial ao pediatra Dr. José Gilberto de Sá e demais profissionais do Hospital Municipal Jesus/SMS-RJ que realizaram o acompanhamento clínico-laboratorial dos recém-nascidos das GVI.

À Dra. Denise Cardoso Sztajnbok, do Serviço de Pediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ pelo atendimento e acompanhamento clínico-laboratorial dos recém-nascidos das GVI.

À Jane Torgano, da SMS-RJ, pelo contato contínuo durante o acompanhamento das GVI e repasse dos dados referentes ao município do Rio de Janeiro.

À Dra. Carla Torres de Araújo, responsável pela Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/Programa Estadual de Imunizações–SES-RJ, pelo apoio integral recebido durante os anos de doutorado.

Aos profissionais dos laboratórios envolvidos, em especial Daise Ferreira, Xênia Lemos e Jalusy na FIOCRUZ, pelo constante repasse de informações e Maira no LACNN.

Ao Dr. Carlos Alberto Basílio do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle/UNIRIO que realizou a análise anatomopatológica dos produtos de abortos no acompanhamento das GVI, dentro do espírito de colaboração com a SES-RJ.

À equipe da Divisão de Audiologia/ Instituto Nacional de Educação de Surdos/MEC, em especial a fonoaudióloga Suely pela realização de exames de otoemissão acústica e acompanhamento clínico dos RN.

Às colegas das Secretarias de Saúde dos Estados, em especial Helena Sato (SP), Rosane Will (BA) e Renate Mordieck (RS) por disponibilizarem seus dados de acompanhamento das GVI utilizados na revisão sistemática deste estudo.

À colega Rosa Castália, do Ministério da Saúde, pela cessão dos dados de acompanhamento das GVI no Brasil.

A Daniel Moreira e Anderson Baptista, da Assessoria de Doenças Imunopreveníveis /SES-RJ, pela ajuda constante na confecção de planilhas de dados, gráficos e tabelas.

Ao meu irmão Luiz Damião pela paciência, incentivo e ajuda na confecção de tabelas.

Aos colegas da Secretaria de Estado de Saúde-RJ que me incentivaram durante esta trajetória.

## Resumo

Em 2001 foi realizada a Campanha de Vacinação contra rubéola em mulheres de 15 a 29 anos no Estado do Rio de Janeiro, como parte da estratégia nacional para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). A orientação técnica era não vacinar gestantes; na possibilidade desta ocorrência, recomendou-se o acompanhamento das gestantes vacinadas e das mulheres que engravidassem até 30 dias após a vacinação. Os objetivos deste estudo foram: estimar o risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola a partir dos dados publicados até então, analisar o estado imunológico das gestantes vacinadas e estimar o risco de SRC e infecção congênita associados ao vírus vacinal. A metodologia empregada foi a revisão sistemática e meta-análise para o primeiro artigo e a de estudo prospectivo não controlado para o acompanhamento das gestantes e recém-nascidos. Os métodos laboratoriais incluíram testes sorológicos rubéola-específicos para IgM e IgG, PCR para detecção viral e análise molecular para diferenciação viral.

Na meta-análise dos estudos, a taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola-cepa RA27/3, foi de 2,3% (IC 95%: 1,43%-3,12%). O risco teórico máximo de SRC foi de 0,9/1000 nascidos vivos de gestantes suscetíveis vacinadas. Foram acompanhadas 2292 gestantes vacinadas, sendo 288 (12,6%) suscetíveis à rubéola. Em 75% destas, a idade gestacional era de até 5 semanas à época da vacinação. Os desfechos conhecidos da gestação foram: 1577 nascidos vivos (96,4%), 52 abortos (3,2%) e 7 natimortos (0,4%). Dos 1577 RN analisados laboratorialmente, foram identificados 8 com positividade para IgM, sendo 4 filhos de gestantes suscetíveis (4/204): taxa de infecção congênita (ICR) de 1,96% (IC 95%: 0,54%-4,94%). A taxa de infecção congênita corrigida foi de 2,16% (8/370; IC 95%: 0,9%-4,2%), considerando-se todos os RN IgM positivos. O seguimento das gestantes não detectou nenhum caso de SRC decorrente da vacinação contra a rubéola. Não foram observadas diferenças entre as médias de peso dos recém-nascidos segundo resultado de IgM para rubéola.

Nenhum RN de baixo peso apresentou positividade para IgM sarampo-específica. Na análise multivariada, o estado sorológico das mães para rubéola e idade gestacional no momento da vacinação não modificou o efeito da idade gestacional do RN como determinante do peso ao nascer. Os resultados sugerem: (1) manter a contra-indicação de vacinação contra rubéola na gravidez; (2) não interromper a gravidez em caso de vacinação inadvertida; (3) manter o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente; (4) realizar acompanhamento dos RN com infecção congênita pelo vírus vacinal (IgM +) até a idade pré-escolar.

**Palavras-chave: rubéola, imunização, gravidez, risco de infecção congênita, revisão sistemática**

### **Abstract**

A Rubella Mass Vaccination Campaign targeting 15-29 year-old women was conducted at Rio de Janeiro State in 2001 as a part of Brazillian strategy for SRC control. The technical issue was not vaccinated pregnant women; the possibility of vaccinating women unaware of their pregnancy prompted the follow-up up of pregnant women inadvertently vaccinated against rubella and also that women who were pregnant up to 30 days after vaccination. The objectives of this study were: to estimate the risk of Congenital Rubella Infection (CRI) associated with the vaccine virus based on articles from scientific literature published up to date, to analyse the immunological status of pregnant women for rubella infection at the time of vaccination and to estimate the risk of Congenital Rubella Syndrome (CRS) and CRI in neonates associated with the vaccine virus. The methodology chosen was a systematic review and meta-analysis to the first article and a prospective uncontrolled study to the follow-up of pregnant women and their newborns. Laboratory methods included serum enzyme immune assay (EIA) for rubella IgM and IgG detection, polymerase chain reaction (PCR) for viral detection and genomic analysis for viral differentiation.

As a result of meta-analysis of studies, the rate of combined CRI associated with the vaccine virus, strain RA27/3, was 2,3% (95% CI: 1,43%-3,12%). The maximum theoretical risk of CRS was 0,9 per 1000 newborn infants of susceptible pregnant women vaccinated. In 75% of susceptible pregnant women the gestational age was 5 weeks or less. The results of pregnancy were: 1577 newborns (96,4%), 52 abortions (3,2%) and 7 (0,4%) stillborns. Of the total 1577 newborns sorologically tested, eight of them were identified with positivity to rubella-specific IgM and four neonates of these were born from susceptible pregnant women (4/204): CRI rate of 1,96% (95% CI: 0,54%-4,94%). The CRI corrected rate was 2,16% (8/370; 95% CI: 0,9%-

4,2%) considering all IgM positive newborns. No cases of CRS were detected in the follow-up of pregnant women inadvertently vaccinated against rubella. No differences in neonates` s birth weight medians were observed according rubella-specific IgM results. None of low birth weight newborns were measles-specific IgM positive. In a multivariate analysis, the mothers` s rubella serological state and the gestational age at the time of vaccination do not change the effect of newborn gestational age as determinant of birth weight. Our results suggests: (1) pregnancy should remain a contraindication to vaccination and women should be taken to avoid conception within 28 days of vaccination; (2) interruption of pregnancy should not be conducted in case of inadvertent vaccination;(3) the follow-up of pregnant women inadvertently vaccinated must be remained; (4) the follow-up of newborns with CRI ( rubella IgM positive) associated with the vaccine virus should be drawn out until the preschool age.

**Key-words: rubella, immunization, pregnancy, risk of congenital infection, systematic review**

## **Sumário**

Resumo	00
Abstract	00
Lista de quadros e tabelas	00
Lista de figuras	00
Lista de abreviaturas	00

## **Parte 1. Introdução**

1.1.Histórico	00
1.2. Importância em Saúde Pública da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita	00
1.3. Situação epidemiológica da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita	00
1.3.1. Bases conceituais da vigilância epidemiológica da SRC	00
1.3.2. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Brasil	00
1.3.3. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Estado do Rio de Janeiro	00
1.4. Características biológicas do vírus da rubéola e modo de transmissão	00
1.5. Patogenia da Síndrome da Rubéola Congênita	00
1.6. Manifestações clínicas	00
1.6.1. Rubéola	00
1.6.2. Rubéola congênita	00

## **Parte 2. Imunização**

2.1. Desenvolvimento de vacinas contra rubéola	00
2.2. Imunogenicidade e eficácia vacinal	00
2.3. Contra-indicações gerais	00
2.4. Estratégias de vacinação para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita	00
2.5. Campanha de vacinação contra rubéola em mulheres de idade fértil no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002.	00

## **Parte 3. Diagnóstico laboratorial da Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita**

3.1. Métodos laboratoriais	00
3.2. Infecção primária	00
3.3. Reinfecção	00
3.4. Infecção fetal	00
3.5. Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)	00

## **Parte 4. Desenvolvimento do estudo**

4.1. Objetivos	00
4.1.1. Geral	00
4.1.2. Específicos	00
4.2. Sujeitos e Métodos	00
4.2.1. Diagnóstico laboratorial no estudo de acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente (GVI) e produtos da concepção no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002	00
4.3. Análise dos dados	00
4.4. Aspectos éticos	00

## **Parte 5. Resultados**

5.1. Artigo 1: <b>Risco de infecção congênita após imunização contra rubéola em gestantes – uma revisão sistemática</b>	00
5.2. Artigo 2: <b>Perfil laboratorial e epidemiológico das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002</b>	00
5.3. Artigo 3: <b>Resultados da gravidez e acompanhamento dos recém-nascidos das mulheres</b>	00



**vacinadas na campanha contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro, 2001 – 2002.**

<b>Parte 6. Considerações finais</b>	00
<b>7. Referências bibliográficas</b>	00
<b>8. Anexos</b>	00

**Lista de quadros**

Quadro 1. Fatos relevantes na história da rubéola	00
	00
Quadro 2. Diagnóstico laboratorial de caso suspeito de SRC	00
Quadro 3. Proporção de malformações congênitas em recém-nascidos com SRC: dados comparativos entre estudos prospectivos e relatados em livros texto	00

**Lista de tabelas**

Tabela 1 ( <b>artigo 1</b> ). Principais características dos estudos longitudinais na revisão sistemática.	00
	00

Tabela 2 (**artigo 1**). Total de gestantes vacinadas e suscetíveis, RN acompanhados, RN IgM + para rubéola, taxas de SRC e ICR pelo vírus vacinal em 27 estudos longitudinais da revisão sistemática. 00

Tabela 3 (**artigo 1**). Revisão sistemática sobre risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola: características dos estudos longitudinais de detecção viral em produtos da concepção. 00

Table 1 (**artigo 2**). Rubella seropositivity in pregnant women inadvertently vaccinated against rubella and measles, according to interval between vaccination and serological testing. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. 00

Table 2 (**artigo 2**). Distribution of pregnant women according to serological status for rubella and age group. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. 00

## **Lista de figuras**

Figura 1. Rubéola: casos confirmados segundo critério. Brasil, 2001-2006. 00

Figura 2. Taxa de incidência da rubéola por faixa etária por ano. Brasil, 1997-2000. 00

Figura 3. Rubéola: casos confirmados segundo sexo. Brasil, 2001-2006. 00

Figura 4. Número de casos suspeitos e confirmados de SRC por ano. Brasil, 1997-2006. 00

Figura 5. Casos de rubéola. Estado do Rio de Janeiro, 1980 a 2004. 00

Figura 6. Rubéola: casos confirmados segundo critério. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2006. 00

Figura 7. Incidência de rubéola / 100.000 habitantes segundo faixa etária. Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2004.	00
Figura 8. Incidência de rubéola / 100.000 habitantes no sexo feminino por faixa etária. Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2004.	00
Figura 9. Incidência de rubéola / 100.000 habitantes no sexo masculino segundo faixa etária. Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2004.	00
Figura 10. Casos suspeitos e confirmados de Síndrome da Rubéola Congênita. Estado do Rio de Janeiro, 1997-2005.	00
Figura 11. Incidência de SRC por 1000 nascidos vivos. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2004.	00
Figura 1 ( <b>artigo 1</b> ). Percentual de estudos elegíveis para revisão sistemática segundo tipo de desenho.	00
Figura 2 ( <b>artigo 1</b> ). Percentual de estudos elegíveis segundo país de realização.	00
Figura 3 ( <b>artigo 1</b> ). Proporção de RN com infecção congênita segundo tipo de estudo longitudinal.	00
Figura 4 ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita e média de idade gestacional (em semanas) dos estudos longitudinais, segundo cepa vacinal.	00
Figura 1.meta ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática.	00
Figura 2.meta ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada por cepa RA27/3.	00
Figura 3.meta ( <b>artigo 1</b> ). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada por cepa Cendehill.	00

Figura 4.meta (**artigo 1**). Taxa de infecção congênita combinada pelo vírus vacinal da rubéola dos estudos longitudinais elegíveis na revisão sistemática, estratificada pelo método do ensaio imunoenzimático (EIE). 00

Figure 1 (**artigo 2**). Distribution of susceptible pregnant women at the time of vaccination according to gestational age. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. 00

Figure 2 (**artigo 2**). Vaccination coverage against rubella and measles, and prevalence (per 10000 inhabitants) of rubella vaccine infection in pregnant women by age group. State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. 00

## **Lista de abreviaturas e siglas**

<b>ACIP</b>	Advisory Committee of Immunization Practices
<b>ADIM</b>	Assessoria de Doenças Imunopreveníveis
<b>BERA</b>	Brainstem Evoked Response Audiometry
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CGPNI</b>	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
<b>CIA</b>	Comunicação Interatrial
<b>CIV</b>	Comunicação Interventricular
<b>CVE</b>	Centro de Vigilância Epidemiológica
<b>DICT</b>	Dose Infectante em Cultura de Tecido

<b>DNV</b>	Declaração de Nascido Vivo
<b>DUM</b>	Data da última menstruação
<b>EIE / ELISA</b>	Ensaio imunoenzimático
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FIOCRUZ</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>GVI</b>	Gestante Vacinada Inadvertidamente
<b>HCGG</b>	Hospital de Clínicas Gaffrée Guinle
<b>HI</b>	Teste de Hemaglutinação
<b>HMJ / SMS-RJ</b>	Hospital Municipal Jesus / Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro
<b>HUPE/UERJ</b>	Hospital Universitário Pedro Ernesto / Universidade do Estado do Rio de Janeiro
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>ICR</b>	Infecção Congênita da Rubéola
<b>IG</b>	Idade Gestacional
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>INES</b>	Instituto Nacional de Educação de Surdos
<b>IOC</b>	Instituto Oswaldo Cruz
<b>LACNN</b>	Laboratório Central Noel Nutels
<b>MEC</b>	Ministério da Educação e Cultura
<b>MMWR</b>	Morbidity and Mortality Weekly Report
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>OEA</b>	Teste de otoemissão acústica
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Panamericana de Saúde
<b>PC</b>	Perímetro Cefálico
<b>PCA</b>	Persistência de Canal Arterial
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase ("polymerase chain reaction")
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunizações
<b>RN</b>	Recém-Nascido
<b>RNBP</b>	RN de baixo peso ao nascer
<b>SES-RJ</b>	Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro
<b>SI-API</b>	Sistema de Acompanhamento do Programa de Imunização
<b>SIM</b>	Sistema de Informação de Mortalidade
<b>SINAN</b>	Sistema Nacional de Agravos de Notificação

<b>SINASC</b>	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
<b>SMS</b>	Secretaria Municipal de Saúde
<b>SRC</b>	Síndrome da Rubéola Congênita
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde
<b>TAG</b>	Technical Advisory Group
<b>UNIRIO</b>	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
<b>VE</b>	Vigilância Epidemiológica

## **Parte 1. INTRODUÇÃO**

### **Histórico**

Conhecida desde a Antiguidade, a rubéola era confundida com outras doenças infecciosas causadoras de exantema, como o sarampo e a escarlatina.

Em meados do século XVIII foi identificada como uma entidade mórbida distinta (De Bergen/1752 e Orlow/1758), sendo considerada uma forma clínica do sarampo. Como era pesquisada principalmente por cientistas germânicos, recebeu a denominação de *Sarampo alemão*. Em 1886, o médico inglês Henry Veale, relatando um surto da doença em uma escola da Índia, propôs a denominação atual de Rubéola (*Rubella*), de origem latina, significando "pouco vermelho" <sup>1</sup>.

A hipótese da etiologia viral foi levantada por Hers, em 1914, baseado em estudos experimentais, porém sua confirmação só veio a ocorrer em 1938, quando Hiro e Tasaka demonstraram sua transmissibilidade, inoculando material colhido em esfregaços de orofaringe de pacientes com o quadro clínico da doença em voluntários saudáveis. Estes achados foram confirmados, posteriormente, por Anderson (1949) <sup>1</sup>.

Até a quarta década do século XX era considerada uma virose de pequena importância. A associação entre infecção por rubéola no início da gestação e a ocorrência de defeitos congênitos foi comprovada em 1941, na Austrália, pelo estudo do oftalmologista Norman McAlister Gregg, que detectou a presença de catarata congênita bilateral em treze recém-nascidos nos seis primeiros meses do ano, chegando-se posteriormente a um total de 78 casos diagnosticados <sup>2</sup>. Estas crianças tinham em comum dificuldade na sucção, indicando possível presença de cardiopatia congênita e haviam nascido após uma grande epidemia de rubéola ocorrida em New South Wales, Austrália, em 1940. A confirmação do efeito teratogênico do vírus da rubéola deu-se a partir da semelhança clínica dos casos, da incidência dos mesmos em uma mesma área geográfica, sugerindo um fator comum na produção da doença e pela história de rubéola no primeiro trimestre da gestação em 68 dos 78 casos de recém-nascidos com malformações. A partir destas observações Gregg descreveu a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). <sup>3-5</sup>

A associação entre a rubéola na gestante e a ocorrência de surdez nos recém-nascidos foi descrita por Swan et al, em 1943 <sup>6</sup> e Gregg, em 1944 <sup>7</sup>. Estas observações foram seguidas por trabalhos de epidemiologistas e teratologistas de diversas partes do mundo <sup>8-11</sup>.

A verificação de que a rubéola adquirida no início da gestação levava a malformações congênitas, principalmente nos olhos, coração e ouvidos, tornou-se um marco tanto na Pediatria quanto na Teratologia <sup>12</sup>.

No campo da Saúde Pública, o reconhecimento da potencialidade do vírus da rubéola causar defeitos congênitos mudou o *status* desta infecção: de doença considerada benígna na infância para um agravo de interesse sanitário e de controle epidemiológico <sup>5, 13 - 17</sup>.

Nos vinte anos seguintes sucederam-se tentativas de isolamento do agente causal, o que veio a ocorrer em 1962, por Weller & Neva <sup>18</sup>, na Harvard School of Public Health/EUA, e Parkman, Beuscher e Artenstein <sup>3,19</sup>, na Walter Reed Army Institute of Research / EUA.

Estes grupos de pesquisadores trabalhavam de forma independente: o primeiro grupo detectou a presença do vírus da rubéola pelo efeito citopático em cultura de células amnióticas humanas; o outro desenvolveu uma técnica dependente da interferência com o crescimento de enterovírus em cultura de célula de macaco verde africano. Este último tornou-se o método padronizado para o isolamento do vírus. Os agentes etiológicos isolados por ambos os grupos de pesquisadores eram antigenicamente semelhantes e foram neutralizados por soro de convalescentes de rubéola e de animais infectados experimentalmente <sup>3</sup>.

No início da década de 1960 a doença surgiu de forma epidêmica na Europa (1962-1963), depois nos EUA, tornando-se uma pandemia (1964-1965). Suas consequências em termos de malformações congênitas puderam, então, ser bem estudadas <sup>20, 21</sup>. A combinação da ocorrência de uma importante epidemia com a possibilidade de confirmação etiológica em laboratório levou ao melhor conhecimento da síndrome clínica, que até 1964 não estava bem caracterizada. Houve a confirmação de que a rubéola é transmitida por via respiratória e que a implantação primária e replicação do vírus ocorrem no orofaringe dos seres humanos.

Verificou-se que enquanto crianças maiores e adultos apresentavam a rubéola com um quadro agudo benigno, de resolução espontânea e sem seqüelas, o impacto da rubéola congênita podia ser extremamente doloroso. Nos primeiros, o aspecto da infecção estendia-se de uma forma subclínica (25-50 %) até o de uma doença exantemática acompanhada por febre baixa, leve mal estar geral e adenopatias, principalmente nas regiões cervical posterior e retro-auricular; em adultos, presença de artralgia progressiva ou, às vezes, artrite, porém com raras complicações; nos pacientes afetados congenitamente podiam-se observar retardo do crescimento e



desenvolvimento, catarata, cardiopatias, hepatomegalia, esplenomegalia, surdez e meningite.

Houve o reconhecimento de uma síndrome de rubéola congênita expandida, em que se associavam às manifestações já anteriormente descritas hepatite, trombocitopenia, encefalite, retardo mental e outras anormalidades <sup>16, 22</sup>.

No Centro Médico da Universidade de New York observou-se que pelo menos 1% do total das gestações que ocorreram durante o período da epidemia sofreram danos em decorrência da rubéola e cerca de 20.000 crianças manifestaram a SRC <sup>5, 16</sup>.

Os índices de frequência de malformações atribuídas à infecção fetal pelo vírus da rubéola variam de 75 a 100 % <sup>23 - 27</sup>. Vários motivos explicam tal variabilidade, sendo o mais importante a época em que a gestante foi exposta à infecção. Há uma correlação inversa entre a idade gestacional e a embriopatia. Se a viremia materna ocorrer durante o primeiro trimestre da gestação os produtos da concepção serão quase invariavelmente envolvidos <sup>27 - 29</sup>.

No entanto, nem todos os conceptos manifestarão evidências clínicas dessa infecção. Dependendo da idade gestacional, só uma proporção apresentará evidências de penetração viral através da barreira hemato-placentária <sup>30</sup>. As consequências da infecção pelo vírus da rubéola na gestação têm um amplo espectro: do abortamento espontâneo, parto prematuro, nascimento de crianças com uma ou mais anormalidades ou crianças perfeitamente normais <sup>16, 31</sup>.

Os principais acontecimentos históricos sobre a rubéola e a Síndrome da Rubéola Congênita <sup>4, 5, 16, 31- 33, 103</sup> encontram-se resumidos no quadro 1.

#### QUADRO 1 - Fatos relevantes na história da rubéola

Ano	Pesquisador(es)/País	Eventos
-----	----------------------	---------

1815	George Maton	Descrição da doença c/ características distintas. “ <i>German measles</i> ”
1866	Henry Veale	Proposição do nome “ <i>Rubella</i> ”
1881	Congresso Internacional de Medicina	Reconhecimento da rubéola como uma doença distinta
1941	Norman Gregg (Austrália)	Diagnóstico de catarata em crianças após surto de rubéola. Associação entre infecção materna p/ vírus da rubéola durante a gravidez e malformações congênitas
1942	Norman Gregg	Descrição da SRC
1962	Paul Parkman, Edward Beuscher, Malcom Artenstein, Thomas Weller, Franklin Neva	Isolamento do vírus da rubéola em cultivo celular. Desenvolvimento de testes de neutralização.
1962-1963	Europa	Pandemia de rubéola
1963-1965	EUA	Epidemia de rubéola: 12,5 milhões de casos 11.000 mortes fetais; 20.000 casos de SRC
1965-1967	EUA	Início dos ensaios clínicos com vacinas
1969-1970	EUA	Licenciamento das vacinas contra rubéola HPV-77 e Cendehill nos Estados Unidos. Início do Programa de Imunização infantil
1970	Reino Unido	Vacinação seletiva de meninas em idade pre-puberal.
1970	Europa	Licenciamento da vacina RA27/3 (fibroblasto diplóide humano).
1979	EUA	Licenciamento da vacina RA27/3 (fibroblasto diplóide humano). Passa a ser a única vacina utilizada nos EUA.
1978, 1979, 1983	Reino Unido	Grandes epidemias de rubéola
1988	Reino Unido	Extensão de cobertura vacinal com vacinação de todas as crianças pré-escolares de ambos os sexos.
1989	EUA	Introdução de duas doses de vacina combinada com a do sarampo aos 12-15 meses e aos 4-5 anos ou 11-12 anos de idade
1989-1991	EUA	Ressurgimento da rubéola
1992	Brasil / MS / SES-SP	Campanha de implantação da vacina tríplice viral (SRC) no Estado de São Paulo. Grupo etário: 12 meses – 10 anos (vacinação indiscriminada).

1992	Reino Unido	Introdução da segunda dose da vacina tríplice viral para crianças de 4 - 5 anos
1996	Brasil / MS / SES-RJ	Início da vacinação contra rubéola no estado do Rio de Janeiro (vacina tríplice viral) no calendário básico do PNI, como dose de reforço da vacina contra o sarampo aos 15 meses de idade.
1996	Brasil / MS / SVS	Rubéola pós-natal e SRC entram na lista das Doenças de Notificação Compulsória (DNC)
2000-2001	OMS Brasil	Organização da primeira reunião global sobre rubéola desde 1984 Surtos de rubéola (Acre, SP)
2001	Brasil / MS / CGPNI	Campanha de vacinação - MIF 12-39 anos*, com a vacina contra o sarampo e a rubéola (SR). *FE diferenciada por UF: RO (12-39), AC (12-39), AM (12-39), MA (12-39), PB (15-29), PE (12-34), AL (12-29), SE (12-29), MG (12-29), ES (17-29), RJ (15-29), SP (15-29) e GO (12-29) OBS: o DF não realizou campanha de vacinação para MIF
2002	Brasil / MS / CGPNI	Campanha de vacinação - MIF 12-39 anos*, com a vacina contra SR: *FE diferenciada por UF: RR (12-39), PA (12-39), AP (12-39), AP (12-39), TO (15-29), PI (12-39) CE (12-39), BA (12-39), SC (12-39), RS (12-39), MS, (12-39), MT (12-39)
2002	Europa Região das Américas	123 (57%) de 212 países incluem a vacinação contra rubéola nos programas nacionais de imunização
2003	Brasil / MS / CGPNI	Alteração do calendário de vacinação pelo PNI: suspensão da vacina monovalente contra o sarampo e adoção de uma dose da vacina tríplice viral (SRC) aos 12 meses de idade com uma segunda dose aos 4-6 anos (calendário básico do PNI).
2004	Brasil / MS / CGPNI	3ª Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo, grupo etário: 1- 4 anos. Vacina tríplice viral (SRC), indiscriminada para o grupo alvo.

## 1.2. Importância em Saúde Pública da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita

A rubéola é uma doença viral exantemática aguda, de alta contagiosidade, que acomete principalmente crianças. O quadro clínico clássico manifesta-se por febre baixa, linfadenopatias e exantema máculo-papular e puntiforme difuso, com distribuição crânio-caudal: inicialmente na face, couro cabeludo e pescoço; posteriormente dissemina-se pelo tronco e membros. A linfadenopatia é principalmente retroauricular, cervical e occipital e antecede o *rash* cutâneo em 5 a 10

dias, sendo um sinal importante no diagnóstico diferencial com outras doenças exantemáticas <sup>14</sup>.

As formas assintomáticas de rubéola (25 a 50% dos casos) dificultam a suspeita clínica e o diagnóstico, que deve ser necessariamente laboratorial <sup>32</sup>.

Em estudo realizado em Niterói, RJ/Brasil, sobre a etiologia de doenças com exantema máculo-papular, analisando soros de 327 pacientes testados para vírus do sarampo, rubéola, parvovirus humano B19, dengue e herpes virus tipo 6, a típica linfadenopatia pós-auricular e suboccipital foi observada em 59,1% dos casos confirmados laboratorialmente como rubéola, sendo significante quando comparado com as outras doenças exantemáticas estudadas, sem contudo caracterizar-se como um marcador patognomônico da rubéola <sup>34</sup>.

No Brasil, para fins de vigilância epidemiológica, a definição de caso suspeito de rubéola baseia-se no seguinte critério: "*caso suspeito de rubéola é todo paciente que apresente febre e exantema maculopapular, acompanhado de linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, independente da idade e situação vacinal*" <sup>14</sup>. Este critério não abrange grande parte dos casos de rubéola devido ao amplo espectro clínico da doença. Em outro estudo realizado em Niterói/RJ (<sup>35</sup>), analisando os soros de 1186 pacientes atendidos em unidades básicas de saúde que apresentavam várias combinações de exantema com febre, artropatia e linfadenopatia, demonstrou-se que a definição de caso suspeito de rubéola preconizada pelo Ministério da Saúde <sup>14</sup> tem baixo valor preditivo (13,5%), identificou corretamente 42,3% dos casos IgM positivos e classificou de forma incorreta 26,1% dos casos IgM negativos.

Em virtude da dificuldade diagnóstica os casos de rubéola têm sido subnotificados. Com a implementação da vigilância epidemiológica integrada do sarampo e rubéola em todo o território nacional, a partir de 1992 (Plano de Eliminação do Sarampo) e 1999 (Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola e SRC) <sup>14</sup>, houve uma sensível melhora no diagnóstico, a partir da exigência do critério de confirmação laboratorial para o encerramento dos casos. Surtos de rubéola passaram a ser detectados em vários estados brasileiros, como os ocorridos no Acre e São Paulo em 2000, atingindo principalmente a população de 12 a 39 anos <sup>36</sup>.

A rubéola pós-natal, considerada doença benigna na infância, apresenta baixa morbimortalidade, porém a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), que acomete os

conceptos das mães infectadas durante a gestação, pode acarretar desde perdas fetais e natimortalidade a uma ampla série de defeitos congênitos nos recém-nascidos tais como, lesões oftalmológicas, auditivas, cerebrais e cardíacas, com elevado custo psicossocial<sup>31, 32, 37, 38</sup>.

O risco de infecção fetal varia de acordo com a época em que ocorre a infecção materna durante o período gestacional. A infecção fetal atinge 81% das crianças expostas no primeiro trimestre da gestação (0 a 12 semanas de gravidez), no segundo trimestre a taxa de infecção fetal decresce para 67% (da 13<sup>a</sup> a 14<sup>a</sup> semanas). O risco de abortamento espontâneo é 50% maior quando a exposição se dá no primeiro trimestre<sup>27, 37</sup>.

O dano fetal é raro se a infecção ocorre após a 16<sup>a</sup> semana de gestação. Este fato pode ser explicado pela combinação, a partir desta etapa do desenvolvimento, da resposta imunológica fetal com a transferência de anticorpos maternos, o que seria suficiente para limitar a atividade viral<sup>4</sup>. Entretanto, sabe-se que a infecção fetal pode ocorrer sem o quadro clínico clássico de SRC após infecção materna a qualquer época da gravidez<sup>39, 40</sup>.

Após as grandes epidemias da década de 60 (Europa e EUA), quando grande número de recém-nascidos apresentaram defeitos congênitos relacionados à infecção materna<sup>(4,5)</sup>, priorizou-se o desenvolvimento de vacinas contra a rubéola. Três vacinas foram licenciadas, inicialmente, no período de 1969 a 1970 nos EUA; pouco depois, a vacina de fibroblasto diplóide humano - RA27/3 foi licenciada na Europa e, em 1979, nos Estados Unidos, passando então a ser a única utilizada naquele país, bem como em toda a região das Américas e Europa. A preferência por esta cepa deve-se à sua consistente imunogenicidade, indução de resistência à infecção e menor frequência de eventos adversos<sup>5, 16</sup>.

Desde 1997, as recomendações do *Pan American Health Organization Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases* têm priorizado o fortalecimento das ações de prevenção e controle da rubéola e SRC. A maioria dos países das Américas incorporou a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) nas rotinas dos programas de imunização aos 12 meses de idade, com 2<sup>a</sup> dose aplicada por ocasião de campanhas de seguimento contra o sarampo (estratégia recomendada pela OPAS) na população de 1 a 4 anos<sup>41</sup>. Com o objetivo de acelerar o controle da rubéola e prevenção da SRC, vários países estenderam esta vacinação à população de adultos.

Foram iniciadas campanhas de vacinação em massa para a população feminina (mulheres em idade fértil, de 12 a 39 anos) ou para a população de ambos os sexos, de 5 a 39 anos, esta considerada a forma mais eficiente para a interrupção da transmissão do vírus da rubéola <sup>41</sup>.

A literatura sobre as estratégias de eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita enfatiza a meta de atingir e manter altas coberturas vacinais contra rubéola nas crianças de 1 a 4 anos e nas mulheres em idade fértil <sup>37, 41</sup>.

A estratégia de vacinação contra rubéola nas mulheres de idade fértil tem mantido as recomendações de não vacinar mulheres sabidamente grávidas e de se evitar a gravidez até trinta dias após a vacinação <sup>42 - 44</sup>. Para se avaliar a segurança da vacina contra a rubéola, desde 1971 existem estudos sobre o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente e seus conceitos <sup>16, 45 - 50</sup>.

Não obstante, a evidência científica tem demonstrado que a vacina contra rubéola não causa danos ao feto, não havendo indicação para interrupção da gravidez na ocorrência de vacinação inadvertida em gestantes ou nas mulheres que engravidaram após receberem o componente rubéola <sup>5, 16, 44, 46, 48, 50 - 52</sup>.

### **1.3 – Situação Epidemiológica da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)**

#### **1.3.1. Bases conceituais da vigilância epidemiológica da SRC**

Para conhecimento da situação epidemiológica da SRC é necessário que a vigilância epidemiológica da rubéola pós-natal seja efetiva e sistemática em todas os níveis de atenção à saúde. A notificação de caso suspeito de rubéola em uma gestante é parte inicial de todo um processo epidemiológico investigativo e, uma vez confirmada a doença na gestante, o seu acompanhamento visando a investigação do recém-nascido logo após o nascimento e até pelo menos um ano de vida deve ser desencadeado. Assegurando-se a vigilância epidemiológica oportuna da rubéola pós-natal temos a possibilidade de obter dados confiáveis sobre este agravo e o controle da SRC. A confirmação ou descarte laboratorial de casos suspeitos de rubéola e da SRC são os

principais norteadores da vigilância epidemiológica. As atividades de diagnóstico laboratorial constituem um dos pilares imprescindíveis para o alcance do controle e eliminação da rubéola.

Todo este processo é baseado nas definições de caso preconizadas pelo subsistema de vigilância da SRC<sup>14</sup>, quais sejam:

- **Caso suspeito de SRC:** *todo recém-nascido cuja mãe foi caso suspeito ou confirmado de rubéola ou contato de caso confirmado de rubéola, durante a gestação, ou toda criança até 12 meses de idade que apresente sinais clínicos compatíveis com infecção congênita pelo vírus da rubéola, independente da história materna.*

- **Caso confirmado de SRC:** o caso suspeito será confirmado pelos seguintes critérios: **1) Laboratorial** - *quando há presença de mal-formações congênitas e, pelo menos, uma das seguintes condições: presença de anticorpos IgM específicos; títulos de anticorpos da classe IgG, detectados através de ensaio imunoenzimático (ELISA), mantidos persistentemente elevados ou acima do esperado pela transferência passiva de anticorpos maternos;* **2) Clínico:** *quando os resultados laboratoriais são insuficientes para confirmar o diagnóstico e o recém-nascido ou a criança menor de 12 meses apresentar duas das seguintes complicações do Grupo 1, ou uma complicação do Grupo 1 associada a uma do Grupo 2, ou uma das complicações do Grupo 1 associada à história materna, comprovada por laboratório ou vínculo epidemiológico durante a gestação.*

**Grupo 1:** *Catarata/glaucoma congênito, cardiopatia congênita, retinopatia pigmentar e surdez.*

**Grupo 2:** *Hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalite, púrpura trombocitopênica, radiotransparência óssea nas metáfises.*

- **Infecção congênita** - *considera-se como caso de infecção congênita quando se submete a criança a uma avaliação minuciosa e não se observa nenhuma das alterações permanentes ou progressivas de infecção pelo vírus da rubéola, embora haja confirmação laboratorial (IgM positivo para rubéola), podendo ou não apresentar manifestações transitórias. Esse caso, na verdade, não se trata de SRC.*

- **Perda fetal** - *considera-se como perda fetal o caso de abortamento ou de natimorto resultante de gestação durante a qual se comprovou a ocorrência de rubéola, independente de confirmação de afecção no feto.*

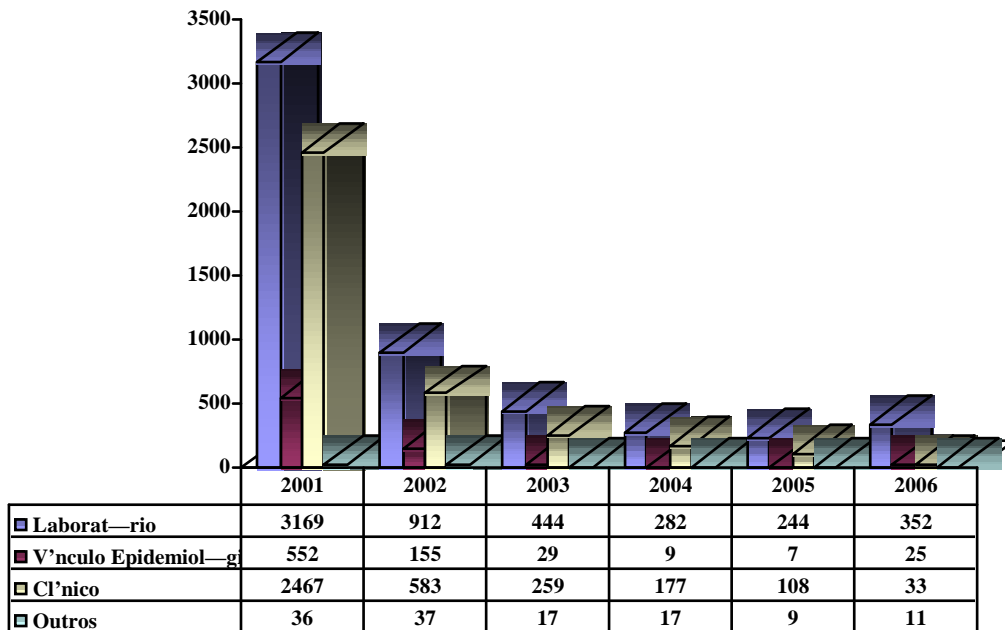
### **1.3.2. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Brasil**

A partir de 1996, a rubéola e a SRC passaram a fazer parte da lista de Doenças de Notificação Compulsória (DNC) por meio de portarias do Ministério da Saúde nº 1100, de 24 de maio de 1996<sup>53</sup> e nº 4052, de 23 de dezembro de 1998<sup>14</sup>. Em 1997, a rubéola pós-natal e a SRC foram incluídas no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), tendo sido criadas uma ficha única de notificação e investigação para doenças exantemáticas (sarampo e rubéola) e outra, específica para notificação e investigação de casos suspeitos de SRC<sup>14</sup>.

O diagnóstico da rubéola no Brasil tem apresentado uma melhoria significativa a partir de 1999, com a implementação em conjunto da vigilância epidemiológica da rubéola com a do sarampo através do Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola (PESCR)<sup>14</sup>, o que possibilitou a detecção oportuna de surtos e desencadeamento de medidas de controle adequadas. O diagnóstico laboratorial tem sido o critério mais utilizado na confirmação de casos. Os dados do SINAN/MS<sup>54</sup> referentes ao período de 2001 a 2006 evidenciam que, anualmente, acima de 60 % dos casos de rubéola no país foram encerrados por diagnóstico laboratorial e vínculo epidemiológico, sendo o diagnóstico clínico inferior a 30% a partir de 2005 ( Figura 1 ).



Figura 1. Rubéola: casos confirmados segundo critério. Brasil, 2001



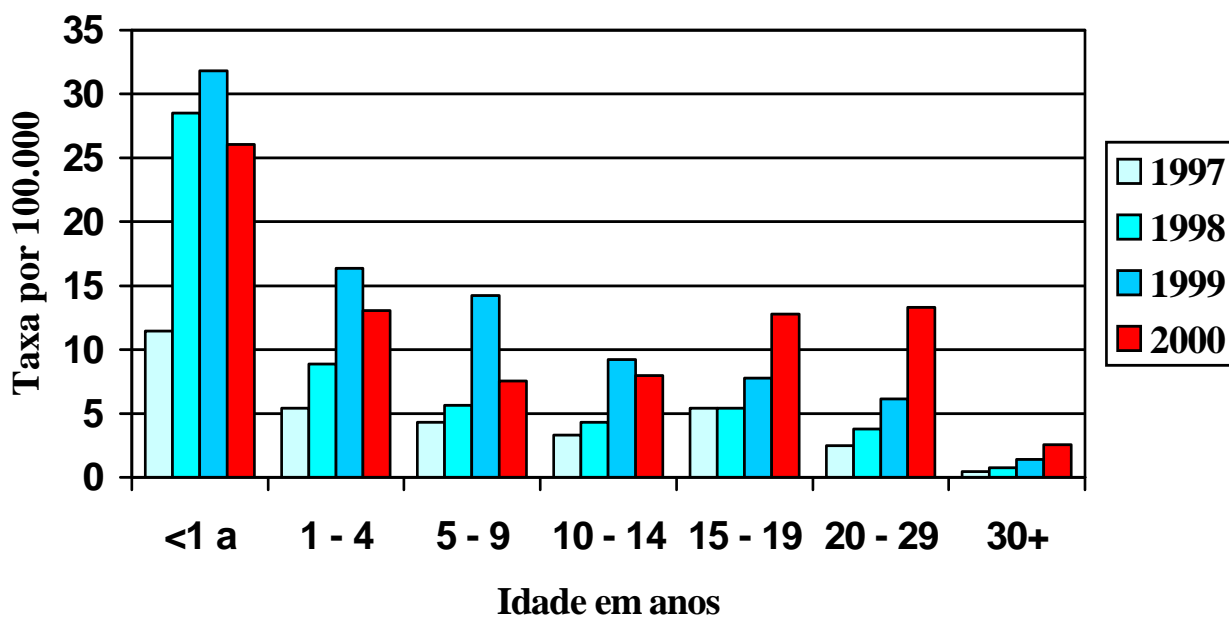
\* Dados sujeitos à revisão, acessado em 08/01/07

Fonte: [www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def)

No ano de 1999, a incidência da rubéola pós-natal no Brasil foi de 8,85 casos por 100.000 habitantes, mantendo-se constante em 2000 com 8,75 casos / 100.000 habitantes<sup>14</sup>, com evidência da circulação do vírus em todo o país. Até o ano de 1999, as maiores taxas de incidência (excetuando-se os menores de 1 ano), situavam-se entre crianças de 1 a 4 anos de idade (16,35 / 100.000 habitantes) e de 5 a 9 anos (14,25/100.000 habitantes), seguido pela faixa etária de 10 a 14 anos (Figura 2). No ano 2000, a incidência na faixa etária de 15 a 19 anos aumentou de 7,8 para 12,8 casos / 100.000 habitantes e na faixa etária de 20 a 29 anos houve um incremento de 6,14 para 13,3 casos / 100.000 habitantes, representando uma incidência maior que a observada nas crianças entre 5 a 14 anos<sup>33</sup> (Figura 2).

A mudança no padrão epidemiológico da rubéola no Brasil está relacionada à implantação gradual da vacinação no calendário básico infantil (uso da vacina tríplice viral a partir de 1992), com a obtenção de altas coberturas vacinais na faixa etária de 1 a 11 anos, deslocando a transmissão do vírus selvagem para os adultos jovens suscetíveis.

Figura 2: Taxa de incidência da rubéola por faixa etária por ano, Brasil, 1997 – 2000.

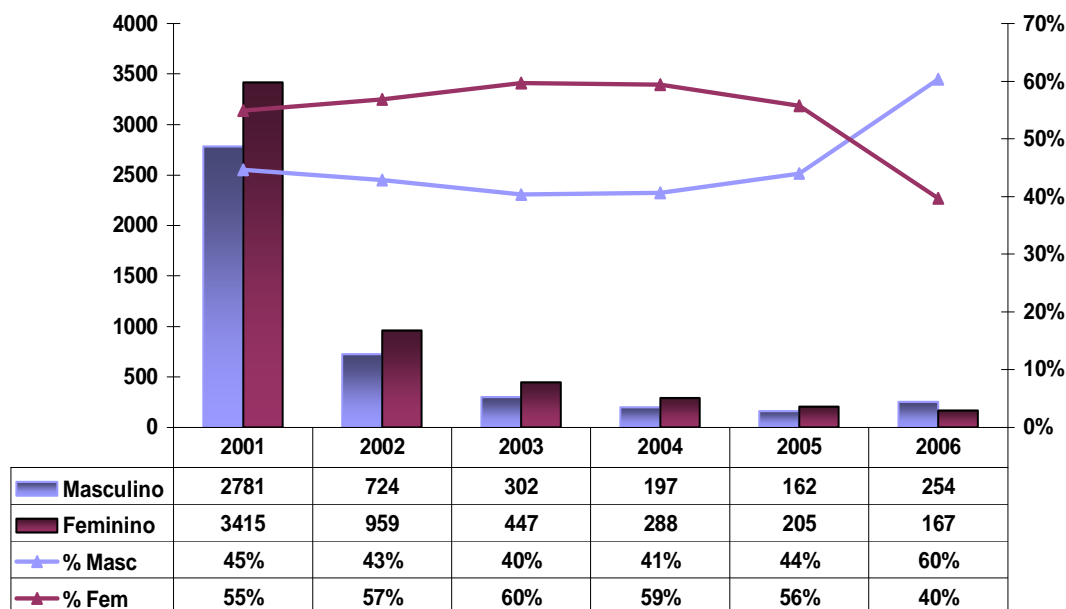


Fonte: COVER/CGVEP/CENEPI/MS

Após a campanha de vacinação de mulheres em idade fértil em 2001 e 2002 e a continuidade da vacinação de rotina na população infantil, os dados do sistema de vigilância epidemiológica da rubéola <sup>53</sup> apontam para uma redução no número de casos confirmados a partir de 2002, ocorrendo a metade do número registrado em 2001 (Figura 3). Observa-se que a proporção de casos no sexo masculino manteve-se constante em igual período, em torno de 40- 45%, aumentando a partir de 2006, quando atingiu 60% dos casos confirmados. O aumento no número de casos de rubéola na população masculina, principalmente em adultos jovens, pode ser explicada pelo fato deste grupo não ter sido alvo de campanhas de vacinação.

**Figura 3**

**Rubéola: casos confirmados segundo sexo. Brasil, 2001 - 2006\***



\* Dados sujeitos à revisão, acessado em 08/01/07

Fonte: [www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def)

Em relação à SRC, dados do Ministério da Saúde referentes ao período de 1997 a 2001, registraram a notificação de 876 casos suspeitos, dos quais 132 (15,1%) foram confirmados. Após os surtos de rubéola ocorridos no país nos anos de 1998 a 2000, com aumento da incidência da doença entre adultos jovens, o número de casos confirmados de SRC aumentou de 38 em 1999 para 78 em 2000<sup>41</sup>.

Segundo dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação-SINAN/SVS/MS<sup>54</sup>, no período de 2001 a 2006 foram confirmados no país 195 casos de SRC, incluindo casos compatíveis pela clínica. Observa-se tendência ao declínio a partir de 2002, considerando-se que no ano de 2001 o total de casos confirmados de SRC foi de 95 (maior número de casos ocorridos nos estados de São Paulo e do Acre, após os surtos de rubéola) e que em 2002 foram confirmados menos da metade dos casos ocorridos no ano anterior (Figura 4). Considerando-se as limitações da vigilância da SRC e a subnotificação de casos, os dados disponíveis do sistema de informação<sup>54</sup>

devem espelhar a dificuldade de obtenção da real incidência da SRC que possivelmente é subestimada em nosso país.

Estudo realizado em Rio Branco / Acre evidenciou aumento na incidência da SRC após surto de rubéola que atingiu adolescentes e adultos jovens, de 12 a 29 anos, com registro de 391 casos confirmados de rubéola pós-natal. A incidência durante o surto nesta faixa etária foi 2,6 vezes maior em relação à observada em crianças de 1 a 11 anos. Dos 21 casos suspeitos de SRC, 17 (91%) foram testados para anticorpos específicos contra rubéola, sendo detectados sete casos com IgM positivo, dos quais cinco apresentaram clínica compatível com SRC. A maior incidência de casos confirmados de SRC ocorreu em março de 2001, sete meses após a incidência máxima do surto ocorrido no ano de 2000<sup>36</sup>.

Em períodos não epidêmicos, é estimada uma incidência de SRC de menos de 0,5 casos por mil nascidos vivos<sup>108</sup>. Investigações epidemiológicas especiais conduzidas no período de 1965 a 2001, em países em desenvolvimento da África, Américas, Ásia, Leste da Europa e Leste do Mediterrâneo, indicaram que a taxa de incidência da SRC variou entre 0,4 a 4,3 casos por 1000 nascidos vivos, sendo esta variabilidade dependente dos surtos de rubéola que ocorreram nesses países<sup>59</sup>.

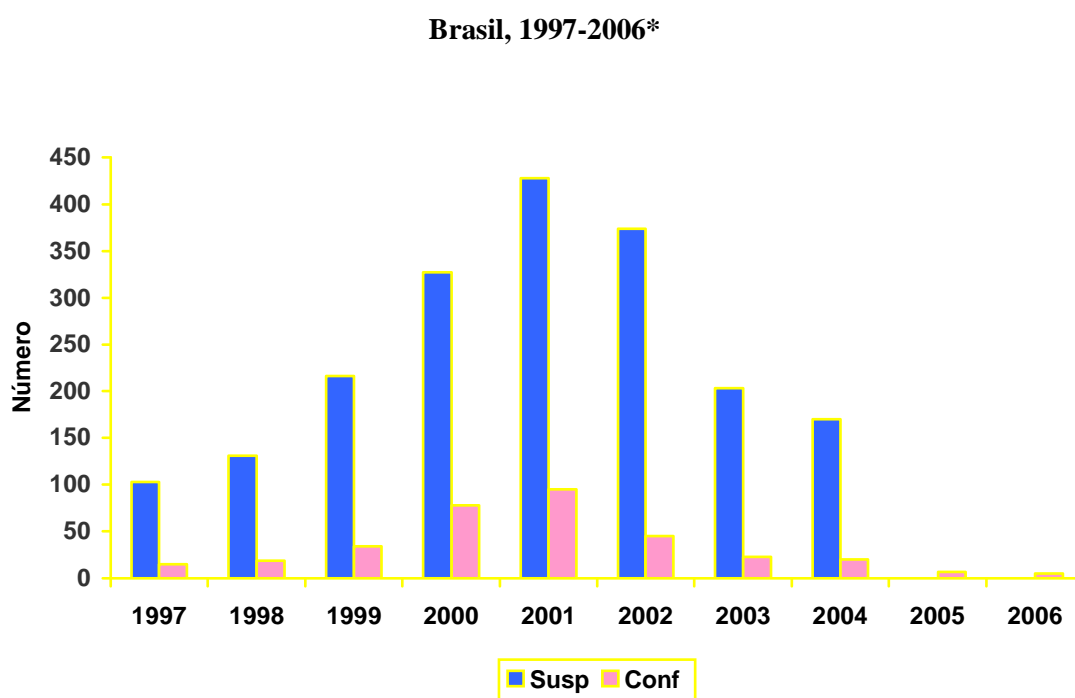
Estudo retrospectivo de casos de SRC no Brasil no período de 1995 a 2005, comparou casos confirmados e identificados através de busca ativa em maternidades com os casos notificados ao sistema de vigilância epidemiológica. Foram notificados 2443 casos suspeitos, sendo 77% (n=1889) entre 2000 e 2005. Deste número de casos, 1486 recém-nascidos (79%) tiveram uma amostra de sangue coletada para sorologia específica para rubéola (IgM). Um total de 280 crianças (12%) tiveram quadro de SRC confirmada ou compatível no período estudado, dos quais 51% (93/184) com desfecho fatal. Os autores concluíram que com a busca ativa de casos o número de notificações foi 4.3 vezes maior que o observado pelo simples acompanhamento de gestantes com diagnóstico de rubéola<sup>55</sup>.

Na literatura, vários estudos apontam para o alto grau de subnotificação da SRC. Nos EUA, estimou-se que apenas 22% dos casos de SRC foram detectados por dois sistemas de monitoramento da incidência da SRC no período 1970-1985<sup>56</sup>. Em estudo de base hospitalar realizado no Texas / EUA a estimativa de subnotificação chegou a 83 % durante o período 1994-1996<sup>57</sup>. No Japão, a vigilância epidemiológica

da SRC foi implementada em 1999; estimou-se que 68 % dos casos não foram notificados durante o período 1999-2001 <sup>58</sup>.

Existe baixa sensibilidade da vigilância da SRC para detectar casos suspeitos, o que limita o diagnóstico precoce no primeiro ano de vida da criança quando a confirmação laboratorial é ainda possível <sup>5, 59, 60</sup>.

**Figura 4: Número de casos suspeitos e confirmados de SRC por ano.**



Fonte: [www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/src/bases/srubeolacbr.def](http://www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/src/bases/srubeolacbr.def) (acessado

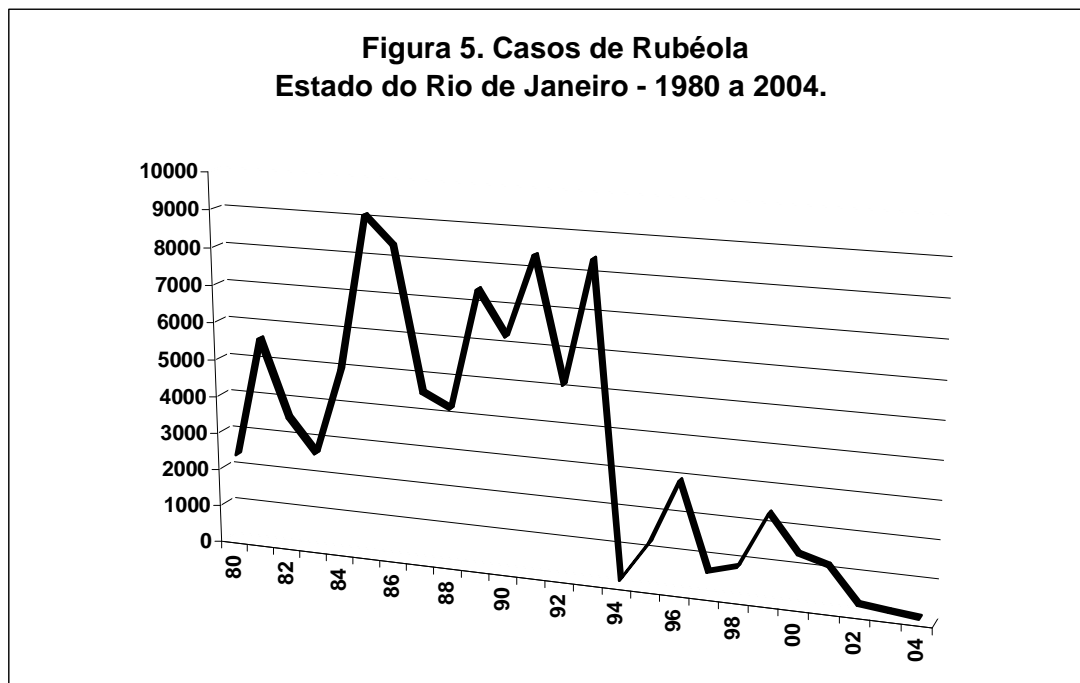
em 08/01/2007)

\* anos 2005 e 2006 disponíveis apenas dados de casos confirmados

### **1.3.3. Situação epidemiológica da rubéola e da SRC no Estado do Rio de Janeiro**

A rubéola é uma doença de notificação compulsória no Estado do Rio de Janeiro, existindo registros de notificação desde 1980, conforme mostra a série histórica (Figura 5). Pode-se observar uma tendência de aumento na incidência a cada dois ou

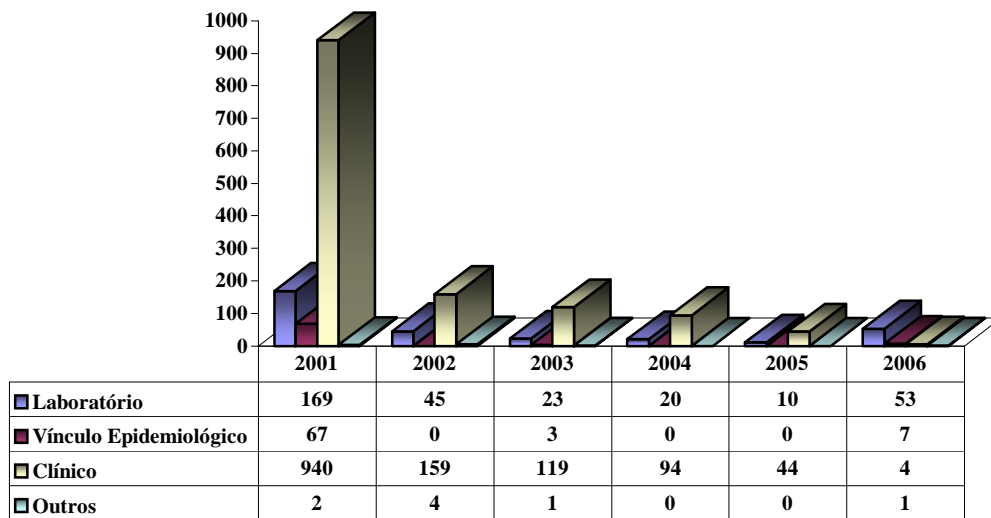
três anos, com uma redução acentuada no número de casos a partir da introdução da vacina tríplice viral na rotina do Programa Nacional de Imunizações, no ano de 1996.



Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ

Com a implementação das ações do Plano de Eliminação do Sarampo (1992) e Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola e SRC, em 1999<sup>14</sup>, houve considerável melhora na notificação dos casos suspeitos de rubéola e conseqüente aumento do percentual de casos com investigação epidemiológica oportuna (até 48 horas após a notificação) e com coleta de sangue para sorologia específica. Apesar deste avanço, o diagnóstico laboratorial da rubéola pós-natal continuou deficiente, sem atingir a meta de coleta oportuna (mínimo de 80% dos casos suspeitos), mostrando que a confirmação exclusivamente clínica dos casos ainda predomina no Estado (Figura 6). Esta situação de confirmação dos casos por diagnóstico clínico, observada no Estado do Rio de Janeiro, contrasta com os dados do país.

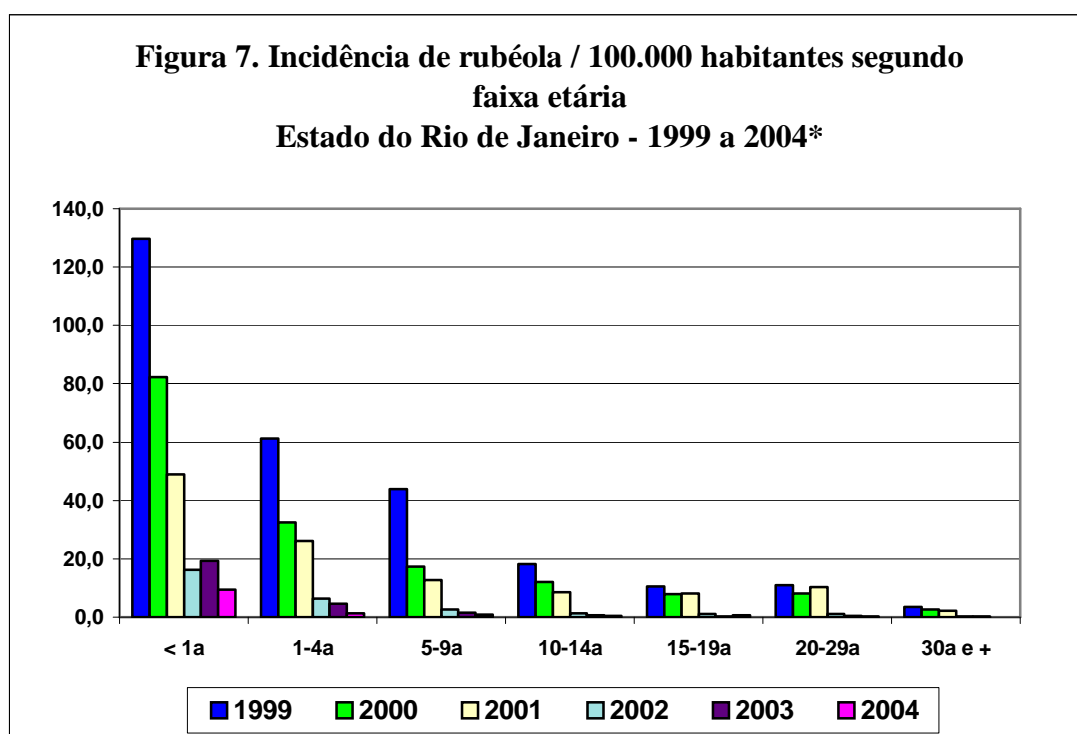
**Figura 6. Rubéola: casos confirmados segundo critério.  
Estado do Rio de Janeiro, 2001-2006\***



\* Dados sujeitos à revisão, acessado em 08/01/07

Fonte: [www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/tabnet/sinan/exantema/bases/exantbr.def)

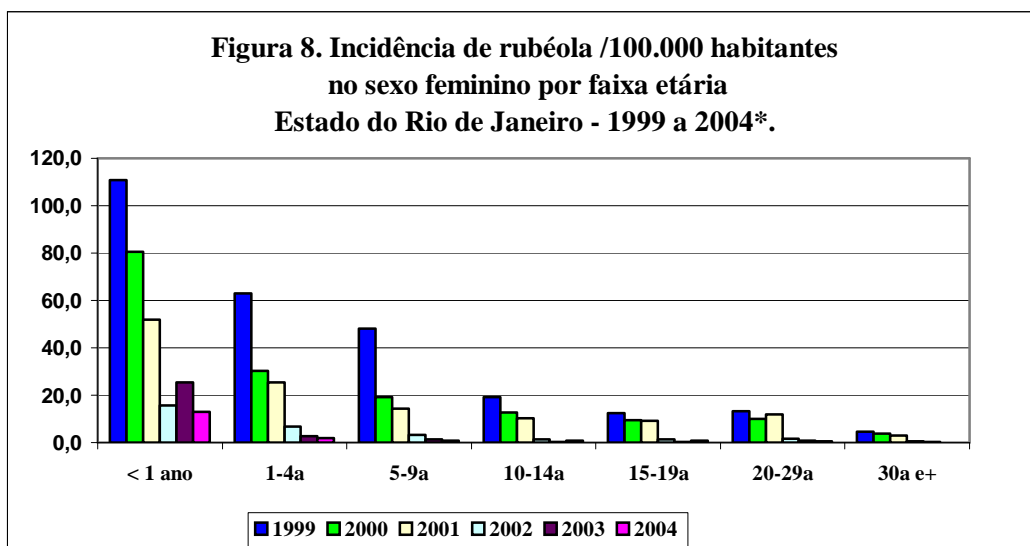
No período de 2000-2001 foi observada uma mudança no comportamento da rubéola pós-natal por faixa etária no Estado do Rio de Janeiro, havendo um discreto aumento da incidência na faixa etária de 15 a 29 anos (Figura 7), sendo este padrão epidemiológico possivelmente relacionado à implantação da vacina tríplice viral no Estado desde 1996, com o alcance de coberturas vacinais de 95% na população de 1 a 11 anos. O deslocamento da transmissão do vírus selvagem da rubéola para adultos jovens após implementação da vacinação infantil também foi observado em outros estados e países <sup>33</sup>. Os homens não contemplados em estratégias de vacinação e as mulheres em idade fértil não vacinadas, passaram a ser os grupos mais expostos ao risco de infecção, possibilitando o aparecimento de casos de SRC.



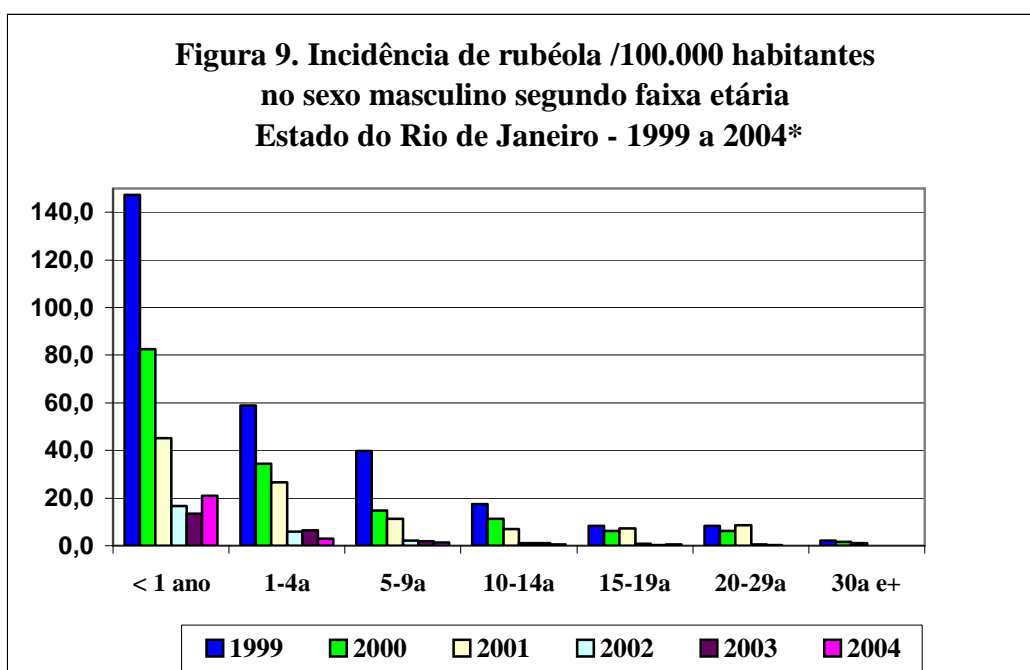
Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ

Em relação à distribuição dos casos de rubéola por sexo, observa-se que desde 1999 a incidência no sexo feminino nas faixas etárias de 15-19 anos e de 20-29 anos situava-se em 12,5 e 13,3 casos /100.000 habitantes. No ano de realização da campanha de mulheres em idade fértil estas taxas permaneciam altas em ambos os sexos: 9,3 e 12,0 casos / 100.000 habitantes respectivamente de 15-19 anos e 20-29 anos no sexo feminino; 7,2 e 8,5 casos / 100.000 habitantes nas mesmas faixas etárias no sexo masculino. A partir do ano 2002 observa-se uma queda acentuada na incidência nestas faixas etárias em ambos os sexos: respectivamente, no sexo feminino 1,3 e 1,6 casos / 100.000 habitantes (Figura 8); no sexo masculino 0,7 e 0,5 casos / 100.000 habitantes (Figura 9).





Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ



Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ

A vigilância epidemiológica da Síndrome da Rubéola Congênita foi implantada no Estado do Rio de Janeiro em 1996. A subnotificação dos casos suspeitos ocorre não só no Estado do Rio de Janeiro como também em todo o país. Os dados da vigilância da SRC no Estado do Rio de Janeiro demonstram que a maioria dos casos confirmados por laboratório e casos compatíveis são procedentes da rede pública, através da investigação

epidemiológica desenvolvida pelos serviços de Epidemiologia – a partir da suspeita clínica de rubéola em uma gestante ao acompanhamento pela vigilância epidemiológica de mães IgM positivo na gestação. Outros casos suspeitos de SRC são procedentes dos ambulatórios de Pediatria da rede pública e/ou privada e, menos freqüentemente, de hospitais e/ou ambulatórios especializados em Cardiologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia, que contribuem com pequena parcela de notificação. Por vezes, o conhecimento de um caso só é feito através da declaração de óbito, pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Sabendo-se que vários estudos na literatura têm demonstrado que em torno de 40-50 % das crianças com SRC apresentam algum tipo de cardiopatia e que 60-90 % apresentam deficiência auditiva como única manifestação da doença <sup>5, 60, 61</sup>, pode-se avaliar a importância da notificação dessas malformações, que podem ser potencialmente casos de SRC não captados pela vigilância epidemiológica.

Entretanto, a detecção de casos suspeitos com surdez geralmente é feita somente após o primeiro ano de vida, em virtude da não realização de procedimentos diagnósticos (triagem audiológica de rotina) em recém-nascidos nas maternidades do Estado.

A confirmação diagnóstica por laboratório na maioria das vezes tem sido prejudicada quando a investigação é realizada após o primeiro semestre de vida da criança. Isto deve-se ao fato de que os resultados sorológicos do recém-nascido nessa situação não são conclusivos: a probabilidade de detecção de IgM é menor em crianças acima de seis meses de idade havendo necessidade de uma segunda amostra de soro do RN para o acompanhamento da queda dos títulos de IgG, demonstrando que os títulos altos anteriormente observados são decorrentes da passagem de anticorpos maternos <sup>14, 62</sup>.

O encerramento da investigação de um caso suspeito de SRC pela vigilância epidemiológica baseia-se no algoritmo do diagnóstico laboratorial da SRC <sup>14, 62</sup> conforme o quadro 2.

<b>Quadro 2. Diagnóstico laboratorial de caso suspeito de SRC (*)</b>			
<b>Período de coleta</b>	<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conduta</b>
Logo após o nascimento ou à suspeita de SRC	Pesquisa de IgM	Positivo	<b>Confirmar o caso</b>
		Negativo	<b>Realizar pesquisa de IgG</b>
	Pesquisa de IgG	Positivo	<b>Coletar 2ª amostra após 3 meses</b>
		Negativo	<b>Descartar o caso</b>
Após 3 meses da 1ª coleta	Pesquisa de IgG	Se o IgG mantiver o mesmo título anterior ou for maior	<b>Confirmar o caso</b>
		Se houver queda acentuada do título de IgG comparado com o anterior	<b>Descartar o caso</b>
<p><b>OBS.</b> Se a mãe não tiver sido investigada anteriormente, proceder a pesquisa de IgM e IgG materna; se os resultados forem negativos, <b>DESCARTAR O CASO.</b></p> <p>(*) Recém-nascido cuja mãe teve diagnóstico confirmado de rubéola durante a gestação, ou lactente com suspeita de SRC.</p>			

O acompanhamento do RN para coleta da segunda amostra de soro nem sempre é realizado pela vigilância epidemiológica o que dificulta tanto a confirmação quanto o descarte do caso. Este fato denota que a vigilância da rubéola e da SRC necessita de maior implementação para que haja acompanhamento adequado da gestante infectada ou que teve contato com caso de rubéola no pré-natal e de seus recém-nascidos, realizando exame sorológico específico para confirmação ou descarte do caso, conforme o protocolo da vigilância epidemiológica da SRC <sup>14, 62</sup>.

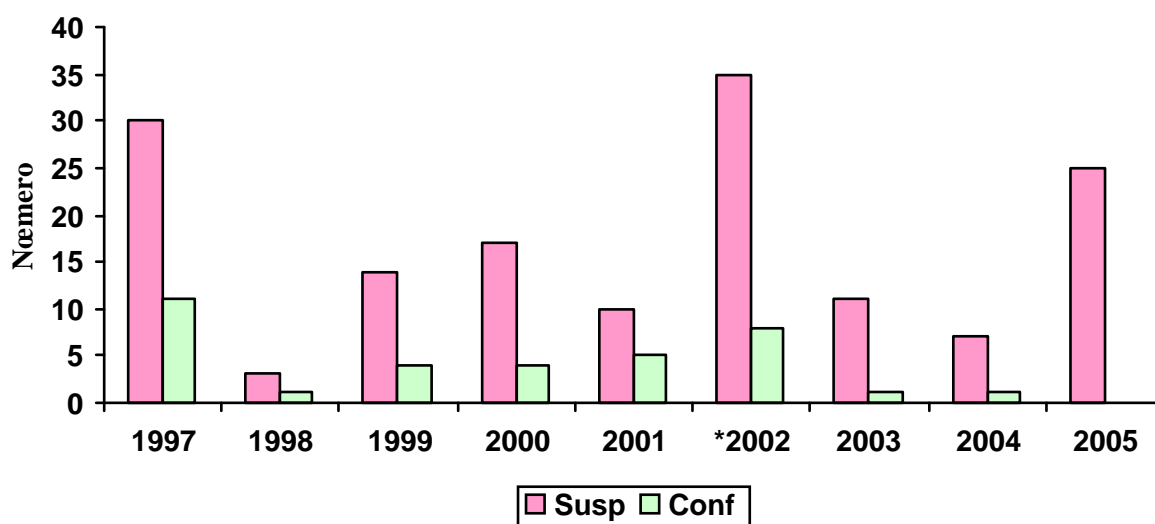
A importância da detecção precoce da SRC ao nascer é fundamental para que sejam adotadas medidas preventivas e condutas de intervenção terapêutica em relação às malformações e sequelas apresentadas pela criança, proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida.

O número de casos de SRC (suspeitos e confirmados) no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1997 a 2006, apresentaram aumento no ano de 2002 (3,5 vezes maior em relação ao ano de 2001). Este aumento ocorreu principalmente devido a dois fatores: (1) surto de rubéola ocorrido no município do Rio de Janeiro nos meses de setembro e outubro de 2001, pouco antes do início da campanha de mulheres em idade fértil; (2) maior sensibilidade do sistema de vigilância a partir do acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente na campanha contra rubéola e da notificação de seus recém-nascidos. Em 2003, houve retorno à média de menos de 15 casos suspeitos de SRC notificados/ano, observada no período de 1997 a 2001 <sup>54</sup> (Figura 10).

Em relação ao encerramento diagnóstico dos casos suspeitos de SRC notificados, a série histórica da SES-RJ mostra que, do total de 152 casos suspeitos no período de 1997 a 2005, foram diagnosticados 35 casos (23,03%) de SRC; 74,3 % (n=26) dos casos diagnosticados tiveram confirmação laboratorial com IgM positivo para rubéola na primeira amostra de soro do recém-nascido. Os demais casos foram classificados como compatíveis pelo critério clínico devido à presença de malformações e história epidemiológica de infecção materna durante a gravidez, de acordo com o Manual de Vigilância Epidemiológica da SRC <sup>14</sup>, <sup>62</sup>. Em oito casos foi feito o diagnóstico de infecção congênita (recém-nascidos com IgM positivo para rubéola porém sem malformações).

A partir do ano de 2002, a Vigilância Epidemiológica da SES-RJ recomendou às Secretarias Municipais de Saúde que iniciassem a busca ativa de casos suspeitos de SRC a partir da declaração de nascidos vivos (DNV), com a observação da variável do campo 34 da DNV onde há referência à presença de malformação congênita, selecionando para investigação os RN que tivessem registro de malformações compatíveis com SRC. Esta conduta foi incorporada na rotina da vigilância epidemiológica de alguns municípios do Estado, contribuindo para que a vigilância da SRC não se limite à notificação passiva de casos, desde que haja interface entre os profissionais da vigilância e os que atuam no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) <sup>63</sup>.

**Figura 10. Casos suspeitos e confirmados de Síndrome da Rubéola Congênita  
Estado do Rio de Janeiro. Período: 1997- 2005**



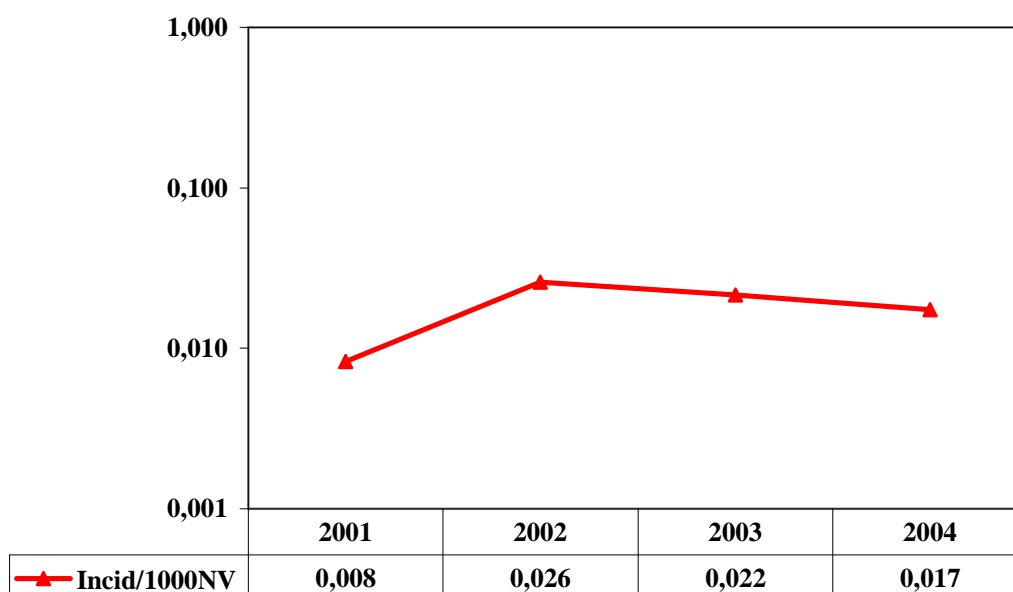
Inclui uma perda fetal com histopatologia

\*\* Dados revisados em 22/11/06.

Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis / CVE / SES-RJ

A taxa observada de SRC no Estado do Rio de Janeiro, obtida a partir dos dados da Vigilância Epidemiológica, foi inferior a 0,03 / 1000 nascidos vivos por ano, no período de 2000 a 2004: níveis abaixo de 0,5 casos /1000 nascidos vivos, conforme esperado em situações não epidêmicas de rubéola <sup>59,60</sup> (Figura 11).

**Figura 11. Incidência da SRC por 1000 nascidos vivos.  
Estado do Rio de Janeiro, 2001-2004**



Fonte: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis/CVE/SES-RJ, dados sujeitos à revisão.

\*Dados demográficos obtidos em [tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/cnv/nvRJ.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/cnv/nvRJ.def)(em 08/01/07)

#### 1.4. Características biológicas do vírus da rubéola e modo de transmissão

O vírus da rubéola é classificado como único membro do gênero *Rubivirus*, pertencente à família *Togaviridae*<sup>32, 64</sup>. A partícula viral mede, em seu diâmetro, aproximadamente 60 -70 nm; tem a forma esférica, com envelope lipídico e contém o ácido ribonucleico (RNA) em seu genoma, com cadeia simples com cerca de 10.000 nucleotídeos<sup>5, 16, 32, 64</sup>. É composto de três proteínas: duas embebidas no envelope de lipoproteína com projeções espiculares (glicoproteínas E1 e E2) e uma compondo a cápsula (C), que são essenciais para a sua infectividade. A glicoproteína E1 possui epítopes de neutralização e hemaglutinação<sup>16</sup>, enquanto a função da glicoproteína E2 ainda não é bem conhecida. 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>5, 32</sup>.

O vírus da rubéola tem como hospedeiro somente os seres humanos mas replica em uma grande variedade de células de mamíferos *in vitro*, incluindo células primárias AGMK e BHK21, RK13 e linhagens de células Vero<sup>32</sup>.

A resposta humoral e a mediada por células são produzidas contra as três proteínas estruturais, embora a E1 provavelmente carregue os epítopes dominantes<sup>5,65</sup>.

Embora exista um único sorotipo de vírus da rubéola, as cepas existentes diferem em propriedades como hemaglutinação, morfologia, sensibilidade térmica e tropismos celulares<sup>32</sup>. A variação fenotípica também ocorre *in vivo*, particularmente na virulência reduzida das cepas vacinais, que estão associadas com sintomas agudos mais leves e uma menor incidência de complicações do que as observadas na infecção natural.

A transmissão ocorre via inalação de aerossóis e o vírus infecta as células do trato respiratório superior; posteriormente, a entrada nas células ocorre por endocitose mediada por receptor. O vírus da rubéola dissemina-se, replica no tecido linfóide do nasofaringe e trato respiratório superior, após o que a viremia acarreta infecção sistêmica envolvendo muitos órgãos, incluindo a placenta<sup>5</sup>.

Segundo Plotkin<sup>16</sup>, existem dois mecanismos imunes de intervenção para o controle da doença baseados na patogênese da rubéola: 1º) Os anticorpos da classe IgA secretória presentes no nasofaringe (induzidos por infecção natural ou vacinação) podem bloquear a replicação do vírus na mucosa; 2º) A viremia pode ser bloqueada pela presença de anticorpos (adquiridos passivamente ou ativamente) cerca de uma semana dentro do período de incubação.

### **1.5. Patogenia da Síndrome da Rubéola Congênita**

Em 1964, durante a epidemia de rubéola nos Estados Unidos, o vírus foi isolado em material de secreção faríngea dos recém-nascidos e do líquido amniótico, placenta e vários tecidos fetais após rubéola no início da gravidez<sup>66</sup>. Este trabalho, juntamente com estudos histológicos<sup>67</sup>, levou ao conhecimento de que a rubéola congênita não é simplesmente uma síndrome de anormalidades resultantes de um único

impacto em um estágio crucial da gravidez mas uma infecção multissistêmica crônica que persiste por meses após o nascimento <sup>3</sup>.

Os sinais clássicos da síndrome da rubéola congênita são consequências da interação continuada entre o vírus e a célula em tecidos com capacidade regenerativa limitada. O mecanismo da embriopatia da rubéola é aparentemente duplo: efeito citopático direto e inibição da mitose por efeito do RNA ou de uma proteína inibitória específica <sup>68 - 70</sup>.

Em 1969, Dudgeon <sup>12</sup> analisando a patogenia da rubéola congênita apontou três aspectos que devem ser considerados: 1) a forma de disseminação do vírus para o feto e dentro de seu organismo; 2) fatores relacionados com a infecção do feto; 3) a resposta do organismo fetal à infecção. A viremia materna é o primeiro estágio. O vírus está presente na corrente sanguínea materna desde antes do exantema, tanto nas infecções primárias clínicas como nas subclínicas. Não há evidências de que isso ocorra nos casos de reinfecção.

Após a infecção materna o vírus dissemina-se pela placenta, produzindo uma placentite vilosa, com danos ao endotélio dos vasos sanguíneos coriônicos. Ganha, então, a corrente sanguínea fetal, tanto por invasão direta como por meio de êmbolos infectados. É necessário que o vírus da rubéola empreenda uma efetiva viremia fetal a partir das células endoteliais para produzir a infecção do tecido fetal propriamente dito. A viremia fetal resulta em envolvimento orgânico disseminado <sup>71</sup>.

Dois mecanismos explicam o surgimento das lesões fetais: morte celular e/ou alteração na velocidade do crescimento da célula <sup>12</sup>. O vírus da rubéola tem tanto uma ação inibitória sobre a mitose como ação citolítica sobre as células fetais. Este efeito inibidor sobre a velocidade das mitoses das células fetais infectadas é variável, de acordo com os diferentes tecidos. Também provoca uma ação citolítica sobre certos grupos de células, como o miocárdio e o epitélio coclear. Assim, o efeito da invasão viral no início da gestação poderia levar a falhas na diferenciação celular e, subsequentemente, a defeitos na divisão celular de diferentes tecidos. Estas alterações podem ser provocadas por ação direta do vírus mas há também a possibilidade de uma ação indireta. Como o coração surge por volta do 21º dia do desenvolvimento fetal, quando se estabelece a circulação sanguínea entre o coração e a placenta, qualquer distúrbio no suprimento sanguíneo durante esta fase pode resultar em morte do embrião ou danos ao seu crescimento.



A maior ocorrência de malformações durante os primeiros quatro meses de gestação é um reflexo de que no curso da organogênese porções seletivas do genoma celular são afetadas.

Dependendo da idade gestacional por ocasião da infecção, só uma proporção dos vírus infectantes consegue transpor a barreira placentária<sup>30</sup>. Se a viremia materna ocorre durante o primeiro trimestre da gestação, os produtos da concepção são quase invariavelmente envolvidos<sup>27, 29</sup>. Estudos realizados evidenciaram que a infecção fetal ocorre em 81% dos conceptos expostos no primeiro trimestre da gestação (de 0 a 12 semanas) considerando a data da última menstruação<sup>4</sup>. Apesar da incidência das malformações ser maior quando a infecção materna ocorre neste período da gravidez o dano fetal não está limitado a essa época. Após o terceiro mês de gestação a incidência das malformações cai agudamente, mas alguns casos continuam a ocorrer ainda durante o segundo trimestre<sup>27, 72, 73</sup>. Os conceptos das mulheres infectadas durante o segundo trimestre da gestação ainda apresentam morbidade significativa embora com intensidade muito menor que os das infectadas no início da gestação<sup>27, 74 - 77</sup>. A taxa de infecção fetal decresce para 67% quando a infecção materna ocorre na 13<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semanas e para 25% quando entre a 23<sup>a</sup> e 26<sup>a</sup> semanas<sup>4</sup>.

Nem todos os casos de infecção materna pelo vírus da rubéola durante a gestação resultam em embriopatia. O tempo de exposição ao vírus da rubéola, isto é, o momento da gestação em que ocorre a infecção, influencia na probabilidade e intensidade das malformações que ocorrem nos recém-nascidos. Há uma correlação positiva inversa entre idade gestacional e a embriopatia conseqüente à infecção: quanto mais precoce for a época da infecção materna maiores serão os danos observados<sup>4, 12, 27, 29, 64, 75</sup>.

O vírus da rubéola causa uma infecção crônica no feto e tem potencial para danificar qualquer órgão<sup>4</sup>. Uma vez que os tecidos fetais são colonizados, a replicação dos vírus dentro destes tecidos prolonga-se além do período neonatal. Aproximadamente em 90% das crianças com síndrome da rubéola congênita pode-se demonstrar a excreção do vírus infectante em todos os fluidos biológicos, com exceção parcial do sangue. O quadro clássico da SRC revela danos em múltiplos órgãos com necrose não inflamatória encontrada nos olhos, ouvidos, cérebro e coração como conseqüência da interação contínua entre o vírus e a célula de tecidos com limitada capacidade regenerativa<sup>4,76</sup>.

Várias alterações podem ocorrer no embrião, seja por redução da vida média das células infectadas, ruptura dos cromossomas, redução do ritmo de crescimento celular ou diminuição do número de mitoses<sup>64, 69, 70</sup>. Uma vez colonizados os tecidos fetais, a replicação viral dentro das suas células estende-se até o período neonatal<sup>29</sup>. Alterações na membrana celular permitem a replicação do vírus dentro das células endoteliais levando à sua agressão<sup>30, 64</sup>. Lesões nos vasos sanguíneos foram descritas tanto no endotélio dos capilares como dos grandes vasos. Há uma disseminação tanto embólica como virêmica na circulação fetal<sup>76</sup>.

O estudo do tecido fetal em casos de abortos evidenciou que o vírus da rubéola é encontrado em todos os órgãos, configurando lesão anatomopatológica generalizada. O crescimento intra-uterino e o desenvolvimento podem ser retardados, resultando em RN com baixo peso para a idade gestacional<sup>31, 78</sup>.

A catarata congênita é decorrente da agressão do vírus da rubéola sobre uma estrutura precoce do desenvolvimento embrionário, pois o cristalino começa a ser formado em torno da terceira semana de gestação e na sétima semana já é uma estrutura individualizada. As células fibrosas das lentes formam o núcleo embrionário primário do cristalino e novas fibras aparecem através da divisão e diferenciação das células do epitélio externo. Células fibrosas danificadas foram observadas precocemente em fetos infectados pelo vírus da rubéola<sup>68</sup>.

Estudos sugerem que a surdez neurosensorial é causada por dano direto do vírus da rubéola ao epitélio do canal coclear e/ou plexo vascular causando alterações secundárias à sua estrutura<sup>4</sup>.

Apesar da teratogenicidade do vírus da rubéola ser reconhecida, o mecanismo pelo qual isso se processa não está completamente esclarecido. A replicação viral pode levar a anormalidades mitocondriais e alterações na estrutura celular. A capacidade do vírus da rubéola causar a morte celular por apoptose varia consideravelmente com o tipo de tecido e parece estar associado com células que causam efeito citopático durante a infecção<sup>64</sup>.

## **1.6. Manifestações clínicas**

### **1.6.1. Rubéola**

A infecção causada pelo vírus da rubéola geralmente manifesta-se por um quadro de exantema leve com duração de três dias na maioria dos casos. O espectro da doença pode variar desde manifestações subclínicas e/ou assintomáticas até quadros mais intensos semelhantes aos do sarampo<sup>31</sup>. O quadro clínico da rubéola pós-natal é tipicamente leve, de resolução espontânea e sem sequelas<sup>14, 16, 31</sup>.

A rubéola clássica é caracterizada por qualquer combinação de sintomas que incluem exantema, linfadenopatias (principalmente na região cervical posterior e retro-auricular), febre moderada, conjuntivite, faringite, artralguas. O exantema máculopapular é a manifestação inicial da doença em cerca de 50% dos casos, iniciando na face e generalizando-se para o tronco e membros. Os adultos são mais propensos a artralguas<sup>14, 32</sup>. Geralmente ocorre febre baixa, leve mal estar e adenomegalia cervical posterior e retro-auricular. A erupção máculopapular não apresenta qualquer aspecto peculiar e também a adenomegalia retro-auricular não é patognomônica. Adultos são mais comumente acometidos de artralgia ou artrite nas pequenas articulações, mas as complicações são raras.

O tempo de incubação é de 14-21 dias, a maior parte dos pacientes desenvolvendo exantema 14 a 17 dias após a exposição<sup>14, 16, 79</sup>. Durante a primeira semana após a exposição não surgem sinais ou sintomas. Na segunda semana pode ser notada linfadenite, particularmente occipital e retro-auricular e a cultura do vírus pode demonstrá-lo a partir de material do nasofaringe e, depois, do sangue. Neste período podem surgir febre baixa, astenia e conjuntivite leve. Findo o período de incubação surge exantema máculopapular na face e pescoço, que pode ser difícil de detectar, particularmente na pele pigmentada. Em 1 a 3 dias o exantema dissemina-se distalmente e começa a regredir. A excreção do vírus é particularmente importante até 4 dias após o início do exantema<sup>80</sup>. Pode persistir por mais uma ou duas semanas, mas a viremia cessa no início do exantema. Artralgia e artrite podem ser observados em adultos.

Somente cerca da metade das doenças diagnosticadas clinicamente como rubéola são, comprovadamente, causadas pelo vírus da rubéola; por outro lado, existe um número desconhecido de infecções por rubéola que são assintomáticas<sup>3, 34</sup>. Devido ao quadro de doença exantemática ser comum a outras infecções, como a parvovirose, quando um diagnóstico clínico de rubéola é feito deve-se realizar sempre a confirmação laboratorial<sup>34</sup>. A infecção por parvovírus B19 é, muitas vezes, impossível de diferenciar clinicamente da rubéola, pois também apresenta febre, exantema e dores

articulares comuns a ambas infecções. As gestantes que apresentam *rash* cutâneo e/ou foram expostas a casos suspeitos de rubéola, devem ser investigadas para ambas as infecções <sup>5</sup>. O parvovírus B19 também está associado a alta incidência de abortos, geralmente no segundo trimestre da gravidez e, menos frequentemente, com hidropsia fetal <sup>5, 81, 82</sup>.

Antes da disponibilidade de recursos laboratoriais os casos diagnosticados (sintomáticos) representariam 25 a 50 % a menos que o número real de pacientes infectados.

### **1.6.2. Rubéola congênita**

O termo Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) é usado para denotar várias combinações de defeitos congênitos resultantes da infecção pelo vírus da rubéola *in utero* sobre o feto em formação. A infecção congênita pela rubéola pode ainda provocar perdas fetais, natimortalidade e recém-nascidos sem defeitos congênitos, porém portadores do vírus <sup>14, 31, 60</sup>.

A época em que a infecção ocorre durante a gravidez pode influenciar o seu desfecho. As primeiras doze semanas de gravidez são claramente as mais perigosas para o concepto quando a gestante foi infectada pelo vírus da rubéola <sup>16</sup>. Para alguns autores a infecção materna ocorrida no primeiro trimestre da gestação (principalmente até 8 semanas) resulta em que quase todos os fetos são infectados (90 %), praticamente 100% deles desenvolvendo algum tipo de malformação <sup>4, 64</sup>.

O risco de infecção fetal e a gravidade das anomalias congênitas decresce após o primeiro trimestre da gestação; após a 17ª semana o risco de desenvolver qualquer malformação é reduzido, em torno de 25 a 35% <sup>4, 32, 64</sup>. A infecção ocorrida da 16ª a 20ª semana de gestação está relacionada aos casos de surdez como única manifestação da SRC <sup>16</sup>.

As manifestações mais comuns da SRC são: catarata congênita, surdez neurosensorial e defeitos cardíacos, principalmente persistência do canal arterial (PCA). Outras alterações frequentes são o retardo no desenvolvimento psicomotor, microcefalia, retardo mental, microftalmia, glaucoma, coriorretinite, estenose pulmonar, defeito nos septos atrial ou ventricular, meningoencefalite. O retardo do crescimento intrauterino também é uma característica da SRC <sup>5,13,16,31</sup>. As manifestações menos

comuns incluem osteopatias radiolúcidas, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e lesões cutâneas purpúricas.

Embora apenas a metade das crianças afetadas durante o primeiro trimestre da gestação apresentem a SRC plenamente manifesta ao nascer, por volta do primeiro ano de vida as outras 50 % poderão demonstrar microcefalia, retardo no desenvolvimento psicomotor ou deficiência auditiva. Anormalidades auditivas, oculares ou do sistema nervoso central podem-se tornar evidentes apenas meses ou anos após <sup>16, 31</sup>.

Crianças com SRC geralmente apresentam um ou mais dos sinais e sintomas categorizados abaixo <sup>13, 14</sup>:

1) Catarata/glaucoma congênito, doença cardíaca congênita (mais frequentemente PCA ou estenose pulmonar), surdez, retinopatia pigmentar;

2) Púrpura, hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo no desenvolvimento, meningoencefalite, radiolúscida óssea.

Entretanto, existem crianças que apresentam uma única malformação. Vários autores chamam a atenção para o fato de ser a surdez o defeito isolado mais comumente observado na SRC <sup>4, 13, 32, 60, 64, 85</sup>. A perda auditiva ocorre em 70 % – 90% dos casos de SRC e em 50 % das crianças é o único sinal evidente, embora possa não ser detectado precocemente <sup>31, 83</sup>. A surdez neurosensorial pode ocorrer em crianças como consequência de infecção materna até a 19ª semana de gestação, enquanto catarata e cardiopatias ocorrem quando a gestante foi exposta ao vírus da rubéola principalmente até a 9ª semana de gestação <sup>84</sup>.

As manifestações da SRC podem ser classificadas como transitórias, auto-limitadas ou permanentes <sup>5</sup>. Entre as alterações transitórias descreve-se o quadro de doença multisistêmica que alguns lactentes apresentam entre o 3º e o 12º meses de vida, com exantema prolongado, diarreia persistente e pneumonite. Alguns recém-natos apresentam púrpura trombocitopênica, hepatite ou alterações do desenvolvimento ósseo semelhantes às da sífilis congênita.

As manifestações clínicas podem ser perceptíveis logo aos primeiros dias de vida (como a microcefalia, a meningoencefalite, lesões ósseas, a hepatoesplenomegalia e a púrpura trombocitopênica) ou, ainda precocemente, nos primeiros meses de vida (alterações oculares, cardíacas e auditivas) <sup>86, 87</sup>. Entretanto, outras, como a osteoporose,

diabetes e outros distúrbios endócrinos, podem manifestar-se apenas na adolescência ou na vida adulta <sup>31, 84</sup>.

As lesões oculares clássicas são a catarata e o glaucoma congênito <sup>31</sup>. A catarata pode ser uni ou bilateral e somente observada após alguns dias de vida; pode acarretar microftalmia (no olho afetado) ou miopia (contra-lateral). É cerca de 10 vezes mais comum que o glaucoma congênito, que também se manifesta ao longo das primeiras semanas de vida. Nunca estão associados. No entanto, a lesão ocular mais comum é a aglutinação da capa pigmentar retiniana (degeneração macular), que não representa um processo inflamatório mas sim uma alteração do crescimento. Embora não tenha importância funcional, sua verificação tem valor em termos de diagnóstico, especialmente quando presente em uma criança que apresente também perda da audição ou lesão cerebral <sup>31</sup>.

Em estudo de literatura compilando dados dos EUA e Reino Unido, a surdez apresentou o mais alto percentual entre as malformações, 60% (68/113), seguido das malformações cardíacas (45%) <sup>16, 27, 60</sup> (quadro 3). A perda da audição é neurosensorial, pode ser uni ou bilateral e resulta principalmente da infecção materna nas primeiras 16 semanas de gestação <sup>4</sup>. Sua maior frequência em relação a outras alterações congênitas deve-se ao fato de que o ouvido interno em formação é suscetível a danos provocados até o quarto mês de gestação <sup>85</sup>.

**Quadro 3. Proporção de malformações congênitas em recém-nascidos com SRC: dados comparativos entre estudos prospectivos e relatados em livros texto <sup>60</sup>.**

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Número de estudos</b>	<b>População de estudo (%)*</b>	<b>Relato em livros texto (%)</b>
Deficiência auditiva	10	68/113 (60)	80-90
Cardiopatia congênita	9	45/100 (45)	
Persistência do ducto arterial	3	9/45 (20)	30
Estenose pulmonar periférica	3	6/49 (12)	25**
Microcefalia	3	13/49 (27)	Raro
Catarata	3	16/65 (25)	35
Baixo peso (<2.500g)	2	5/22 (23)	50-85

Hepatoesplenomegalia	6	13/67	(19)	10-20
Púrpura	5	11/65	(17)	5-10
Retardo mental	2	2/15	(13)	10-20
Meningoencefalite	3	5/49	(10)	10-20
Radioluscência óssea	3	3/43	(7)	10-20
Retinopatia	3	2/44	(5)	35

Fonte: adaptado de Reef et al, 2000<sup>60</sup>

\* no. de RN com o evento/número de RN avaliados (%)

\*\* inclui hipoplasia de artéria pulmonar, estenose supra-avalvular, estenose da válvula e estenose do ramo periférico.

As lesões cardíacas – principais responsáveis pelos óbitos na SRC – estão localizadas principalmente em torno da circulação pulmonar. A lesão clássica é a persistência do canal arterial (PCA)<sup>31</sup>.

No tecido nervoso central em formação o vírus parece dispersar-se aleatoriamente, provocando infecção de evolução imprevisível, que pode ser manifesta já nos primeiros dias de vida, quando o desenvolvimento cerebral é mais rápido e crítico<sup>31</sup>.

Retardo mental profundo pode afetar todos os aspectos do desenvolvimento e é o efeito mais devastador da rubéola sobre as crianças. No entanto, algumas podem apresentar inteligência normal, mas ter defeitos motores debilitantes, como diplegia espástica. Dentre as manifestações das doenças neurológicas de aparecimento tardio em pacientes com SRC, o autismo apresenta um contingente expressivo de casos<sup>16, 31</sup>. É a única causa documentada desta anomalia do desenvolvimento neurosensorial<sup>31</sup>.

Outra manifestação da SRC descrita, porém pouco estudada, tem sido a ocorrência de recém-nascidos de baixo peso (< 2500g). Na literatura existem alguns relatos de estudos de crianças com SRC que apresentaram baixo peso ao nascer<sup>27, 60, 88</sup>. Em estudo realizado nos EUA, a curva de peso ao nascer destas crianças foi mais baixa do que a da população geral de recém-nascidos<sup>27, 31, 39</sup>. O retardo no crescimento fetal deve-se, provavelmente, à redução ou diminuição da divisão celular nas células infectadas; outras possibilidades incluem o dano placentário e a insuficiência vascular<sup>4, 32</sup>.

Retardo no desenvolvimento pode estar presente, por alterações na produção do hormônio do crescimento. É estreita a relação entre o atraso no crescimento e a magnitude dos defeitos cognitivos<sup>31</sup>.

Dentre outros distúrbios endócrinos, a disfunção tiroídiana (hipo ou hipertiroidismo, tiroidite) pode estar presente (5 % dos casos) e *diabetes mellitus* insulino-dependente pode ser evidenciada na vida adulta em 20 % dos casos <sup>31</sup>.

Estudo de acompanhamento de 270 crianças com SRC desde os primeiros dias de vida até o décimo aniversário, mostrou que nessa idade só 20% das crianças frequentavam escolas regulares; as demais crianças necessitavam acompanhamento educacional especial por incapacidades múltiplas ou isoladas ou estavam internadas em instituições diversas <sup>31</sup>. Embora o prognóstico dos pacientes com SRC tenha melhorado ao longo dos anos, suas consequências ao longo da vida são preocupantes e persistem importantes, tendo em vista o alto custo do tratamento institucional e para as famílias.

As crianças que nascem portando o vírus da rubéola, sintomáticas ou assintomáticas, são potencialmente infectantes para os indivíduos suscetíveis em seu meio ambiente. O vírus da rubéola pode ser isolado não só de material fetal e placentário, como também da urina ou nasofaringe dos recém-natos com rubéola congênita até 7 semanas após o nascimento <sup>66</sup>.

As crianças com SRC podem ser disseminadoras de pequenos surtos epidêmicos dentro da comunidade hospitalar; podem também ser causas diretas de uma segunda geração de crianças com rubéola congênita <sup>25, 77</sup>.



## Parte 2. IMUNIZAÇÃO

### 2.1. Desenvolvimento de vacinas contra rubéola

Antes do desenvolvimento de vacinas eficazes contra a rubéola a imunização passiva com a imunoglobulina sérica era preconizada para a profilaxia dos contatos, em especial para as gestantes que houvessem sido expostas ao vírus, na tentativa de prevenir-se a infecção fetal. Para que a viremia e a sintomatologia pudessem ser evitadas eram necessárias grandes doses de produtos contendo alto teor da imunoglobulina <sup>89 - 92</sup>. Estudos experimentais confirmaram a eficácia dos anticorpos passivos na prevenção da doença clínica <sup>93, 94</sup>, mas registraram-se falhas em relação à infecção congênita <sup>90</sup>.

Raciocinava-se a partir da premissa de que como a maior parte dos doadores de sangue já tinham antecedente de rubéola, o seu soro provavelmente conteria alto teor de anticorpos contra este vírus. No entanto, verificou-se que a eficácia da imunoglobulina sérica era incompleta <sup>89, 90, 95</sup>. Tentando-se superar as falhas da imunoglobulina que se dispunha comercialmente, foi sintetizada uma globulina hiperimune, a partir do soro de doadores com altos títulos de anticorpos contra a rubéola. No entanto, os estudos com este produto imunobiológico não demonstraram vantagens em relação à imunoglobulina “*standard*” <sup>16</sup>.

A partir da pandemia da década de 1960 e com o isolamento do vírus da rubéola em cultura de células em 1962, cresceu a preocupação em relação ao

desenvolvimento de vacinas contra a rubéola, que logo começaram a ser disponibilizadas <sup>96 - 98</sup>. Entre 1969 e 1970 três produtos vacinais de vírus atenuados foram licenciados:

- HPV-77, cultivada em tecido de embrião de pato <sup>99</sup> ou de rim de cão <sup>96</sup>, atenuada após 77 replicações;
- Cendehill, cultivada em células de rim de coelho <sup>98</sup>;
- RA 27/3 (isolada a partir de um feto infectado com o vírus da rubéola e cultivada em fibroblastos diplóides humanos) <sup>100</sup>. Para reduzir sua patogenicidade foram feitas cerca de 30 replicações em células diplóides humanas (WI-38 ou MRC-5) <sup>97,100</sup>.

Esta última vacina foi licenciada inicialmente na Europa e só em 1979 nos Estados Unidos. A cepa RA 27/3 é mais imunogênica e menos reatogênica do que as cepas HPV-77 e Cendehill e, por este motivo, é utilizada em quase todos os países do mundo, à exceção do Japão <sup>16, 101, 102</sup>. Foram consideradas para a sua escolha a imunogenicidade consistente, indução de resistência à reinfecção e baixa frequência de eventos adversos <sup>16,101</sup>.

O Japão utiliza outra cepa vacinal, a TO-336, isolada em cultura de células AGMK e depois passadas a células de embrião de aves, rim de hamster, rim de porco, testículo de coelho ou rim bovino, antes da produção em células de fibroblastos de embrião de codorna ou rim de coelho <sup>16</sup>.

Demonstrou-se que as vacinas eram seguras, induzindo poucas reações colaterais, à exceção do produto à base da cepa HPV-77 cultivada em rim de cão, com apenas 12 replicações (DK-12), cuja pesquisa foi interrompida voluntariamente por seus fabricantes, em 1973, em virtude da alta frequência de reações adversas.

## **2.2. Imunogenicidade e eficácia da vacina**

A imunização ativa é a forma mais eficaz de prevenção da rubéola <sup>13, 14, 17</sup>. Em 1969, a partir do licenciamento de vacinas nos Estados Unidos, a incidência da rubéola caiu em mais de 99%: de 57.686 casos em 1969 para 271 casos em 1999 <sup>13</sup>, ocorrendo principalmente em menores de 15 anos. Porém, a partir da metade dos anos 90, passou-se a registrar maior número de casos em indivíduos acima de 15 anos,

representando 86% dos casos de rubéola em 1999. Em sua maioria (73 %) tratavam-se de casos importados na população de origem hispânica <sup>13</sup>.

No Brasil, em 1999, a partir da implementação da vigilância da rubéola juntamente com a do sarampo, o que torou oportunas a detecção de surtos e a implantação de medidas de controle, foram confirmados 14.502 casos de rubéola correspondendo a uma incidência de 8,85/100.000 habitantes, que ficou praticamente inalterada no ano 2000 (8,75/100.000 habitantes). Com a implementação das estratégias de vacinação, foi observada uma redução de 61,5 % no número de casos em 2001 e a incidência declinou para 3,3/100.000 habitantes <sup>14, 103</sup>.

A vacina com a cepa RA 27/3 possui alta imunogenicidade, induzindo anticorpos das classes IgM e IgG além da resposta imune celular, e baixa reatogenicidade. Induz altas taxas de soroconversão de, aproximadamente, 97 a 98 %, tanto em sua apresentação monovalente como combinada <sup>104</sup>. Estudos clínicos de eficácia da vacina indicam que mais de 90 % dos vacinados estão protegidos da infecção pelo vírus da rubéola pelo menos durante 15 anos <sup>105 - 108</sup>.

Vários estudos demonstraram que a combinação da vacina contra rubéola (cepa RA 27/3) com a do sarampo (cepa Edmonston-Zagreb) mostra excelentes resultados, com títulos de anticorpos semelhantes aos obtidos com a vacina contra rubéola monovalente <sup>16</sup>. A partir desta evidência, em diversos países, além de sua apresentação original a vacina contra rubéola vem sendo empregada também em apresentações combinadas à vacina atenuada contra o sarampo (dupla viral) ou sarampo e caxumba (tríplice viral) <sup>16</sup>.

Qualquer de suas apresentações está indicada para a proteção das crianças, adolescentes e adultos jovens que ainda não tenham anticorpos. Ao que parece, a soropositividade induzida pela vacina contra a rubéola decresce com o tempo após a vacinação, porém a maior parte das pessoas imunizadas permanece sob seu efeito protetor <sup>16</sup>.

A revacinação tem sido preconizada por vários pesquisadores <sup>104, 107</sup>, contudo a necessidade desta segunda dose não está bem demonstrada, pois embora os títulos caiam com o tempo, altas taxas de soropositividade são mantidas <sup>16</sup>. Segundo Plotkin <sup>16</sup> os raros casos de rubéola que ainda ocorrem nos EUA são em pessoas não vacinadas, a

maioria de origem hispânica e não naquelas submetidas à imunização ativa em que possa ter ocorrido falha do efeito protetor.

Contudo, como a vacina contra a rubéola é geralmente usada em combinação com a do sarampo e há indicação rotineira para a segunda dose da vacina contra este vírus, com o êxito do esquema de duas doses e a necessidade de manter-se a proteção contra a rubéola durante os anos de vida reprodutiva, consagrou-se a recomendação do esquema de duas doses <sup>16, 109</sup>.

Tendo em vista a proteção das mulheres em idade fértil com a vacina contra a rubéola, a definição de um título protetor continua a ser objeto de discussão. Nos EUA, o *Rubella Subcommittee for the National Committee for Clinical Laboratory Standards* propôs, em 1992, considerar como protetor para a maior parte da população um título de anticorpos maior ou igual a 10 UI/ml. Em 1995, esta decisão foi confirmada com base em observações clínico-epidemiológicas <sup>110</sup>. Em 2002, no Reino Unido, o *Public Health Laboratory Service (PHLS)* <sup>111, 112</sup> recomendou que em gestantes, se na primeira amostra de soro for detectada uma baixa concentração de IgG específico para rubéola (<10 UI/ml), uma segunda amostra de soro deve ser realizada.

O objetivo da segunda dose é principalmente imunizar as crianças que apresentaram falha vacinal primária (em torno de 5 %) após a primeira dose <sup>14</sup>. Estudos realizados evidenciaram que a falha vacinal primária ocorre em 2 a 5% nos indivíduos que receberam a vacina com a cepa RA27/3 <sup>101, 113</sup> e que uma segunda dose de vacina resulta em soroconversão na maioria dos casos <sup>114, 115</sup>.

Após duas doses de vacina contra rubéola foram encontrados anticorpos em 99,2 % dos escolares quando comparados aos anticorpos detectados naqueles que receberam apenas uma dose de vacina ( 94,6 %) <sup>116</sup>.

### **2.3. Contra-indicações gerais**

Os eventos adversos associados a vacina contra a rubéola são geralmente benignos e auto-limitados. Aproximadamente 5 a 15 % dos indivíduos vacinados podem apresentar febre, em geral abaixo de 38° C, adenopatia e exantema discreto entre o 5° e

12º dia após a vacinação <sup>14</sup>. Em adultos, pode ocorrer artralgia ou artrite em cerca de 15 % dos casos <sup>13, 117</sup>.

Assim como as outras vacinas de vírus vivos atenuados, a vacina contra a rubéola não deve ser administrada a indivíduos com imunodeficiência congênita, nem aos que apresentaram graves reações alérgicas após dose anterior, devido ao risco de anafilaxia a um dos componentes da vacina, como, por exemplo, a neomicina <sup>13,117</sup>. Existem relatos de púrpura trombocitopênica, que se manifesta, geralmente, de forma transitória, podendo surgir em até dois meses após recebimento da vacina <sup>13,40</sup>; mais raramente, podem ocorrer casos de encefalite (um caso por 1.000.000 doses aplicadas) <sup>117</sup>.

A contra-indicação mais importante é a gravidez pelo risco do vírus vacinal infectar o feto – embora a taxa de isolamento viral (3%) encontrada em estudos seja baixa pela vacina com a cepa RA27/3 atualmente utilizada <sup>108, 118</sup>. O isolamento do vírus vacinal em alguns fetos abortados de mulheres grávidas vacinadas não implica que haja multiplicação viral suficiente para produzir defeitos congênitos <sup>108</sup>.

Uma primeira recomendação, além de não vacinar mulheres sabidamente grávidas, era de que as mulheres que fossem imunizadas evitassem a concepção durante três meses. Porém a não evidência de danos ao feto pela vacina, conforme demonstrado em vários estudos de acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente, restringiu esta recomendação <sup>13, 42, 48, 119, 120</sup>.

Na presente data, a gravidez persiste sendo contra-indicação para a vacinação contra a rubéola e as mulheres são aconselhadas a evitar a concepção até 28 dias após a data da imunização <sup>42 - 44</sup>. Entretanto, quando a administração inadvertida da vacina é realizada em gestantes não há indicação para interrupção da gravidez <sup>5, 13, 42- 44, 108, 121</sup>.

Vários países como Inglaterra, Gales, Alemanha, Suécia e EUA mantiveram registros das gestantes vacinadas inadvertidamente dentro de um período de 3 meses da concepção e acompanharam os produtos dessas gestações <sup>114</sup>. Não há relato de que qualquer das 515 crianças nascidas de mulheres sabidamente soronegativas apresentaram malformações congênitas, sendo o risco de SRC igual à zero; a estimativa do risco máximo teórico de SRC associado à vacina é < 1% (baseado na distribuição binomial de casos com 95% IC), inferior ao risco de malformações entre todas as

gestações (2-3%). Nos EUA, o registro de notificações de GVI foi encerrado em 1988<sup>119</sup>, mantendo-se em outros países<sup>108</sup>.

#### **2.4. Estratégias de vacinação para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita**

O principal objetivo dos programas de vacinação contra a rubéola é a prevenção da SRC que ocorre como complicação da infecção durante a gravidez. Diante da alta probabilidade de infecção fetal nestas circunstâncias e da gravidade de suas manifestações, ressalta-se a importância da implementação de estratégias de prevenção eficazes contra a doença para prevenir a transmissão vertical<sup>17, 41, 60</sup>.

Além dos objetivos diretos alcançados através da imunização deve-se levar em conta os benefícios em termos econômicos da erradicação da SRC. Estudos realizados nos Estados Unidos, após a ocorrência da grande epidemia de rubéola em 1964, indicaram que o custo com a epidemia foi de aproximadamente 840 milhões de dólares para o país; o custo estimado, ao longo da vida de um único caso de SRC mostrou-se superior a 200 mil dólares<sup>40, 122</sup>.

No Caribe de língua inglesa, os custos estimados para a reabilitação de 1.500 casos de SRC, em 15 anos, na ausência de vacinação, seriam de aproximadamente 60 milhões de dólares, ao tempo em que o custo estimado com a implantação da estratégia de eliminação da SRC, através da vacinação naquele país, ficou abaixo de cinco milhões de dólares<sup>123</sup>.

Vários fatores podem influenciar na escolha da melhor estratégia de vacinação contra rubéola. Estes fatores dependem da situação epidemiológica da rubéola e da cobertura vacinal alcançada na população infantil e entre as mulheres em idade fértil. De acordo com Plotkin, mantendo-se a vacinação infantil e realizando-se a vacinação de mulheres adultas pode-se erradicar a SRC imediatamente desde que 100% das mulheres sejam imunizadas<sup>108, 124</sup>.

A experiência em vários países mostrou que é essencial a inclusão da vacinação de mulheres em idade fértil em qualquer estratégia de prevenção da SRC<sup>108, 125, 126</sup>. Outra estratégia utilizada é a vacinação pós-parto o que evitaria o risco de vacinar mulheres grávidas. Entretanto, isto deixaria as primíparas desprotegidas e vários estudos demonstraram que este grupo é responsável por 40% dos casos notificados de SRC no Reino Unido<sup>127</sup> e 50-60% nos EUA<sup>126</sup>.

Para eliminação da SRC e rubéola pós-natal a vacinação de crianças deve fazer parte dos programas nacionais, entretanto, esta rotina não é recomendada isoladamente como estratégia de controle da doença<sup>37, 38, 108</sup>.

Modelos matemáticos tem demonstrado que níveis baixos e intermediários de cobertura vacinal em crianças podem aumentar a idade média de ocorrência da infecção e, desta forma, levar ao aumento na incidência da SRC. Por outro lado, se a cobertura vacinal infantil for alta o suficiente para diminuir a incidência da infecção ela conseqüentemente diminuirá a incidência da infecção em mulheres. A vacinação seletiva de escolares do sexo feminino tem muito pouco efeito sobre a dinâmica da transmissão da rubéola pois atinge uma proporção da população já imune<sup>108, 128</sup>.

O último informe da reunião do TAG /OPAS ocorrido em 2006<sup>17</sup>, recomenda além da vacinação infantil, como parte dos esforços para alcançar a eliminação da SRC até 2010, que todos os países das Américas realizem campanhas vacinando homens e mulheres com a vacina dupla (SR) ou tríplice (SRC), levando em consideração:

o grupo de idade a ser vacinado com base na situação epidemiológica da rubéola em cada país, com avaliação da população suscetível;

nos países endêmicos implementar campanhas únicas de vacinação para mulheres e homens e alcançar >95% de cobertura.

análise dos dados para identificar a população masculina suscetível que deve ser vacinada.

Na América Latina, a vacinação em programas de saúde pública iniciou-se na década de 1990. No Brasil, a vacinação de rotina contra rubéola foi iniciada, no Estado de São Paulo, em 1992, ocorrendo a implantação gradativa nos estados através de 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. No Estado do Rio de Janeiro, em 1996, foi utilizada a vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba), primeiramente em campanha na população alvo de 1 a 11 anos de idade, passando depois a ser aplicada aos 15 meses de idade na rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI) como dose de reforço contra o sarampo.

Desde 2003, em todo o território nacional, no calendário básico do Programa Nacional de Imunizações/MS, a vacina contra rubéola, utilizando a cepa RA27/3, é

aplicada de forma combinada com os componentes sarampo e caxumba (vacina tríplice viral) na população infantil, aos 12 meses de idade com uma segunda dose entre quatro e seis anos de idade e na faixa etária de 12 a 39 anos principalmente para as mulheres em idade fértil.

Com a ocorrência de surtos nos anos 1999/2000, atingindo a faixa etária acima de 12 anos e os adultos jovens com um conseqüente aumento na incidência da SRC foi necessária uma reavaliação das estratégias de vacinação contra rubéola <sup>14, 103</sup>.

Considerando que a coorte de adultos jovens em idade reprodutiva que escapara à infecção natural e não havia sido alvo de ações de imunização contra rubéola, constituindo-se em um contingente de suscetíveis capaz de manter a circulação viral e - mais importante - gerar casos de SRC, o Ministério da Saúde adotou a estratégia de campanha de vacinação em massa para mulheres em idade fértil nos anos de 2001 e 2002, visando o controle da SRC. A vacina utilizada foi a dupla viral (sarampo e rubéola), cepas Edmonston-Zagreb (sarampo) e Wistar RA 27/3 (rubéola) <sup>129</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 <sup>33</sup>.

## **2.5. Campanha de vacinação contra rubéola em mulheres de idade fértil no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002.**

No Estado do Rio de Janeiro, a campanha foi iniciada em 05 de novembro de 2001 estendendo-se até 08 de março de 2002, sendo a população-alvo de 15 a 29 anos. Nesta faixa etária a população estimada era de 1.754.071 mulheres e a meta de cobertura vacinal mínima esperada, 95%. Foram aplicadas 1.441.838 doses de vacina, o que representou uma cobertura vacinal de 82,20 % (anexo 1).

Na preparação da campanha, foi amplamente divulgada a recomendação de que mulheres sabidamente grávidas não deveriam ser vacinadas e dada a orientação de que não engravidassem no período de até trinta dias após a vacinação <sup>130</sup>.

O número de gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) contra a rubéola durante a campanha dirigida às mulheres em idade fértil no Brasil, proporcionou uma



oportunidade para a realização de estudo de segurança da vacina, considerando-se o total de mulheres vacinadas 16.435.776 e o tamanho da amostra de GVI (n= 20.395) que foram acompanhadas<sup>33, 131</sup>. No Estado do Rio de Janeiro foram notificadas 2.665 gestantes vacinadas inadvertidamente (0,2% da população de MIF vacinada), sendo acompanhadas 86,0 % (n= 2.292).

Foi utilizada a vacina combinada contra a rubéola e o sarampo, procedente do laboratório Serum Institute of Índia, onde cada dose contém 1000 DICT 50 (dose infectante em cultura de tecido, 50%) de vírus atenuado do Sarampo da cepa Edmonston Zagreb e 1000 DICT 50 de vírus atenuado da rubéola, cepa Wistar RA 27/3, ambas cultivadas em células diplóides humanas<sup>129</sup>.

A administração da vacina foi feita por via subcutânea de acordo com as recomendações do laboratório produtor, em doses individuais de 0,5 ml. Cada dose de 0,5 ml de vacina dupla viral utilizada na campanha contém, quando reconstituída:

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

Diluyente (água estéril para injeção q.s.p) 0,5 ml

### **Parte 3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA RUBÉOLA E SÍNDROME DA RUBÉOLA CONGÊNITA**

A associação entre rubéola na gravidez e evidência de malformações congênicas no concepto estimulou intensas pesquisas em diagnóstico laboratorial, com o desenvolvimento de vários métodos para detecção de anticorpos<sup>3, 5</sup>.

O diagnóstico laboratorial preciso de infecção passada ou recente por rubéola é fundamental não só para o paciente, individualmente, como também para a coletividade, por questões epidemiológicas e que demandam ações de imediato controle da doença.

### **3.1. Métodos Laboratoriais**

O isolamento do vírus da rubéola, em 1962, levou ao desenvolvimento de várias técnicas laboratoriais para avaliar imunidade à infecção, como os testes para detectar anticorpos neutralizantes específicos para rubéola, anticorpos inibidores da hemaglutinação e hemólise radial simples <sup>5</sup>.

Em 1965, Sever e cols. introduziram o teste de fixação de complemento usando antígeno extraído de células de rim de coelho - *RK13 cells* que, posteriormente, foi substituído pela inibição da hemaglutinação (HI) por Stewart e colaboradores em 1967. O teste de HI detecta todas as classes de anticorpos e pode ser usado para medir anticorpos específicos IgM em frações de soro, utilizando um antígeno disponível comercialmente. Alguns laboratórios utilizaram a técnica de imunofluorescência indireta (IF), porém este método é restrito em virtude de grande dificuldade metodológica <sup>3</sup>.

Outro avanço no diagnóstico laboratorial ocorreu com a introdução do ensaio imunoenzimático (EIE) para detecção de IgM específico para rubéola. Devido à sua alta sensibilidade o EIE pode, em algumas situações, dar resultados positivos que não necessariamente indicam infecção recente. Alguns pacientes produzem anticorpos da classe IgM durante meses ou mesmo anos após infecção primária aguda e isto pode causar dificuldade diagnóstica posteriormente, principalmente em uma gestante se estiver sendo investigada após contato com caso de rubéola – como nos casos de reinfecção que pode estimular a produção de IgM <sup>132</sup>.

Atualmente, o EIE é o teste mais empregado para a detecção de anticorpos. A soroconversão ou pelo menos um aumento significativo nos títulos de anticorpos da classe IgG é a melhor confirmação de infecção aguda pelo vírus da rubéola, porém a necessidade de estabelecer-se ou excluir-se um diagnóstico, fez com que a detecção de IgM fosse reconhecida como um marcador de infecção recente pelo teste EIE <sup>3, 5, 16</sup>.

### **3.2. Infecção primária**

O diagnóstico sorológico da rubéola requer um dos seguintes achados ou a combinação de ambos <sup>13, 133</sup>:

um teste positivo para anticorpo específico para rubéola da classe imunoglobulina M (IgM). O método de eleição para testar IgM é o ensaio imunoenzimático (EIE) usando a técnica de captura ou os testes indiretos <sup>134</sup>. Os anticorpos IgM podem não ser detectáveis antes de 4–5 dias após o início do exantema, e podem persistir durante 6 semanas após a erupção cutânea. Se uma amostra foi coletada antes do 4º-5º dia após o início do exantema e o resultado for negativo para IgM, uma segunda amostra de soro deve ser coletada o mais rápido possível <sup>13, 111</sup>, nos casos de gravidez e nos casos suspeitos iniciais de um surto.

um aumento significativo no nível de anticorpo da classe imunoglobulina G (IgG) entre os títulos de fase aguda e fase convalescente realizado pelo mesmo método sorológico padrão. O soro para testar IgG deve ser colhido o mais precocemente possível (dentro de 7 a 10 dias) após o início da doença e uma segunda amostra deverá ser colhida após 7 a 14 dias da primeira, sendo mais aconselhável 2 a 3 semanas após <sup>13</sup>.

O diagnóstico de infecção aguda por rubéola bem como de outras infecções virais, recai sobre a detecção de anticorpos da classe IgM, porém as técnicas laboratoriais utilizadas apresentam problemas que podem levar à interpretação errônea do diagnóstico <sup>135, 136</sup>. A presença de IgM específica para rubéola é utilizada para determinar se os pacientes estão em fase aguda da doença ou se a adquiriram recentemente <sup>5</sup>. Entretanto, a detecção de IgM específica para rubéola não pode ser considerada prova absoluta de uma infecção primária recente, pois altas concentrações de IgM específica podem ser encontradas no soro de casos comprovados de reinfeção <sup>132, 133, 137, 138</sup>.

A resposta de IgM após a infecção primária pode ser prolongada, permanecendo durante vários anos <sup>5, 48, 139, 140</sup>. Alguns autores relatam que a detecção de IgM específica para rubéola normalmente não é superior a 6-8 semanas após o exantema e linfadenopatia <sup>141</sup>. Em outros estudos, há referência à detecção de IgM no soro do paciente por 8 -12 semanas, e quando testes mais sensíveis são utilizados, baixas concentrações podem ser observadas por mais tempo após a infecção natural e a induzida pela vacina ou pela reinfeção <sup>5, 137</sup>.

Resultados IgM falso-positivos, devido à reatividade não-específica dos testes para IgM, podem também ocorrer pelo fator reumatóide da classe IgM, tratamento do soro pelo calor, interferência de infecções por parvovírus B19, vírus Epstein-Bar e vírus

do sarampo<sup>111, 142, 143</sup>. Alguns soros que reagem fortemente com o antígeno da rubéola no EIE também reagem no teste correspondente para anticorpo IgM para o parvovírus B19 e vice-versa<sup>143</sup>. Isto pode indicar a presença simultânea de anticorpos IgM para ambas as viroses, porém é mais frequentemente uma reação cruzada de mecanismo desconhecido. Reações cruzadas podem também ocorrer após infecção recente com outras viroses tais como Epstein-Barr e citomegalovírus.

Essas questões reforçam o fato de que a presença de IgM não deve ser considerada como único critério para o diagnóstico de rubéola primária na gravidez<sup>133</sup>.

Estudo de Hedman K & Rousseau SA em 1989<sup>139</sup> aponta como uma solução alternativa para a identificação de infecção primária a medida da avidéz específica para anticorpos IgG. A avidéz ou afinidade de IgG é inicialmente baixa após estímulo antigênico primário e aumenta vagarosamente dentro de semanas e meses. O resultado de anticorpo da classe IgG de baixa avidéz específico para rubéola tem sido proposto como um teste alternativo para confirmar infecção primária<sup>32, 144, 145</sup>.

Métodos laboratoriais têm sido realizados para distinguir entre os diferentes tipos de anticorpos IgG formados em situações (principalmente gestantes) nas quais é fundamental que seja esclarecido se há uma resposta imune primária (infecção) ou secundária (reinfecção). Estes métodos foram baseados em estudos experimentais de interações antígeno-anticorpo mostrando que a maturação da resposta imune humoral é caracterizada por um aumento na afinidade com o anticorpo. A mensuração da *avidéz* no soro humano discrimina entre anticorpo "novo" e "antigo" e pode fazer a diferenciação entre infecção primária e reinfecção<sup>3</sup>. Assim, o teste de avidéz tornou-se um método diagnóstico para avaliação do tempo de infecção<sup>135, 136</sup>. Este teste baseia-se no achado de que a avidéz dos anticorpos por seu alvo antigênico aumenta com o tempo, refletindo a maturação da resposta imune<sup>32</sup>. A proporção de IgG que permanece em contato com o antígeno indica o tempo de infecção primária ou a ocorrência de reinfecção<sup>135, 136</sup>.

A dificuldade de interpretação do teste de avidéz deve-se ao cálculo do *cut-off* entre as respostas IgG de baixa e alta avidéz. Diversos estudos baseiam-se em diferentes valores de *cut-off*: índices de avidéz < 30% foram considerados como de baixa avidéz; índices > 50% foram interpretados como respostas de IgG com alta avidéz<sup>133, 146</sup>. Em outros estudos, foram considerados, respectivamente, os índices > 60% como sendo de

alta avidéz e < 40% como de baixa avidéz <sup>145</sup>; em outro estudo, o *cut-off* de avidéz foi estabelecido em 55% <sup>144</sup>.

Em estudo realizado no Rio de Janeiro, com 161 amostras de soro de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola que apresentaram resultados IgM positivo, os autores realizaram teste de avidéz concluindo que a maturação de IgG de baixa para alta avidéz inicia-se em torno de 30 dias pós-vacinação contra rubéola e 100% dos soros não foram considerados de baixa avidéz após 80 dias da vacinação <sup>147</sup>.

Além do diagnóstico sorológico, a detecção viral é de grande importância principalmente nos casos de surtos; esforços devem ser realizados para a coleta de material clínico durante a investigação do caso <sup>13, 14, 148</sup>. Os espécimes clínicos (*swab* de naso-orofaringe, urina, sangue ou líquido céfalo-raquidiano) devem ser coletados o mais precocemente possível (até 4 dias) após o início do exantema. Os melhores resultados para detecção viral são obtidos em amostra clínica de secreção de orofaringe <sup>13</sup>.

A detecção do vírus pela técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) é geralmente utilizada após o crescimento do vírus em cultura de tecido ou diretamente em espécimes clínicos <sup>13</sup>. As amostras clínicas para isolamento viral ou detecção por RT-PCR podem também ser usadas para tipagem molecular. Este procedimento é útil para determinar: a origem do vírus, quais as cepas de vírus circulantes e se essas cepas tornaram-se endêmicas em um determinado país ou região <sup>13</sup>.

### **3.3. Reinfecção**

A reinfecção pelo vírus da rubéola ocorre mais frequentemente em indivíduos com imunidade induzida pela vacinação do que naqueles que possuem imunidade naturalmente adquirida <sup>5</sup>. Esta infecção é geralmente subclínica, assintomática e ocorre mais comumente entre gestantes que foram expostas em contato íntimo e prolongado com o vírus <sup>5, 138, 149</sup>. Vários estudos têm procurado estabelecer o risco de dano fetal em casos de reinfecção materna durante o primeiro trimestre da gravidez, o que provavelmente é menor que 5 a 10 % <sup>111, 150</sup>.

A evidência de reinfecção deve ser considerada se um paciente que tenha anticorpos pré-existentes para rubéola em níveis baixos apresentar aumento significativo nos títulos de IgG, resposta específica com detecção de IgM ou ambas as situações associadas <sup>3, 138, 149</sup>. A reinfecção é caracterizada por um aumento nos títulos

de anticorpos IgG pré-existentes e uma resposta IgM geralmente fraca, porém algumas vezes forte, semelhante ao nível de uma infecção primária<sup>3</sup>.

Os relatos documentados de ocorrência da SRC associada à reinfecção pelo vírus da rubéola em mulheres no primeiro trimestre da gestação são muito raros<sup>138, 151,152</sup>, ao contrário da alta incidência de SRC quando da evidência de infecção primária em igual período da gravidez<sup>137</sup>. Entretanto, onze estudos de casos bem documentados de rubéola na gravidez que levaram à infecção fetal (3 abortos e 8 RNs comprometidos), subsidiaram os critérios para o diagnóstico de reinfecção materna<sup>3, 138</sup>.

É importante distinguir a reatividade do anticorpo IgM causada pela infecção primária da observada na reinfecção, principalmente em mulheres grávidas, pois sabe-se que a infecção primária no primeiro trimestre da gestação implica em maior risco de comprometimento fetal<sup>137</sup>. Por este motivo é fundamental que no diagnóstico de infecção materna seja realizada uma segunda sorologia para confirmação de IgM nas primeiras 20 semanas de gestação e para detectar soroconversão<sup>5, 111</sup>. Reinfecções sintomáticas têm sido descritas mesmo com títulos de anticorpos IgG acima de 15 UI/ml<sup>112</sup>.

Um dos primeiros estudos realizados para avaliar a acurácia de um teste de avididade para IgG com o objetivo de diferenciar infecção primária recente pelo vírus da rubéola dos casos de reinfecção com IgM positivo ou falsa positividade para IgM, analisou soros de 64 pacientes (42 mulheres sendo 27 gestantes, 12 homens e 10 crianças) fornecendo dados interessantes sobre o teste de avididade, apesar do pequeno tamanho da amostra<sup>139</sup>. Os autores concluíram que os soros de pacientes previamente imunes (com exceção de um caso *borderline*) e todos os soros de pacientes com reinfecção apresentaram alta avididade para IgG; por outro lado, nos casos de infecção primária recente os índices de baixa avididade de IgG persistiram durante o primeiro mês após a infecção chegando ao nível *borderline* no segundo mês.

Estudo realizado em 216 amostras de soro coletadas após 30 dias da vacinação com dupla viral (em indivíduos que não apresentavam anticorpos específicos para rubéola antes da vacinação), verificou-se que 167 (77,4%) foram IgM positivo e 49 (22,6%) permaneceram IgM negativo. A realização do teste de avididade demonstrou que 100% das amostras (n=216) eram IgG de baixa avididade, resultados compatíveis com infecção primária pelo vírus vacinal<sup>137</sup>.

### 3.4. Infecção fetal

A infecção fetal pelo vírus da rubéola tem sido diagnosticada com base na detecção do genoma viral em tecidos fetais. Vários métodos têm sido usados para investigação de infecção fetal: detecção de IgM no sangue fetal através de cordocentese, detecção do vírus em líquido amniótico ou em amostras de vilosidade coriônica por RT-PCR <sup>32, 153, 154</sup>.

O feto responde à infecção com produção de anticorpos específicos da classe IgM por volta da 20ª semana de gravidez. A detecção de IgM fetal após cordocentese pode apresentar resultados falso-negativos pois o feto não produz anticorpos IgM detectáveis antes da 20ª-22ª semanas de gestação. Por este motivo, nos casos de coleta anterior a esta idade gestacional, é necessária uma segunda amostra em torno da 22ª-23ª semanas de gravidez <sup>5, 154 - 156</sup>. A detecção de IgM específico no sangue fetal colhido por cordocentese, após a 22ª semana de gestação, indica exposição fetal ao vírus da rubéola <sup>141, 153</sup>.

É possível fazer um diagnóstico intra-uterino em espécimes clínicos como o líquido amniótico e amostras de vilosidade coriônica utilizando técnicas de amplificação de DNA, tais como PCR. Essas técnicas são consideradas mais apropriadas para a detecção viral nessas amostras porque são específicas, sensíveis e mais rápidas do que o isolamento viral <sup>5,32, 154, 156</sup>. Entretanto, a detecção de RNA pelo método de RT-PCR no líquido amniótico tem uma sensibilidade de 87 a 100%, dependente da época da gestação em que a amostra foi colhida <sup>5, 154</sup>. O resultado positivo de PCR em material de amniocentese entre a 12ª e a 22ª semanas de gestação indica exposição fetal ao vírus da rubéola <sup>153</sup>.

A análise de amostras de produtos da concepção evidenciou infecção intra-uterina pelo método RT-PCR em 67% dos casos de mulheres nas quais a infecção por rubéola ocorreu nas primeiras 12 semanas de gravidez. Quando as duas técnicas (RT-PCR e isolamento viral) foram associadas a taxa de infecção foi de 70% <sup>154</sup>.

Vários autores recomendam que se tenha cautela na interpretação dos resultados de isolamento viral e RT-PCR. A detecção do vírus da rubéola em amostras de vilosidade coriônica pode não significar infecção fetal. Por outro lado, o vírus pode

não ser detectado na placenta, em virtude da sua distribuição irregular, mesmo que haja comprometimento fetal <sup>3, 4, 154</sup>.

Apesar dos avanços e evidências referidos, recomenda-se que a conjugação dos dados clínicos, epidemiológicos e sorológicos seja considerada para o diagnóstico da rubéola na gravidez. Não se tem recomendado de rotina a coleta de material placentário ou de líquido amniótico visando o diagnóstico pré-natal <sup>3,5, 13, 14, 16, 154</sup>.

### **3.5. Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)**

O mecanismo de indução da SRC envolve pelo menos dois fatores: a virulência da cepa viral e a defesa imunológica do hospedeiro <sup>153</sup>. A rubéola congênita é uma infecção sistêmica crônica e persistente que permanece em atividade durante vários meses após o nascimento e pode chegar até aproximadamente 1 ano <sup>3, 153</sup>.

Nas infecções congênitas, o recém-nascido apresenta anticorpos específicos anti-rubéola da classe IgM e IgG, desde o nascimento. Altos títulos de IgM são encontrados no soro dos recém-nascidos infectados.

O diagnóstico laboratorial é feito pela presença de anticorpos específicos IgM, que são detectáveis em quase 100% dos casos de infecção congênita até a idade de 3 meses através de testes sensíveis de captura de anticorpos <sup>5</sup>. Estes títulos declinam progressivamente: menos que 50 % são detectáveis aos 12 meses de idade e raramente o são detectáveis após os 18 meses <sup>5, 157</sup>.

Em relação ao isolamento viral, sabe-se que o vírus da rubéola pode ser detectado nas secreções respiratórias em cerca de 80 a 90% das crianças com SRC durante o primeiro mês de vida; a partir deste período, a excreção viral declina progressivamente até os 12 meses <sup>5, 157</sup>. As crianças com SRC e infecção congênita, ao excretarem o vírus por período prolongado de tempo, são consideradas infectantes pelo menos até a idade de 1 ano.

O diagnóstico da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) ou da Infecção Congênita (ICR) pelo vírus da rubéola requer, pois, um dos seguintes achados laboratoriais <sup>5, 13, 16</sup>:

evidência de anticorpos anti-rubéola da classe IgM ao nascer ou anticorpos anti-rubéola da classe IgG persistentes em nível mais alto e por um período de tempo



maior do que o esperado quando somente devido à transferência passiva de anticorpos maternos. Recém-nascidos infectados (aproximadamente 20%) podem não apresentar títulos detectáveis de IgM anti-rubéola ao nascer e devem ser retestados com 1 mês de vida;

isolamento do vírus da rubéola em amostras clínicas de secreção nasofaríngea (SNF), sangue, urina ou líquido, sendo os *swabs* de orofaringe os que apresentam melhores resultados. As amostras devem ser coletadas para isolamento viral o mais precocemente possível, na investigação inicial do caso;

detecção do vírus por RT-PCR, após crescimento em cultura de tecido ou diretamente em espécimes clínicos;

tipagem molecular a partir de secreções de orofaringe, líquido e material obtido em cirurgia de catarata.

#### **Parte 4. DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO**

## 4.1. Objetivos

### 4.1.1 – Objetivo Geral

Analisar a evolução das gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) na campanha contra rubéola realizada no Estado do Rio de Janeiro em 2001/2002 e os desfechos de suas gestações com base nos dados gerados pelo seu acompanhamento clínico e laboratorial.

### 4.1.2. Objetivos Específicos

Artigo 1: Analisar e sumarizar as evidências de infecção fetal pelo vírus da vacina contra rubéola através da realização de revisão sistemática da literatura , com o objetivo de estimar o risco combinado de infecção congênita pelo vírus vacinal a partir dos estudos selecionados.

Artigo 2: Analisar o perfil soropidemiológico das gestantes residentes no Estado do Rio de Janeiro vacinadas com dupla viral na campanha de mulheres em idade fértil, fornecendo estimativas da frequência segundo situação sorológica para rubéola, faixa etária e idade gestacional no momento da vacinação.

#### Artigo 3:

Estimar as taxas de SRC e de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola nos recém-nascidos de gestantes suscetíveis.

Analisar a distribuição e frequência dos recém-nascidos segundo resultado laboratorial de sorologia específica para rubéola;

- Acompanhar e analisar o perfil clínico e laboratorial dos recém-nascidos que apresentaram IgM positivo para rubéola;

Comparar a ocorrência de malformações compatíveis com SRC nos recém-nascidos de gestantes suscetíveis com os recém-nascidos de gestantes indeterminadas e imunes;

- Avaliar a distribuição dos recém-nascidos de baixo peso (< 2500g) segundo situação sorológica materna e dos RN para rubéola e sarampo.

- Analisar sinais de infecção viral nos produtos da concepção (abortos e natimortos) segundo exame anatomopatológico.

## **4.2. Sujeitos e Método**

Trata-se de um estudo longitudinal desenvolvido no Estado do Rio de Janeiro, parte integrante de um acompanhamento realizado em sete estados brasileiros (Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Bahia, Pernambuco e Goiás<sup>33</sup>, cujo objetivo foi o de acompanhar as gestantes inadvertidamente vacinadas na campanha nacional de vacinação contra rubéola nos anos de 2001-2002, bem como realizar o seguimento de seus recém-nascidos, para estimar as taxas de infecção congênita pelo vírus vacinal e a ocorrência de SRC.

A tese foi delineada em três artigos, a saber:

(1) revisão sistemática sobre o risco de infecção congênita pelo vírus vacinal da rubéola;

(2) perfil soropidemiológico das gestantes inadvertidamente vacinadas na campanha contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro;

(3) resultados da gravidez e acompanhamento dos recém-nascidos das GVI no Estado do Rio de Janeiro.

Desta forma, a metodologia utilizada (população de estudo, fonte de dados, procedimentos, critérios de inclusão e exclusão e variáveis de estudo) é descrita especificamente em cada artigo da tese.

### **4.2.1. Diagnóstico laboratorial no estudo de acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente (GVI) e produtos da concepção no Estado do Rio de Janeiro, 2001/2002**

O diagnóstico laboratorial dos casos de gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) e dos recém-nascidos do estudo seguiu o preconizado pelo Protocolo de Acompanhamento das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente contra Rubéola<sup>130, 131</sup>.

Constituiu-se de dosagem sérica de anticorpos específicos anti-rubéola da classe IgM e IgG através do método de Ensaio Imunoenzimático (ELISA), utilizando *kits* de marca comercial Dade Behring (Marburg, Alemanha), segundo as normas técnicas de utilização do fabricante. Este teste possui alta sensibilidade e especificidade <sup>158</sup>, detectando anticorpos presentes no soro de indivíduos em resposta tanto à infecção por vírus selvagem quanto pelo vírus vacinal.

No acompanhamento das GVI no Estado do Rio de Janeiro não foi possível a realização do teste de avidéz durante o desenvolvimento do estudo. O teste de avidéz foi realizado posteriormente em algumas amostras dessas gestantes <sup>147</sup>.

A pesquisa para detecção do vírus da rubéola foi realizada em amostras coletadas de secreção nasofaríngea (SNF) dos recém-nascidos que apresentaram sorologia específica para rubéola com resultados IgM positivos. Os métodos utilizados foram: (1) isolamento viral em culturas de células 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>154,159, 160</sup>.

No presente estudo, os exames laboratoriais (sorologias e detecção viral) foram realizados no Laboratório Nacional de Referência em Sarampo/IOC /FIOCRUZ. O Laboratório Central Noel Nutels (LACNN) da SES-RJ também processou amostras de soro que foram posteriormente enviadas à FIOCRUZ para confirmação diagnóstica.

Considerando que a vacina contra rubéola aplicada na campanha foi combinada com o componente sarampo (dupla viral), que a literatura científica relacionada a possíveis eventos adversos da vacina contra o sarampo na gestação ainda é escassa e sabendo-se que a infecção pelo vírus do sarampo na gravidez pode estar associada à prematuridade e baixo peso ao nascer <sup>161</sup>, realizou-se investigação sorológica para o sarampo através da dosagem sérica de anticorpos IgM e IgG específicos no soro dos recém-nascidos de baixo peso. Foram considerados RN de baixo peso (RNBP) aqueles que nasceram com peso inferior a 2.500g <sup>162</sup>. As mães dos RNBP cujo intervalo entre data da vacina e data da coleta para sorologia foi inferior ou igual a 30 dias também foram analisadas quanto à situação sorológica para sarampo no momento da vacinação.

Em relação aos abortos e natimortos nos quais foi possível coletar amostra de material clínico - placenta e/ou restos embrionários e tecido fetal, estes foram encaminhados para análise histopatológica no Laboratório de Anatomia Patológica da

Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO) e posteriormente enviados ao Laboratório de Vírus Respiratórios/IOC/FIOCRUZ para realização de PCR para detecção viral.

### **4.3. Análise dos dados**

Na elaboração dos artigos 2 (perfil soropidemiológico das GVI) e 3 (acompanhamento dos recém-nascidos), realizou-se análise preliminar dos registros digitados nos dois bancos de dados (das notificações das GVI e do acompanhamento dos RNs, ambos confeccionados no programa EPI6) da Assessoria de Doenças Imunopreveníveis / SES-RJ para avaliação da consistência dos dados; posteriormente foi realizada a compatibilização destes dois bancos com o banco de dados de resultados laboratoriais da FIOCRUZ (planilha de resultados no programa Access). O banco de dados final resultou da união desses três bancos e foi analisado no programa SPSS versão 13. Utilização de tabelas e gráficos nas técnicas de análise exploratória de dados para a obtenção dos padrões de distribuição e as tendências das principais variáveis de estudo.

Para a análise dos dados do artigo 1 sobre risco de infecção congênita pelo vírus vacinal foi inicialmente elaborada uma ficha de coleta de dados (questionário no programa EPI6) para entrada das informações de cada artigo elegível na revisão sistemática da literatura. Foi realizada análise univariada e bivariada a partir deste banco de dados no programa SPSS versão 13 e a metanálise no programa STATA versão 8.

### **4.4. Aspectos éticos**

O presente trabalho foi realizado a partir de dados secundários obtidos da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (Programa de Imunizações/Assessoria de Doenças Imunopreveníveis) integrantes dos dados de sete estados que realizaram a Campanha de Vacinação com dupla viral no ano de 2001 e 2002, relativos ao acompanhamento das gestantes que foram vacinadas inadvertidamente contra a rubéola e que mostraram-se suscetíveis no momento da vacinação.

A utilização destes dados para fins de pesquisa foi autorizada pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) e os dados conjuntos das

unidades federadas foram analisados com autorização da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Tratando-se de uma Campanha de Vacinação onde há uma ação conjunta de âmbito nacional do Programa Nacional de Imunizações/MS e da rotina de vigilância epidemiológica da rubéola e SRC não foi solicitada a prévia autorização das gestantes através de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), para a realização da sua coleta de sangue pós-vacinação bem como a de seus filhos. No entanto, a todas as gestantes notificadas e detectadas como suscetíveis no momento da vacinação, garantiu-se o acompanhamento em unidades públicas, com identidade e privacidade preservadas, desde o conhecimento do seu estado imunológico até o final do acompanhamento de seus recém-nascidos.

O mesmo critério foi seguido em relação aos recém-nascidos que foram encaminhados através protocolo da SES-RJ e acompanhados em hospitais de referência da rede pública (Hospital Municipal Jesus/SMS-RJ, Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ), com atendimento especializado de Pediatria e especialidades infantis (ambulatórios de Cardiologia, Neurologia, Oftalmologia, Otorrinolaringologia).

Os recém-nascidos filhos de mães suscetíveis foram também encaminhados através protocolo da SES-RJ ao serviços de referência para realização do teste de otoemissão acústica (OEA) e, quando indicado, realização de BERA (potencial evocado). Os serviços de referência foram o Instituto Nacional de Educação de Surdos (INES)/MEC e os serviços de Fonoaudiologia dos hospitais públicos de referência.

## **Parte 5. ARTIGOS**

**Artigo 1: Risco de infecção congênita após imunização contra rubéola em gestantes – uma revisão sistemática**

---

---

**Artigo 2: Perfil laboratorial e epidemiológico das gestantes vacinadas  
inadvertidamente contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro – 2001/2002**





**Artigo 3: Resultados da gravidez e acompanhamento dos recém-nascidos das mulheres vacinadas na campanha contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002.**



**Anexo 9. Recém-nascidos com malformações congênicas segundo resultados de sorologia para rubéola e sarampo, situação sorológica materna para rubéola, peso e tipo de defeito congênito. Estado do Rio de Janeiro, 2001-2002**

Mun.	Sit.	Peso (g)	Nº	Data	Data	Int.	Rub	Rub	Rub Tit.	Int.	Data	Rub	Rub	Rub Tit.	Isol	Sar #	Sar
Resid.	sorol. GVI	RN	LAB (**)	nasc.	sorol 1	DN-S1	IgM 1	IgG1	IgG1	S2-S1	sorol 2	IgM2	IgG2	IgG2	Viral Rub	IgG1	IgM
S.Gonçalo	Susc	1930	2132	20.06.02	05.07.02		15 NEG	POS	153,09	11	16.07.02	NEG	POS	142,14		N Reat	N Re
P.Frontin	Susc	2290	2242	18.06.02	23.07.02		35 NEG	POS								Reat	N Re
S.Gonçalo	Susc	2610	2252	11.07.02	16.07.02		5 NEG	POS									
D.Caxias	Susc	1820	2574	19.06.02	12.08.02		54 NEG	POS								Indet	N Re
R.J	Susc	1960	2699	12.08.02	13.08.02		1 NEG	POS								Reat	N Re
Niterói	Susc	3610	2335	12.07.02	31.07.02		19 NEG	POS	135,1	37	06.09.02	NEG	POS	59,47			
R.J	Susc	3600	2170	02.07.02	04.07.02		2 NEG	POS		105	17.10.02						
R.J	Susc	3050	2307	19.07.02	26.07.02		7 NEG	POS	85,95	104	07.11.02	NEG	POS	13,33			
R.J	Susc	2400	3238	01.07.02	13.09.02		74 NEG	POS								Indet	N Re
R.J	Indet.	2940	2295	18.07.02	24.07.02		6 NEG	POS	54,4	92	24.10.02	NEG	POS	15,36			
R.J	Indet.	2860	2268	07.07.02	17.07.02		10 NEG	POS		43	29.08.02	NEG	POS				
S.J.Meriti	Indet.	3645	2978	25.08.02	26.08.02		1 NEG	POS									
Macaé	Indet.	2040	2254	11.07.02	22.07.02		11 NEG	POS								Reat	N Re
Niterói	Indet.	3415	3381	12.09.02	13.09.02		1 NEG	POS									
Saquarema	Indet.	3200	2362	10.05.02	01.07.02		52 NEG	NEG		149	27.11.02						
N.Iguaçu	Indet.	2750	2812	14.08.02	16.08.02		2 NEG	POS		21	06.09.02	NEG	POS	50,75			
N.Iguaçu	Indet.	2745	2288	28.06.02	04.07.02		6 NEG	POS									
Queimados	Indet.	2600	4002	07.08.02	25.11.02		110 NEG	POS		130	04.04.03	NEG	NEG				
P.Alferes	Indet.	1700	2843		13.08.02			NEG POS								N Reat	N Re
Tanguá	Indet.	2200	2433	12.07.02	22.07.02		10 NEG	POS								Reat	N Re
Pinheiral	Indet.	2810	3201	02.09.02	10.09.02		8 NEG	POS									
Niterói	Indet.	3930	2324	28.07.02	29.07.02		1 NEG	POS		8	06.08.02	NEG	POS				
D.Caxias	Indet.	2435	2353	17.06.02	25.07.02		38 NEG	POS		259	10.04.03		NEG			Reat	N Re
D.Caxias	Indet.	3450	3638	14.08.02	08.10.02		55 NEG	POS	52,86	105	21.01.03	NEG	POS	8,99			
R.J	Indet.	3355	2311	23.07.02	23.07.02		0 NEG	POS	240,97	231	11.03.03	NEG	POS	12,75	NEG		
R.J	Indet.	3080	2837	26.07.02	23.08.02		28 NEG	POS	167,26	144	14.01.03	NEG	POS	8,58			
R.Flores	Indet.	2000	2063	20.06.02	20.06.02		0 NEG	POS							NEG	N Reat	N Re
P.Real	Indet.	3690	3225	09.09.02	11.09.02		2 NEG	POS	74,6	154	12.02.03		NEG	5,85			
Nilópolis*	Indet.	1835						SINF SINF									
R.J	Ign	3500	3970	23.07.02	13.11.02		113 NEG	POS									
S.J.Meriti	Ign	2370	1851	21.05.02	22.05.02		1 NEG	POS							NEG	Reat	N Re
S.J.Meriti*	Ign							SINF SINF									

\* natimortos # Sorologia para sarampo: N Reat = não reativo  
 \*\* FIOCRUZ Reat = reativo  
 Indet = indeterminado











































Recuo: Primeira linha: 0 cm

<b>Página 167: [5] Formatado</b>	<b>Luiz Henrique Sá</b>	<b>1/5/2007 02:28:00</b>
----------------------------------	-------------------------	--------------------------

Recuo: Primeira linha: 0 cm

<b>Página 170: [6] Excluído</b>	<b>Luiz Henrique Sá</b>	<b>1/5/2007 23:50:00</b>
---------------------------------	-------------------------	--------------------------

## **7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Forbes JA. Rubella: Historical aspects. *Am J Dis Child* 1969;118:5 -11.
2. Gregg NMCA. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophtalmol Soc Aust* 1941; 3:35-46.
3. Cradock-Watson JE. Laboratory diagnosis of rubella: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991;107:1-15.
4. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998; 58:13-23.
5. Banatvala JE & Brown DWE. Rubella. *Lancet* 2004; 363: 1127-1137.
6. Swan C, Tostevin AL, Moore B et al. Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy. *Med J Aust* 1943; 2 :201-210.
7. Gregg NMCA. Further observations on congenital defects in infants following maternal rubella. *Trans Ophtal Soc Aust* 1944; 4:119-131.
8. Greenberg M, Pellitteri O & Barton J. Frequency of defects in infants whose mothers had rubella during pregnancy. *JAMA* 1957; 165: 675-678.
9. Manson MM, Logan WPD & Loy RM. Rubella and other virus infections during pregnancy (Report on Public Health and Mechanical Subjects No 101). London, Her Royal Majesty's Stationery Office, 1960, *apud* Plotkin SA & Reef S. Rubella vaccine, *in* Plotkin, SA & Orenstein, WA, eds. *Vaccines* (4<sup>th</sup> Ed), Philadelphia; WB Saunders, 2004: 707-743.

10.Lundstrom R. Rubella during pregnancy: a follow-up study of children born after an epidemic of rubella in Sweden, 1951, with additional investigations on prophylaxis and treatment of maternal rubella. *Acta Paediatr Scand* 1962;133 (suppl 1): 1-10.

11.Pitt D, Keir EH. Results of rubella in pregnancy. *Med J Aust* 1965; 2: 647-651.

12.Dudgeon JA. Congenital rubella: pathogenesis and immunology. *Amer J Dis Child* 1969; 118:35-44.

13.Centers for Disease Control and Prevention. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. July 13, 2001. *MMWR* 2001;50 (RR-12):1-23.

14.Ministério da Saúde / SVS / COVER / GT – Exantemáticas. Manual de Vigilância para Erradicação do Sarampo, Controle da Rubéola e Eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). 3ª ed., Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. 2003.

15.Banatvala JE, Best JM. Rubella. *In*: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR,eds. *Principles and practice of clinical virology*. London: John Wiley, 2000:387-418.

16.Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine, *in* Plotkin, SA. & Orenstein, WA.,eds. *Vaccines* (4<sup>th</sup> Ed), Philadelphia; W.B. Saunders, 2004: 707-743.

17.Technical Advisory Group on preventable diseases /PAHO – Informe preliminar. Genebra, 2006.



18.Weller TH, Neva FA. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. Proc Soc Exp Biol Med 1962; 111: 215-225.

19.Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. Proc Soc Exp Biol Med 1962; 111: 225-230.

20.Witte JJ, Karchmer AW. Epidemiology of rubella. Am J Dis Child 1969; 118: 107-112.

21.Rubella Surveillance. Bethesda, MD, National Communicable Disease Center, 1969.

22.Plotkin SA, Oski FA, Hartnett EM *et al.* Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome. J Pediatr 1965; 67: 182-191.

23.McIntosh R *et al.* The incidence of congenital malformations. A study of 5964 pregnancies. Pediatrics 1954; 4: 505.

24.Michaels RH, Mellin GH. Prospective experience with maternal rubella and the associated congenital malformations. Pediatrics 1960; 26: 200.

25.Cooper LZ *et al.* Rubella in contacts of infants with rubella-associated anomalies. Morbid Mortal Weekly Rep 14: 44, 1965.

26.Vermeij-Keers, C. Primary congenital aphasia and the rubella syndrome. Teratology 1975;11: 257.

27. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2:781-784.

28. Monif GRG. Isolation of rubella virus from products of conception. *Am J Obstet Gynecol* 1965;18: 109.

29. Monif GRG *et al.* Isolation of rubella virus from the organs of three children with rubella syndrome defects. *N Engl J Med* 1965; 1:749.

30. Monif GRG. Viruses as teratogens. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18:209.

31. Cooper LZ. La carga del síndrome de la rubéola congénita *In* Quadros C. 9 (ed) *Vacunas: Prevención de enfermedades y protección de la salud* 2004; OMS (Publ. Cient. Tec. No. 596), Washington, DC. Pp. 57-65.

32. Chantler J, Wolinsky JS & Tingle A. Rubella virus. *In*: Knipe, DM & Howley, P M, Eds. *Fields Virology* (1), 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia/USA: Lippincott Williams & Wilkins 2001; pp.963-990.

33. Soares RCFR. Seguimento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Brasil em 2001 e 2002. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2005, 49 pp.

34. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LAB, Nogueira RM, Spinetti CCJ, Cubel Garcia RCN, Knowles W & Brown DWG. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, state of Rio de Janeiro, Brazil: implication for measles surveillance. *Epidem Infect* 2001;127:509-516.

35.Oliveira SA, Camacho LAB, Pereira ACM, Bulhões MM, Águas AF & Siqueira MM. Performance of rubella suspect case definition: implications for surveillance. *Rev Saúde Publica* 2006; 40(3):450-456.

36.Lanzieri TM, Segatto TC, Siqueira MM, Oliveira Santos, EC, Jin L & Prevots R. The burden of congenital rubella syndrome after a community-wide rubella outbreak, Rio Branco, Acre, Brazil, 2000-2001. *Ped Infect Dis J* 2003; Apr (22):323-9.

37.World Health Organization . Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Geneva, World Health Organization, 2000.

38.World Health Organization. Rubella vaccines/Vaccins antirubéoleux. *Week Epid Record* 2000; 20: 161-172.

39.Signore C. Rubella. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2001; 8(4): 133-137.

40.Centers for Disease Control and Prevention. 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 Practice (ACIP). *MMWR* 1998;47 (RR-8).

41.Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, Quadros CA. New Horizons in the control of Rubella in prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2003; 187 (Suppl. 1): S146 – S157.

42.Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Revised ACIP recommendations for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Weekly* 2001; 50 (49): 1117-1118.

43. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2002.

44. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2006 – September 2007. MMWR 2006; 55(40): Q1-Q4.

45. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1981. MMWR 1982; 31 (35): 477-481.

46. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. MMWR 1989; 38 (17): 289-293.

47. Modlin JF, Herrman K, Brandling-Bennett AD, Eddins DL, Hayden GF. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. N Engl J Med 1976; 294 (18): 972-974.

48. Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and non vaccinated women and results of vaccination during pregnancy. Rev Infect Dis 1985; 7 (Suppl. 1): S 103-107.

49. Plotkin SA. Rubella vaccine. Third Edition, *in* PLOTKIN SA. & ORENSTEIN WA, ed. Vaccines. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 1999: 409-440.

50. Tookey PA, Jones G, Miller BHR, Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. Comm Dis Report 1991; 1 (8): R-86-88.

51. Organização Pan-Americana da Saúde. Divisão de Vacinas e Imunização. Relatório final. Conclusões e recomendações. 13<sup>th</sup> Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases, Canadá. Washington DC, 1999.

52. Organização Mundial da Saúde / OPS / HVP – Estratégias e Segurança da Vacinação contra Rubéola. Informe Final, Caracas, Venezuela, 2001.

53. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.100, de 24 de maio de 1996. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo o território nacional. Diário Oficial da União 1996; 12 mai. Brasília, p.61, Seção 1.

54. SINAN/MS. [www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/exantema/base/s/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/exantema/base/s/exantbr.def). Acessado em 08/01/07.

55. Lanzieri TM, Prevost DR, Dourado I. Surveillance of congenital rubella syndrome in Brazil, 1995-2005. *Ped Infect Dis J* 2007;2(1)

56. Cochi SL, Edmonds LE, Dyer K, Greaves WL, Marks JS, Rovira EZ, Preblud SR, Orenstein WA. Congenital rubella syndrome in the United States, 1970-1985. On the verge of elimination. *Am J Epidemiol* 1989;129(2):349-61.

57. Zimmerman L, Reef SE. Incidence of congenital rubella syndrome at a hospital serving a predominantly Hispanic population, El Paso, Texas. *Pediatrics* 2001; 107(3):1-4.

58. Katow S. Surveillance of congenital rubella syndrome in Japan, 1978-2002: effect of revision of the immunization law. *Vaccine* 2004; 22(29-30): 4084-91.

59. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2003; 14(5): 306-315.

60. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF et al. Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000; 31:85-95.

61. Peckham CS. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: the prevaccine era. *Rev Infect Dis.* 1985 Mar-Apr;7 Suppl 1:S11-6.

62. Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro / SUSC / ADIM. Protocolo para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita. Rio de Janeiro, 2002.

63. Ministério da Saúde/Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC): [www.acessado em](http://www.acessado em) / 64. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4): 571-587.

65. Chaye H, Chong P, Triplet B, Brush B, Gillam S. Localization of the virus neutralising and hemagglutinin epitopes of E1 glycoprotein of rubella virus. *Virology* 1992; 189: 483-92.

66. Alford CA Jr, Neva FA, Weller TH. Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. *N Eng J Med* 1964; 271: 1275-1281.

67. Singer DB, Rudolf AJ, Rosenberg HS, Rawls WE & Boniuk M. Pathology of the congenital rubella syndrome. *J Pediatr* 1967; 71:665-675.

68. Monif GRG, Jordan PA. Rubella virus and rubella vaccine. *Sem in Perinatol* 1977;1(1):41-49.

69. Carter WA, Dedoreg E. Viral infections and host defense: many aspects of viral infection and recovery can be explained by the modular role of double-stranded RNA. *Science* 1974; 186: 1172.

70. Plotkin SA, Vaheri A. Human fibroblasts infected with rubella virus produce a growth inhibition. *Science* 1967;156: 659.

71. Monif GRG. *Viral infections of the human fetus*. N York Macmillan 1969; pp 104-132.

72. Monif GR, Hardy JB, Sever JL. *Studies in congenital rubella*. Baltimore. 1964-65. *Bull J Hopkins Hosp* 1966; 118: 85-96.

73. Butler NR et al. Persistence of rubella antibody with and without embryopathy. *Br Med J* 1965; 2: 1027.

74. Hardy JB et al. Adverse fetal outcome following maternal rubella after the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1969; 207: 2414.

75. Cooper LZ et al. Rubella: Clinical manifestations and management. *Am J Dis Child* 1969; 118: 18.

76. Töndury G, Smith DW. Fetal rubella pathology. *J Pediatr* 1966; 68:867-876.

77. Hardy JB et al. Post natal transmission of rubella virus to nurses. JAMA 1965; 191: 1034.
78. Coulter C, Wood R & Robson J. Rubella infection in pregnancy. *Comm Dis Intelligence* 1999; 23(4):93-96.
79. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child* 1969;118:12-17.
80. Plotkin SA. Rubella viruses *in* LENNETTE, E.H. & SCHMIDT, N.J. (eds.) *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections* (4th. ed.) Washington, DC, American Public Health Association 1969, pp 364-413.
81. Anand A, Gray ES, Brown T, Clewley JP, Cohen BJ. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; 316: 183-86.
82. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 174.
83. World Health Organization. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella. Field test version. Geneva, World Health Organization, 1999.
84. Cutts FT, Robertson SE, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Org* 1997; 75: 55-68.



85. Smith A. Deafness and hearing impairment in congenital rubella syndrome (CRS). Presented at 5th Meeting of WHO Steering Committee on Epidemiology and Field Research, Geneva, 1999.
86. Boner A, Wilmott RW, Dinwiddie R et al. Desquamative interstitial pneumonia and antigen-antibody complexes in two infants with congenital rubella. *Pediatrics* 1983; 72: 835-839.
87. Tardieu M, GrosPierre B, Durandy A, Gariscelli C. Circulatory immune complexes containing rubella antigens in late-onset rubella syndrome. *J Pediatrics* 1980; 97: 370-373.
88. South MA, Sever JL. Teratogen update: the congenital rubella syndrome. *Teratology* 1985; 31:297-307.
89. Brody JA, Sever JL, Schiff GM. Prevention of rubella by gammaglobulin during an epidemic in Barrow, Alaska, in 1954. *N Engl J Med* 1965; 272:127-129.
90. McDonald JC, Peckham CS. Gammaglobulin in prevention of rubella and congenital defects: a study of 30.000 pregnancies. *Br Med J* 1967; 3:633-637.
91. Public Health Laboratory Service Working Party on Rubella. Studies of the effect of immunoglobulin on rubella in pregnancy. *Br Med J* 1970; 3: 633-637.
92. Martín du PR, Koechli B, Dovath A. Protection of nonimmune volunteers against rubella by intravenous administration of normal human gamma globulin. *J Infect Dis* 1972; 126: 341-344.

93. Schiff GM. Titered lots of immune globulin (IgG): efficacy in the prevention of rubella. *Am J Dis Child* 1969; 118: 322-327.
94. Doege TC, Kim KS. Studies of rubella and its prevention with immune globulin. *JAMA* 1967; 200:584-590.
95. Siber GR, Werner BG, Halsey NA et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993;122: 204-211.
96. Meyer HM, Parkman PD, Hobbins TE et al. Attenuated rubella virus: laboratory and clinical characteristics. *Am J Dis Child* 1969;118: 155-169.
97. Plotkin SA, Farquhar J, Katz M, Buser F. Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 1969; 118: 178-185.
98. Prinzie A, Huygelen C, Gold J et al. Experimental live attenuated rubella virus vaccine: clinical evaluation of Cendehill strain. *Am J Dis Child* 1969;118:172-177.
99. Hilleman MR, Buynak EB, Whitman JE Jr *et al.* Live attenuated rubella virus vaccines: experience with duck embryo cell preparations. *Am J Dis Child* 1969; 118:166-171.
100. Plotkin SA, Cornfeld D, Ingalls TH. Studies of immunization with living rubella virus: trials in children with a strain cultured from an aborted fetus. *Am J Dis Child* 1965; 110: 381-389.

101. Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA27/3 rubella virus vaccine: a comparison with strains presently licensed in the United States. *JAMA* 1973; 225: 585-590.

102. Plotkin SR, Buser F. History of RA 27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl. 1): S77-S78.

103. Santos ED. Avaliação do impacto das estratégias de prevenção e controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita nos estados de São Paulo, Paraná, Rio Grande do Norte, Goiás e Pará, 1992-2003. Tese Mestrado ENSP Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2005.

104. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000; 18:1382-1392.

105. O'Shea S et al. Persistence of rubella antibody 8-18 years after vaccination. *British Med J* 1984; 288:1043.

106. Greaves W et al. Clinical efficacy of rubella vaccine. *Ped Infect Dis J* 1983; 2: 284-286.

107. Balfour HH Jr et al. Rubella viraemia and antibody responses after rubella vaccination and reimmunization. *Lancet* 1981;1: 1078-1080.

108. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. *Bulletin of the World Health Organization* 1997; 75(1): 69-80.

109. Becker NG, Rouders V. Simultaneous control of measles and rubella by multidose vaccination schedules. *Math Biosci* 1996;131:81-102.

110. Skendzel LP. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol* 1996; 106:170-174.

111. Morgan-Capner P, Crowcroft N and the PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002; 5(1):59-71.

112. O'Shea S, Corbett KM, Barrow SM, Banatvala JE, Best JM. Rubella reinfection: role of neutralising antibodies and cell-mediated immunity. *Clin Diagn Virol* 1994; 2: 349-358.

113. Buser F, Nicolas A. Vaccination with RA27/3 rubella vaccine. *Am J Dis Child* 1971; 122: 53-56.

114. Best JM. Rubella vaccines: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991;107:17-30.

115. Robinson RG, Dudenhoefter FE, Holroyd HJ *et al.* Rubella immunity in older children, teenagers, and young adults: a comparison of immunity in those previously immunized with those unimmunized. *J Pediatr* 1982;101:188-191.

116. Orenstein WA, Herrmann KL, Holmgren P *et al.* Prevalence of rubella antibodies in Massachusetts schoolchildren. *Am J Epidemiol* 1986;124:290-298.

117. Ministério da Saúde /SVS/Departamento de Vigilância Epidemiológica/Programa Nacional de Imunizações. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinação, 2007, 155pp.

118. Preblud SR, Alford CA Jr. Rubella. *In*: Remington JS, Klein JO eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 3<sup>rd</sup> edition. London. W.B. Saunders, 1990, *apud* Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. Bulletin of the World Health Organization 1997; 75(1): 69-80.

119. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. MMWR 1989; 38 (17): 289-293.

120. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. Am J Med Genet A 2004;130(1):52-54.

121. Centers for Disease Control and Prevention Rubella Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1990; 39 (RR-15): 1-18.

122. Schoenbaun CS. Benefit-Cost Aspects of Rubella Immunization. J Infect Dis 1985; (Suppl 1): S210-11.

123. Himan AR, Hersh B, de Quadros CA. Rational use of Rubella Vaccine for Prevention of Congenital Rubella Syndrome in the Americas. Special Program for Vaccines and Immunization. Twelfth Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccines Preventable Diseases. Guatemala, 1997;1-8.

124. Plotkin SA. Rubella vaccine. *In*: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. Vaccines, 2nd edition. London, W.B. Saunders, 1994.

125. Miller CL, Miller E, Waight PA. Rubella susceptibility and the continuing risk of infection in pregnancy. *British Med J* 1987; 294:1277-1278.

126. Orenstein WA et al. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. *JAMA* 1984; 251(15):1988-1994.

127. Smithells R et al. Congenital rubella in Great Britain 1971-1988. *Health trends* 1990; 22(2): 73-76.

**128. Edmunds WJ, Van de Heijden OG, Eerola M, Gay NJ. Modelling rubella in Europe. *Epidemiol Infect* 2000;125:617-634.**

129. 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.

130. Ministério da Saúde /CGPNI/Programa Nacional de Imunizações. Anexo 1: Guia para vigilância e acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola. Brasília, 10 de maio de 2002.

131. Ministério da Saúde /CGPNI/Programa Nacional de Imunizações. Anexo 2: Guia para vigilância e acompanhamento de recém nascidos IgM+ de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola, suscetíveis no momento da vacinação. Brasília, 10 de maio de 2002.

132. Morgan-Capner P, Hodgson J, Hambling MH et al. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. *Lancet* 1985;( i): 244-246.

133. Thomas HIJ, Morgan-Capner P, Enders G, O`Shea S, Caldicott D, Best JM. Persistence of specific IgM and low avidity specific IgG1 following primary rubella. *J Virol Meth* 1992; 39, 149-155.

134. Grangeot-Keros L, Enders G. Evaluation of a new enzyme immunoassay based on recombinant rubella virus-like particles for detection of immunoglobulin M antibodies to rubella virus. *J Clin Microbiol* 1997;35:398-401.

135. Bodeus M, Feyder S, Goubau P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Clin Diagn Virol* 1998; 9:9-16.

136. Korhonen MH, Brunstein J, Haario H, Katnikov A, Rescaldani R, Hedman K. A new method with general diagnostic utility for the calculation of immunoglobulin G avidity. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 725-728.

137. Hamkar R, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Jelyani KN, Dahi-Far H, Soleimanjahi H, Nategh R. Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine. *J Virol Methods* 2005 (130):59-65. <http://www.sciencedirect.com> (accessado em 18 / Jul / 2005).

138. Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection. *Br Med J*, 1989: 299: 773-775.

139. Hedman K, Rousseau SA. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella. *J Med Virol* 1989; 27:288-292.

**140. Pattison JR, Dane DS, Best JM. Persistence of specific IgM after natural infection with rubella virus. *Lancet* 1975;1:185-187.**

141. Pustowoit B & Liebert UG. Predictive value of serological tests in rubella virus infection during pregnancy. *Intervirology* 1998; 41:170-177.

142. Thomas HIJ, Barrett E, Hesketh LM, Wunne A, Morgan-Capner P. Simultaneous IgM reactive by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. *J Clin Virol* 1999;14: 107-118.

143. Kurtz JB, Anderson MJ. Cross-reactions in rubella and parvovirus specific IgM tests. *Lancet* 1985; ii:1356.

144. Gutierrez J, Rodriguez MJ, De Ory F, et al. Reliability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test. *J Clin Lab Anal* 1999;13:1-4.

145. Bottiger B, Jensen PI. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol* 1997;8,105-111.

146. Thomas HIJ, Morgan-Capner P. Rubella-specific IgG1 avidity: a comparison of methods. *J Virol Meth* 1991; 31: 219-228.

**147. Lemos XRMR, Siqueira MM, Sá GRS, Gray M, Tipples GA. Evaluation of rubella IgG avidity maturation over time in pregnant women. [CD-**



**ROM]. Livro de resumos do VIII Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva / 11<sup>th</sup>  
World Congress on Public Health. Rio de Janeiro, Brasil, 2006.**

148. Centers for Diseases Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta,GA:US Department of Health and Human Services1999.

149. Best JM, O`Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaby SM, Krause A, Hesketh LM, JIn L, Enders G. Interpretation of rubella serology in pregnancy – pitfalls and problems. Br Med J, 2002; 325;147-148

150. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. CDR(Lond Engl Rev) 1991;1:R57-59.

151. Aboudy Y, Fogel A, Barnea B, Mendelson E, Yosef L, Frank T, Shalev E. Subclinical rubella reinfection during pregnancy followed by transmission of virus to the fetus. J Infect,1997; 34, 273-276.

152. Miron D, On A. Congenital rubella syndrome after maternal immunization. Harefuah 1992 Mar 1;122(5):291-3.

153. Katow S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. Intervirology 1998; 41:163-169.

154. Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, O`Shea S, Vijayalakshmi P, Banatvala JE, Morton K & Best JM. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. J Clin Microbiology 1995; 33(11): 2881-2887.

155. Terry GM, Ho-Terry L, Warren RC, Rodeck CH, Cohen A & Rees KR. First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: a laboratory investigation. *British Med J* 1986;292:930-933.

156. Ho-Terry L, Terry GM, Londesborough P. Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. *J Gen Virology* 1990; 71: 1607-1611.

157. Cooper LZ & Krugman S. Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. *Arch Ophtal* 1967; 77 (4): 434.

158. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, Gray M, Ball J, Head C, Ratnan S. Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol* 2004;30:233-238.

159. Donadio F F , Siqueira M M , Vyse A, Jin L, Oliveira, S A. The genomic analysis of rubella vírus detected from outbreak and sporadic cases in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol*, 2003; 27;205-209.

160. 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.

161. Ali ME & Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 (2): 109-113.

162. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Manual dos Comitês de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. (série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília-DF 2004; 60p.











Silva Jardim	.010	28	2,00	43	96	8,83	17	58	7,80	.570	.882
330570 Sumidouro	52	92	06,06	59	67	01,43	46	14	5,82	.758	.673
330575 Tanguá	.340	.037	7,38	.201	.024	5,24	.075	85	3,75	.616	.746
330580 Teresópolis	.930	.538	3,39	.325	.746	9,12	.297	.012	5,75	6.552	4.296
330590 T.Morais	69	48	5,48	79	15	09,63	50	00	14,34	.198	.263
330600 Três Rios	.931	.391	15,69	.759	.364	21,93	.670	.322	6,96	.360	.077
330610 Valença	.652	.909	1,97	.433	.152	8,45	.171	.907	7,83	.257	.968
330615 Varre-Sai	99	96	9,28	21	91	21,75	97	53	5,16	.017	.040
330620 Vassouras	.317	.951	48,14	.179	.447	22,72	.149	01	1,03	.645	.099
330630 V.Redonda	1.331	.114	0,43	.615	.341	6,35	.630	.894	0,82	0.576	1.349
<b>Total</b>	<b>17.613</b>	<b>32.085</b>	<b>6,15</b>	<b>80.601</b>	<b>08.860</b>	<b>7,64</b>	<b>55.857</b>	<b>00.893</b>	<b>2,12</b>	<b>.754.071</b>	<b>.441.8</b>

Fonte:

DATASUS



## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forbes JA. Rubella: Historical aspects. *Am J Dis Child* 1969;118:5 -11.
2. Gregg NMCA. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophtalmol Soc Aust* 1941; 3:35-46.
3. Craddock-Watson JE. Laboratory diagnosis of rubella: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991;107:1-15.
4. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998; 58:13-23.
5. Banatvala JE & Brown DWE. Rubella. *Lancet* 2004; 363: 1127-1137.
6. Swan C, Tostevin AL, Moore B et al. Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy. *Med J Aust* 1943; 2 :201-210.
7. Gregg NMCA. Further observations on congenital defects in infants following maternal rubella. *Trans Ophtal Soc Aust* 1944; 4:119-131.
8. Greenberg M, Pellitteri O & Barton J. Frequency of defects in infants whose mothers had rubella during pregnancy. *JAMA* 1957; 165: 675-678.
9. Manson MM, Logan WPD & Loy RM. Rubella and other virus infections during pregnancy (Report on Public Health and Mechanical Subjects No 101). London, Her Royal Majesty's Stationery Office, 1960, *apud* Plotkin SA & Reef S. Rubella vaccine, *in* Plotkin, SA & Orenstein, WA, eds. *Vaccines* (4<sup>th</sup> Ed), Philadelphia; WB Saunders, 2004: 707-743.
10. Lundstrom R. Rubella during pregnancy: a follow-up study of children born after an epidemic of rubella in Sweden, 1951, with additional investigations on prophylaxis and treatment of maternal rubella. *Acta Paediatr Scand* 1962;133 (suppl 1): 1-10.
11. Pitt D, Keir EH. Results of rubella in pregnancy. *Med J Aust* 1965; 2: 647-651.
12. Dudgeon JA. Congenital rubella: pathogenesis and immunology. *Amer J Dis Child* 1969; 118:35-44.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. July 13, 2001. MMWR 2001;50 (RR-12):1-23.
14. Ministério da Saúde / SVS / COVER / GT – Exantemáticas. Manual de Vigilância para Erradicação do Sarampo, Controle da Rubéola e Eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). 3ª ed., Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. 2003.
15. Banatvala JE, Best JM. Rubella. *In*: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, eds. Principles and practice of clinical virology. London: John Wiley, 2000:387-418.
16. Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine, *in* Plotkin, SA. & Orenstein, WA., eds. Vaccines (4<sup>th</sup> Ed), Philadelphia; W.B. Saunders, 2004: 707-743.
17. Technical Advisory Group on preventable diseases /PAHO – Informe preliminar. Genebra, 2006.
18. Weller TH, Neva FA. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. Proc Soc Exp Biol Med 1962; 111: 215-225.
19. Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. Proc Soc Exp Biol Med 1962; 111: 225-230.
20. Witte JJ, Karchmer AW. Epidemiology of rubella. Am J Dis Child 1969; 118: 107-112.
21. Rubella Surveillance. Bethesda, MD, National Communicable Disease Center, 1969.
22. Plotkin SA, Oski FA, Hartnett EM *et al.* Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome. J Pediatr 1965; 67: 182-191.
23. McIntosh R *et al.* The incidence of congenital malformations. A study of 5964 pregnancies. Pediatrics 1954; 4: 505.
24. Michaels RH, Mellin GH. Prospective experience with maternal rubella and the associated congenital malformations. Pediatrics 1960; 26: 200.

25. Cooper LZ et al. Rubella in contacts of infants with rubella-associated anomalies. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 14: 44, 1965.
26. Vermeij-Keers, C. Primary congenital aphasia and the rubella syndrome. *Teratology* 1975;11: 257.
27. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2:781-784.
28. Monif GRG. Isolation of rubella virus from products of conception. *Am J Obstet Gynecol* 1965;18: 109.
29. Monif GRG *et al.* Isolation of rubella virus from the organs of three children with rubella syndrome defects. *N Engl J Med* 1965; 1:749.
30. Monif GRG. Viruses as teratogens. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18:209.
31. Cooper LZ. La carga del síndrome de la rubéola congénita *In* Quadros C. 9 (ed) *Vacunas: Prevención de enfermedades y protección de la salud* 2004; OMS (Publ. Cient. Tec. No. 596), Washington, DC. Pp. 57-65.
32. Chantler J , Wolinsky JS & Tingle A. Rubella virus. *In*: Knipe, DM & Howley, P M, Eds. *Fields Virology* (1), 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia/USA: Lippincott Williams & Wilkins 2001; pp.963-990.
33. Soares RCFR. Seguimento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente contra rubéola no Brasil em 2001 e 2002. *Dissertação de Mestrado*, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2005, 49 pp.
34. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LAB, Nogueira RM, Spinetti CCJ, Cubel Garcia RCN, Knowles W & Brown DWG. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, state of Rio de Janeiro, Brazil: implication for measles surveillance. *Epidem Infect* 2001;127:509-516.
35. Oliveira SA, Camacho LAB, Pereira ACM, Bulhões MM, Águas AF & Siqueira MM. Performance of rubella suspect case definition: implications for surveillance. *Rev Saúde Publica* 2006; 40(3):450-456.

36. Lanzieri TM, Segatto TC, Siqueira MM, Oliveira Santos, EC, Jin L & Prevots R. The burden of congenital rubella syndrome after a community-wide rubella outbreak, Rio Branco, Acre, Brazil, 2000-2001. *Ped Infect Dis J* 2003; Apr (22):323-9.
37. World Health Organization . Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Geneva, World Health Organization, 2000.
38. World Health Organization. Rubella vaccines/Vaccins antirubéoleux. *Week Epid Record* 2000; 20: 161-172.
39. Signore C. Rubella. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2001; 8(4): 133-137.
40. Centers for Disease Control and Prevention. 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 Practice (ACIP). *MMWR* 1998;47 (RR-8).
41. Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, Quadros CA. New Horizons in the control of Rubella in prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2003; 187 (Suppl. 1): S146 – S157.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Revised ACIP recommendations for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Weekly* 2001; 50 (49): 1117-1118.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2002.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2006 – September 2007. *MMWR* 2006; 55(40): Q1-Q4.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1981. *MMWR* 1982; 31 (35): 477-481.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. *MMWR* 1989; 38 (17): 289-293.

47. Modlin JF, Herrman K, Brandling-Bennett AD, Eddins DL, Hayden GF. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med* 1976; 294 (18): 972-974.
48. Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and non vaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl. 1): S 103-107.
49. Plotkin SA. Rubella vaccine. Third Edition, *in* PLOTKIN SA. & ORENSTEIN WA, ed. *Vaccines*. Philadelphia: W.B.Saunders Company:1999: 409-440.
50. Tookey PA, Jones G, Miller BHR, Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. *Comm Dis Report* 1991; 1 (8): R-86-88.
51. Organização Pan-Americana da Saúde. Divisão de Vacinas e Imunização. Relatório final. Conclusões e recomendações. 13<sup>th</sup> Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases, Canadá. Washington DC, 1999.
52. Organização Mundial da Saúde / OPS / HVP – Estratégias e Segurança da Vacinação contra Rubéola. Informe Final, Caracas, Venezuela, 2001.
53. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.100, de 24 de maio de 1996. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo o território nacional. *Diário Oficial da União* 1996; 12 mai. Brasília, p.61, Seção 1.
54. SINAN/MS.  
[www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/exantema/bases/exantbr.def](http://www.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnetsinan/exantema/bases/exantbr.def).  
Acessado em 08/01/07.
55. Lanzieri TM, Prevost DR, Dourado I. Surveillance of congenital rubella syndrome in Brazil, 1995-2005. *Ped Infect Dis J* 2007;2(1)
56. Cochi SL, Edmonds LE, Dyer K, Greaves WL, Marks JS, Rovira EZ, Preblud SR, Orenstein WA. Congenital rubella syndrome in the United States, 1970-1985. On the verge of elimination. *Am J Epidemiol* 1989;129(2):349-61.
57. Zimmerman L, Reef SE. Incidence of congenital rubella syndrome at a hospital serving a predominantly Hispanic population, El Paso, Texas. *Pediatrics* 2001; 107(3):1-4.

58. Katow S. Surveillance of congenital rubella syndrome in Japan, 1978-2002: effect of revision of the immunization law. *Vaccine* 2004; 22(29-30): 4084-91.
59. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2003; 14(5): 306-315.
60. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF et al. Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000; 31:85-95.
61. Peckham CS. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: the prevaccine era. *Rev Infect Dis.* 1985 Mar-Apr;7 Suppl 1:S11-6.
62. Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro / SUSC / ADIM. Protocolo para o controle da Síndrome da Rubéola Congênita. Rio de Janeiro, 2002.
63. Ministério da Saúde/Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC ): <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvRJ.def>  
Acessado em 08/01/07.
64. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4): 571-587.
65. Chaye H, Chong P, Tripet B, Brush B, Gillam S. Localization of the virus neutralising and hemagglutinin epitopes of E1 glycoprotein of rubella virus. *Virology* 1992; 189: 483-92.
66. Alford CA Jr, Neva FA, Weller TH. Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. *N Eng J Med* 1964; 271: 1275-1281.
67. Singer DB, Rudolf AJ, Rosenberg HS, Rawls WE & Boniuk M. Pathology of the congenital rubella syndrome. *J Pediatr* 1967; 71:665-675.
68. Monif GRG, Jordan PA. Rubella virus and rubella vaccine. *Sem in Perinatol* 1977;1(1):41-49.
69. Carter WA, Dedoreg E. Viral infections and host defense: many aspects of viral infection and recovery can be explained by the modular role of double-stranded RNA. *Science* 1974; 186: 1172.

70. Plotkin SA, Vaheri A. Human fibroblasts infected with rubella virus produce a growth inhibition. *Science* 1967;156: 659.
71. Monif GRG. *Viral infections of the human fetus*. N York Macmillan 1969; pp 104-132.
72. Monif GR, Hardy JB, Sever JL. *Studies in congenital rubella*. Baltimore. 1964-65. *Bull J Hopkins Hosp* 1966; 118: 85-96.
73. Butler NR et al. Persistence of rubella antibody with and without embryopathy. *Br Med J* 1965; 2: 1027.
74. Hardy JB et al. Adverse fetal outcome following maternal rubella after the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1969; 207: 2414.
75. Cooper LZ et al. Rubella: Clinical manifestations and management. *Am J Dis Child* 1969; 118: 18.
76. Töndury G, Smith DW. Fetal rubella pathology. *J Pediatr* 1966; 68:867-876.
77. Hardy JB et al. Post natal transmission of rubella virus to nurses. *JAMA* 1965; 191: 1034.
78. Coulter C, Wood R & Robson J. Rubella infection in pregnancy. *Conn Dis Intelligence* 1999; 23(4):93-96.
79. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child* 1969;118:12-17.
80. Plotkin SA. Rubella viruses *in* LENNETTE, E.H. & SCHMIDT, N.J. (eds.) *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections* (4th. ed.) Washington, DC, American Public Health Associationm 1969, pp 364-413.
81. Anand A, Gray ES, Brown T, Clewley JP, Cohen BJ. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; 316: 183-86.
82. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 174.

83. World Health Organization. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella. Field test version. Geneva, World Health Organization, 1999.
84. Cutts FT, Robertson SE, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Org* 1997; 75: 55-68.
85. Smith A. Deafness and hearing impairment in congenital rubella syndrome (CRS). Presented at 5th Meeting of WHO Steering Committee on Epidemiology and Field Research, Geneva, 1999.
86. Boner A, Wilmott RW, Dinwiddie R et al. Desquamative interstitial pneumonia and antigen-antibody complexes in two infants with congenital rubella. *Pediatrics* 1983; 72: 835-839.
87. Tardieu M, Grosppierre B, Durandy A, Gariscelli C. Circulatory immune complexes containing rubella antigens in late-onset rubella syndrome. *J Pediatrics* 1980; 97: 370-373.
88. South MA, Sever JL. Teratogen update: the congenital rubella syndrome. *Teratology* 1985; 31:297-307.
89. Brody JA, Sever JL, Schiff GM. Prevention of rubella by gammaglobulin during an epidemic in Barrow, Alaska, in 1954. *N Engl J Med* 1965; 272:127-129.
90. McDonald JC, Peckham CS. Gammaglobulin in prevention of rubella and congenital defects: a study of 30.000 pregnancies. *Br Med J* 1967; 3:633-637.
91. Public Health Laboratory Service Working Party on Rubella. Studies of the effect of immunoglobulin on rubella in pregnancy. *Br Med J* 1970; 3: 633-637.
92. Martín du PR, Koechli B, Dovath A. Protection of nonimmune volunteers against rubella by intravenous administration of normal human gamma globulin. *J Infect Dis* 1972; 126: 341-344.
93. Schiff GM. Titered lots of immune globulin (IgG): efficacy in the prevention of rubella. *Am J Dis Child* 1969; 118: 322-327.
94. Doege TC, Kim KS. Studies of rubella and its prevention with immune globulin. *JAMA* 1967; 200:584-590.



95. Siber GR, Werner BG, Halsey NA et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993;122: 204-211.
96. Meyer HM, Parkman PD, Hobbins TE et al. Attenuated rubella virus: laboratory and clinical characteristics. *Am J Dis Child* 1969;118: 155-169.
97. Plotkin SA, Farquhar J, Katz M, Buser F. Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 1969; 118: 178-185.
98. Prinzie A, Huygelen C, Gold J et al. Experimental live attenuated rubella virus vaccine: clinical evaluation of Cendehill strain. *Am J Dis Child* 1969;118:172-177.
99. Hilleman MR, Buynak EB, Whitman JE Jr *et al.* Live attenuated rubella virus vaccines: experience with duck embryo cell preparations. *Am J Dis Child* 1969; 118:166-171.
100. Plotkin SA, Cornfeld D, Ingalls TH. Studies of immunization with living rubella virus: trials in children with a strain cultured from an aborted fetus. *Am J Dis Child* 1965; 110: 381-389.
101. Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA27/3 rubella virus vaccine: a comparison with strains presently licensed in the United States. *JAMA* 1973; 225: 585-590.
102. Plotkin SR, Buser F. History of RA 27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl. 1): S77-S78.
103. Santos ED. Avaliação do impacto das estratégias de prevenção e controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita nos estados de São Paulo, Paraná, Rio Grande do Norte, Goiás e Pará, 1992-2003. Tese Mestrado ENSP Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2005.
104. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000; 18:1382-1392.
105. O'Shea S et al. Persistence of rubella antibody 8-18 years after vaccination. *British Med J* 1984; 288:1043.

106. Greaves W et al. Clinical efficacy of rubella vaccine. *Ped Infect Dis J* 1983; 2: 284-286.
107. Balfour HH Jr et al. Rubella viraemia and antibody responses after rubella vaccination and reimmunization. *Lancet* 1981;1: 1078-1080.
108. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. *Bulletin of the World Health Organization* 1997; 75(1): 69-80.
109. Becker NG, Roudierfer V. Simultaneous control of measles and rubella by multidose vaccination schedules. *Math Biosc* 1996;131:81-102.
110. Skendzel LP. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol* 1996; 106:170-174.
111. Morgan-Capner P, Crowcroft N and the PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002; 5(1):59-71.
112. O'Shea S, Corbett KM, Barrow SM, Banatvala JE, Best JM. Rubella reinfection: role of neutralising antibodies and cell-mediated immunity. *Clin Diagn Virol* 1994; 2: 349-358.
113. Buser F, Nicolas A. Vaccination with RA27/3 rubella vaccine. *Am J Dis Child* 1971; 122: 53-56.
114. Best JM. Rubella vaccines: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991;107:17-30.
115. Robinson RG, Dudenhoefter FE, Holroyd HJ *et al.* Rubella immunity in older children, teenagers, and young adults: a comparison of immunity in those previously immunized with those unimmunized. *J Pediatr* 1982;101:188-191.
116. Orenstein WA, Herrmann KL, Holmgren P *et al.* Prevalence of rubella antibodies in Massachusetts schoolchildren. *Am J Epidemiol* 1986;124:290-298.

117. Ministério da Saúde /SVS/Departamento de Vigilância Epidemiológica/Programa Nacional de Imunizações. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinação, 2007, 155pp.
118. Preblud SR, Alford CA Jr. Rubella. *In*: Remington JS, Klein JO eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 3<sup>rd</sup> edition. London. W.B. Saunders, 1990, *apud* Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. Bulletin of the World Health Organization 1997; 75(1): 69-80.
119. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. MMWR 1989; 38 (17): 289-293.
120. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. Am J Med Genet A 2004;130(1):52-54.
121. Centers for Disease Control and Prevention Rubella Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1990; 39 (RR-15): 1-18.
122. Schoenbaun CS. Benefit-Cost Aspects of Rubella Immunization. J Infect Dis 1985; (Suppl 1): S210-11.
123. Himan AR, Hersh B, de Quadros CA. Rational use of Rubella Vaccine for Prevention of Congenital Rubella Syndrome in the Americas. Special Program for Vaccines and Immunization. Twelfth Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccines Preventable Diseases. Guatemala, 1997;1-8.
124. Plotkin SA. Rubella vaccine. *In*: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. Vaccines, 2nd edition. London, W.B. Saunders, 1994.
125. Miller CL, Miller E, Waight PA. Rubella susceptibility and the continuing risk of infection in pregnancy. British Med J 1987; 294:1277-1278.
126. Orenstein WA et al. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. JAMA 1984; 251(15):1988-1994.

127. Smithells R et al. Congenital rubella in Great Britain 1971-1988. *Health trends* 1990; 22(2): 73-76.
128. Edmunds WJ, Van de Heijden OG, Eerola M, Gay NJ. Modelling rubella in Europe. *Epidemiol Infect* 2000;125:617-634.
129. 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.
130. Ministério da Saúde /CGPNI/Programa Nacional de Imunizações. Anexo 1: Guia para vigilância e acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola. Brasília, 10 de maio de 2002.
131. Ministério da Saúde /CGPNI/Programa Nacional de Imunizações. Anexo 2: Guia para vigilância e acompanhamento de recém nascidos IgM+ de mães vacinadas inadvertidamente contra rubéola, suscetíveis no momento da vacinação. Brasília, 10 de maio de 2002.
132. Morgan-Capner P, Hodgson J, Hambling MH et al. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. *Lancet* 1985;( i): 244-246.
133. Thomas HIJ, Morgan-Capner P, Enders G, O`Shea S, Caldicott D, Best JM. Persistence of specific IgM and low avidity specific IgG1 following primary rubella. *J Virol Meth* 1992; 39, 149-155.
134. Grangeot-Keros L, Enders G. Evaluation of a new enzyme immunoassay based on recombinant rubella virus-like particles for detection of immunoglobulin M antibodies to rubella virus. *J Clin Microbiol* 1997;35:398-401.
135. Bodeus M, Feyder S, Goubau P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Clin Diagn Virol* 1998; 9:9-16.
136. Korhonen MH, Brunstein J, Haario H, Katnikov A, Rescaldani R, Hedman K. A new method with general diagnostic utility for the calculation of immunoglobulin G avidity. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 725-728.

137. Hamkar R, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Jelyani KN, Dahi-Far H, Soleimanjahi H, Nategh R. Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine. *J Virol Methods* 2005 (130):59-65. <http://www.sciencedirect.com> (acessado em 18 / Jul / 2005).
138. Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, Miller E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection. *Br Med J*, 1989; 299: 773-775.
139. Hedman K, Rousseau SA. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella. *J Med Virol* 1989; 27:288-292.
140. Pattison JR, Dane DS, Best JM. Persistence of specific IgM after natural infection with rubella virus. *Lancet* 1975;1:185-187.
141. Pustowoit B & Liebert UG. Predictive value of serological tests in rubella virus infection during pregnancy. *Intervirology* 1998; 41:170-177.
142. Thomas HIJ, Barrett E, Hesketh LM, Wunne A, Morgan-Capner P. Simultaneous IgM reactive by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. *J Clin Virol* 1999;14: 107-118.
143. Kurtz JB, Anderson MJ. Cross-reactions in rubella and parvovirus specific IgM tests. *Lancet* 1985; ii:1356.
144. Gutierrez J, Rodriguez MJ, De Ory F, et al. Reliability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test. *J Clin Lab Anal* 1999;13:1-4.
145. Bottiger B, Jensen PI. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol* 1997;8,105-111.
146. Thomas HIJ, Morgan-Capner P. Rubella-specific IgG1 avidity: a comparison of methods. *J Virol Meth* 1991; 31: 219-228.

147. Lemos XRMR, Siqueira MM, Sá GRS, Gray M, Tipples GA. Evaluation of rubella IgG avidity maturation over time in pregnant women. [CD-ROM]. Livro de resumos do VIII Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva / 11<sup>th</sup> World Congress on Public Health. Rio de Janeiro, Brasil, 2006.
148. Centers for Diseases Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta,GA:US Department of Health and Human Services1999.
149. Best JM, O`Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaby SM, Krause A, Hesketh LM, Jin L, Enders G. Interpretation of rubella serology in pregnancy – pitfalls and problems. *Br Med J*, 2002; 325;147-148
150. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR(Lond Engl Rev)* 1991;1:R57-59.
151. Aboudy Y, Fogel A, Barnea B, Mendelson E, Yosef L, Frank T, Shalev E. Subclinical rubella reinfection during pregnancy followed by transmission of virus to the fetus. *J Infect*,1997; 34, 273-276.
152. Miron D, On A. Congenital rubella syndrome after maternal immunization. *Harefuah* 1992 Mar 1;122(5):291-3.
153. Katow S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. *Intervirology* 1998; 41:163-169.
154. Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, O`Shea S, Vijayalakshmi P, Banatvala JE, Morton K & Best JM. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin Microbiology* 1995; 33(11): 2881-2887.
155. Terry GM, Ho-Terry L, Warren RC, Rodeck CH, Cohen A & Rees KR. First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: a laboratory investigation.*British Med J* 1986;292:930-933.
156. Ho-Terry L, Terry GM, Londesborough P. Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. *J Gen Virology* 1990; 71: 1607-1611.
157. Cooper LZ & Krugman S. Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. *Arch Ophtal* 1967; 77 (4): 434.

158. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, Gray M, Ball J, Head C, Ratnan S. Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol* 2004;30:233-238.
159. Donadio F F , Siqueira M M , Vyse A, Jin L, Oliveira, S A. The genomic analysis of rubella vírus detected from outbreak and sporadic cases in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol*, 2003; 27;205-209.
160. 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.
161. Ali ME & Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 (2): 109-113.
162. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Manual dos Comitês de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. (série A. Normas e Manuais Técnicos).Brasília-DF 2004; 60p.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. População feminina residente por município e faixa etária. Campanha de vacinação de MIF com dupla viral - Estado do Rio de Janeiro - 2001

Município	População Feminina									Total		
	15 a 19	Dose	%	20 a 24	Dose	%	25 a 29	DDose	%	15 a 29	Dose	%
330010 A. dos Reis	4.764	4.930	103,47	4.338	4.804	110,75	4.072	3.434	84,33	13.174	13.168	99,95
330015 Aperibé	374	380	101,63	281	329	116,94	303	252	83,27	958	961	100,32
330020 Araruama	3.720	3.186	85,65	3.263	2.803	85,89	2.932	2.017	68,79	9.915	8.006	80,75
330022 Areal	434	328	75,57	425	375	88,28	404	293	72,61	1.262	996	78,90
330023 A. de Búzios	870	893	102,65	850	1.327	156,19	801	882	110,05	2.521	3.102	123,04
330025 A.do Cabo	1.039	1.120	107,76	911	997	109,48	906	892	98,45	2.856	3.009	105,35
330030 B.do Pirai	4.062	2.714	66,81	3.617	2.384	65,91	3.534	1.798	50,87	11.213	6.896	61,50
330040 B.Mansa	7.749	6.986	90,15	7.214	7.896	109,45	6.887	6.968	101,18	21.850	21.850	100,00
330045 B.Roxo	21.037	19.188	91,21	19.528	16.823	86,15	18.433	12.271	66,57	58.998	48.282	81,84
330050 B.Jardim	1.091	778	71,30	926	620	66,92	876	619	70,70	2.893	2.017	69,72
330060 B.J. Itabap.	1.534	1.618	105,44	1.374	1.572	114,38	1.290	999	77,43	4.199	4.189	99,76
330070 Cabo Frio	6.041	6.902	114,26	5.460	6.591	120,70	5.296	4.885	92,24	16.797	18.378	109,41
330080 C.de Macacu	2.122	2.101	99,00	1.932	2.072	107,22	1.835	1.765	96,17	5.890	5.938	100,82
330090 Cambuci	665	492	74,04	567	408	71,92	573	320	55,86	1.805	1.220	67,60
330100 C.Goytacazes	19.125	17.620	92,13	16.715	21.429	128,21	15.440	16.416	106,32	51.280	55.465	108,16
330110 Cantagalo	835	886	106,13	760	798	105,02	781	789	101,01	2.376	2.473	104,09
330093 Carapebus	392	382	97,35	429	349	81,27	375	360	96,04	1.197	1.091	91,17
330115 C.Moreira	554	460	82,98	486	446	91,79	404	327	81,04	1.444	1.233	85,40



330120 Carmo	734	492	67,04	641	435	67,82	575	382	66,47	1.950	1.309	67,13
330130 C.Abreu	1.213	1.007	82,99	1.040	750	72,10	930	590	63,43	3.184	2.347	73,72
330095 C.L.Gasparian	337	351	104,19	297	340	114,45	321	273	85,01	955	964	100,93
330140 C.de Macabu	835	961	115,12	804	722	89,77	795	493	62,01	2.434	2.176	89,40
330150 Cordeiro	845	822	97,28	724	782	108,05	682	525	76,97	2.251	2.129	94,59
330160 Duas Barras	464	271	58,45	435	220	50,58	366	146	39,84	1.265	637	50,35
330170 D.Caxias	35.884	30.855	85,98	33.415	29.967	89,68	31.825	22.294	70,05	101.125	83.116	82,19
330180 E..P.Frontin	595	578	97,13	524	459	87,62	527	595	112,99	1.646	1.632	99,18
330185 Guapimirim	2.033	2.006	98,66	1.769	1.940	109,69	1.557	1.603	102,97	5.359	5.549	103,55
330187 I.Grande	504	868	172,09	438	759	173,38	426	600	140,93	1.368	2.227	162,81
330190 Itaboraí	9.041	10.955	121,17	8.177	8.075	98,76	7.401	5.972	80,69	24.619	25.002	101,55
330200 Itaguaí	3.832	2.819	73,57	3.346	2.452	73,29	3.228	2.529	78,34	10.405	7.800	74,96
330205 Italva	607	485	79,88	514	391	76,12	503	254	50,54	1.623	1.130	69,61
330210 Itaocara	1.060	1.131	106,73	896	934	104,25	920	832	90,44	2.876	2.897	100,75
330220 Itaperuna	4.295	2.409	56,09	3.731	2.397	64,25	3.595	1.671	46,49	11.621	6.477	55,74
330225 Itatiaia	1.269	1.372	108,13	1.132	1.102	97,36	975	999	102,41	3.376	3.473	102,87
330227 Japeri	4.355	4.340	99,65	3.778	3.994	105,72	3.518	3.924	111,55	11.651	12.258	105,21
330230 L.do Muriaé	338	322	95,32	319	256	80,18	300	151	50,36	957	729	76,18
330240 Macaé	6.135	6.284	102,43	5.563	6.996	125,76	5.486	4.838	88,18	17.185	18.118	105,43
330245 Macuco	300	339	113,05	262	305	116,45	236	247	104,66	798	891	111,68
330250 Magé	9.270	9.371	101,09	8.779	8.491	96,72	8.177	9.113	111,45	26.226	26.975	102,86
330260 Mangaratiba	1.001	1.148	114,64	899	857	95,36	956	640	66,94	2.856	2.645	92,61
330270 Maricá	3.018	2.984	98,87	2.941	2.622	89,15	2.736	1.914	69,96	8.695	7.520	86,49
330280 Mendes	781	654	83,73	688	698	101,51	684	550	80,42	2.153	1.902	88,35
330290 M. Pereira	855	920	107,58	814	952	116,89	801	904	112,79	2.471	2.776	112,34
330300 Miracema	1.125	1.050	93,30	992	937	94,44	863	527	61,10	2.980	2.514	84,36

330310 Natividade	681	1.255	184,24	606	1.066	175,85	578	697	120,69	1.865	3.018	161,83
330320 Nilópolis	6.782	7.865	115,97	6.502	7.185	110,51	5.999	6.802	113,38	19.283	21.852	113,32
330330 Niterói	19.673	16.881	85,81	18.662	17.355	93,00	17.824	12.358	69,33	56.159	46.594	82,97
330340 N.Friburgo	7.571	5.787	76,44	7.114	6.274	88,19	6.949	4.840	69,65	21.634	16.901	78,12
330350 Nova Iguaçu	40.956	32.995	80,56	38.439	28.553	74,28	36.660	25.229	68,82	116.055	86.777	74,77
330360 Paracambi	1.876	1.684	89,77	1.742	1.425	81,81	1.756	1.138	64,82	5.373	4.247	79,04
330370 P.do Sul	1.535	1.627	105,97	1.391	1.104	79,37	1.290	935	72,47	4.217	3.666	86,94
330380 Parati	1.663	1.433	86,16	1.390	1.257	90,43	1.127	1.025	90,93	4.180	3.715	88,87
330385 P.Alferes	1.012	1.424	140,64	955	1.397	146,26	893	721	80,73	2.861	3.542	123,81
330390 Petrópolis	12.232	12.906	105,51	11.327	11.771	103,92	11.208	11.625	103,72	34.767	36.302	104,41
330395 Pinheiral	1.007	730	72,50	814	559	68,71	735	372	50,62	2.555	1.661	65,00
330400 Piraí	1.326	1.077	81,21	1.075	1.156	107,58	936	974	104,10	3.336	3.207	96,12
330410 Porciúncula	746	685	91,83	636	439	69,04	607	704	115,96	1.989	1.828	91,91
330411 Porto Real	478	420	87,78	388	393	101,34	416	304	72,99	1.283	1.117	87,08
330412 Quatis	515	368	71,51	447	302	67,56	420	236	56,17	1.382	906	65,57
330414 Queimados	5.906	5.227	88,51	5.310	4.287	80,74	4.801	3.281	68,35	16.016	12.795	79,89
330415 Quissamã	652	761	116,80	550	557	101,32	562	393	69,96	1.763	1.711	97,05
330420 Resende	4.912	4.802	97,77	4.502	4.512	100,23	4.297	3.750	87,27	13.710	13.064	95,29
330430 Rio Bonito	2.255	2.092	92,79	2.143	2.159	100,73	1.870	1.528	81,73	6.267	5.779	92,21
330440 Rio Claro	772	844	109,35	670	592	88,35	591	428	72,37	2.033	1.864	91,67
330450 R.Flores	287	298	103,87	280	209	74,53	219	192	87,53	787	699	88,85
330452 R.Ostras	1.643	1.902	115,78	1.489	1.715	115,17	1.382	1.283	92,85	4.514	4.900	108,56
330455 R.Janeiro	230.194	183.044	79,52	224.907	184.264	81,93	217.588	144.376	66,35	672.689	511.684	76,07
330460 S.M.Madalena	475	423	89,09	407	411	100,93	391	398	101,66	1.273	1.232	96,74
330470 S.A.Pádua	1.559	1.455	93,30	1.429	1.142	79,92	1.302	936	71,88	4.291	3.533	82,34
330480 São Fidélis	1.754	1.887	107,59	1.534	1.443	94,10	1.482	1.177	79,43	4.769	4.507	94,50

330475 S. F. Itabap.	1.794	1.691	94,28	1.446	1.288	89,10	1.313	1.377	104,85	4.553	4.356	95,68
330490 São Gonçalo	39.871	30.386	76,21	38.445	27.955	72,71	37.131	19.784	53,28	115.447	78.125	67,67
330500 S.J.Barra	1.350	1.150	85,17	1.206	1.045	86,66	1.137	876	77,02	3.694	3.071	83,14
330510 S.J.Meriti	20.540	17.462	85,02	18.948	16.740	88,35	18.268	12.882	70,52	57.755	47.084	81,52
330513 S.J.Ubá	266	209	78,68	249	170	68,28	213	110	51,68	727	489	67,22
330515 S. J.V.R. Preto	774	703	90,86	751	639	85,13	674	517	76,73	2.198	1.859	84,57
330520 S.P.Aldeia	2.968	3.181	107,17	2.744	2.826	102,98	2.573	2.183	84,85	8.285	8.190	98,85
330530 S.S. Alto	391	466	119,32	315	289	91,84	312	141	45,21	1.017	896	88,09
330540 Sapucaia	775	579	74,74	702	442	62,92	728	347	47,64	2.205	1.368	62,03
330550 Saquarema	2.367	2.639	111,47	2.020	2.078	102,85	1.932	1.672	86,52	6.320	6.389	101,09
330555 Seropédica	2.888	2.685	92,96	2.459	2.062	83,85	2.268	1.303	57,44	7.616	6.050	79,44
330560 Silva Jardim	1.010	828	82,00	843	496	58,83	717	558	77,80	2.570	1.882	73,23
330570 Sumidouro	652	692	106,06	559	567	101,43	546	414	75,82	1.758	1.673	95,19
330575 Tanguá	1.340	1.037	77,38	1.201	1.024	85,24	1.075	685	63,75	3.616	2.746	75,94
330580 Teresópolis	5.930	5.538	93,39	5.325	4.746	89,12	5.297	4.012	75,75	16.552	14.296	86,37
330590 T.Morais	469	448	95,48	379	415	109,63	350	400	114,34	1.198	1.263	105,46
330600 Três Rios	2.931	3.391	115,69	2.759	3.364	121,93	2.670	2.322	86,96	8.360	9.077	108,58
330610 Valença	2.652	1.909	71,97	2.433	2.152	88,45	2.171	1.907	87,83	7.257	5.968	82,24
330615 Varre-Sai	399	396	99,28	321	391	121,75	297	253	85,16	1.017	1.040	102,25
330620 Vassouras	1.317	1.951	148,14	1.179	1.447	122,72	1.149	701	61,03	3.645	4.099	112,47
330630 V.Redonda	11.331	9.114	80,43	9.615	7.341	76,35	9.630	4.894	50,82	30.576	21.349	69,82
<b>Total</b>	<b>617.613</b>	<b>532.085</b>	<b>86,15</b>	<b>580.601</b>	<b>508.860</b>	<b>87,64</b>	<b>555.857</b>	<b>400.893</b>	<b>72,12</b>	<b>1.754.071</b>	<b>1.441.838</b>	<b>82,20</b>

Fonte: DATASUS