

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



“O impacto da vacinação contra rubéola e as estimativas de proporção de suscetibilidade da população brasileira entre 1999 - 2010”

por

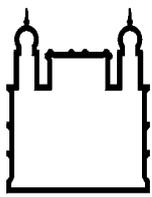
Teresa Cristina Vieira Segatto

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre Modalidade Profissional em Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientador principal: Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Marilda Agudo Mendonça Teixeira de Siqueira

Rio de Janeiro, dezembro de 2012.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“O impacto da vacinação contra rubéola e as estimativas de proporção de suscetibilidade da população brasileira entre 1999 - 2010”

apresentada por

Teresa Cristina Vieira Segatto

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. André Reynaldo Santos Périssé

Prof. Dr. José Fernando de Souza Verani

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 17 de dezembro de 2012.

Catálogo na fonte

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica

Biblioteca de Saúde Pública

S454 Segatto, Teresa Cristina Vieira

O impacto da vacinação contra a rubéola e as estimativas de proporção de suscetibilidade da população brasileira entre 1999 – 2010. / Teresa Cristina Vieira Segatto. -- 2012.

63 f. : tab. ; graf.

Orientador: Camacho, Luiz Antônio Bastos

Siqueira, Marilda Mendonça

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública

Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012

1. Rubéola. 2. Vacina contra Rubéola. 3. Vigilância Epidemiológica. 4. Estudos Soroepidemiológicos. 5. Eliminação.

I. Título.

CDD - 22.ed. – 614.524

O Impacto da vacinação contra a rubéola e as estimativas de proporção de suscetibilidade da população brasileira entre 1999 – 2010

Dissertação apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia.

Aprovado em ___/___/___

Professor Doutor Luiz Antônio Bastos Camacho - Presidente

Professor Doutor José Fernando de Souza Verani - Membro

Professor Doutor André Périssé - Membro

Professora Doutora Marilda Agudo Siqueira

Aos meus pais, Geraldo Jair Segatto e Rizely Vieira Segatto, e aos meus filhos, Fernando, Thiago e Janaina. Meus amores eternos.

Aos meus irmãos, Fátima, Ângelo, Simone, Marcelo, Geraldo e Ana.

Aos meus amigos e ao Sistema Único de Saúde, por todas as oportunidades recebidas.

AGRADECIMENTOS

A todos os trabalhadores que atuam nos Sistemas de Saúde (públicos e privados), em especial a Marilda Mendonça Siqueira, Brendan Flannery, Gloria Regina Silva Sá, Maria Carolina Pereira, Marcia Mesquita, Marcia Carvalho, Sônia Geraldes e a todos que participaram da Política de Eliminação do Sarampo, Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita no Brasil.

RESUMO

A rubéola está entre as doenças elimináveis, segundo a Organização Mundial da Saúde. Casos importados são notificados nos países onde a doença foi eliminada e a vigilância epidemiológica integrada do sarampo e rubéola deve ser intensificada para evitar a reintrodução do vírus, bem como a vigilância virológica. A vacina contra a rubéola foi implantada em 1992 para crianças de 1 – 11 anos de idade, posteriormente para mulheres em idade fértil (MIF) em 1998 – 2002 e, em 2008, para homens e mulheres de 20 a 39 anos de idade em todos os estados. Em 1999, os grupos etários de maior risco foram os menores de 1 ano, 1 – 4 anos e 10 - 19 anos de idade para ambos os sexos. Em 2007 houve o deslocamento da infecção dos menores de 1 ano para o grupo etário de 20 - 29 e de 30 - 39 anos de idade para o sexo masculino. Para o sexo feminino, para o grupo de 20 a 39 anos de idade. Em 2007, durante o surto da doença, o risco de adoecer para o sexo masculino foi 2,3 vezes maior do que para as mulheres que haviam sido vacinadas anteriormente. Após a campanha de vacinação em 2008, nenhum caso de rubéola foi confirmado. O êxito na eliminação da rubéola só ocorrerá quando os estratos de imunidade estiverem entre 85 a 90%. O objetivo foi avaliar o impacto da vacinação contra a rubéola na população brasileira entre 1999 – 2010. Método: estudo ecológico com dados agregados da taxa de incidência da rubéola entre 1993 e 2008 por faixa etária e sexo, as estratégias de implantação da vacina tríplice viral, vacinação das MIF e a campanha de vacinação para eliminação da rubéola no país. Realizada revisão da literatura sobre os estudos de soroprevalência da rubéola identificando-se o padrão por faixa etária antes da introdução da vacina (2000) e após a campanha nacional de vacinação em 2008. Dados populacionais do DATASUS, a cobertura vacinal do Programa Nacional de Imunização (PNI) e os casos confirmados de rubéola do SINAN/MS. As variáveis utilizadas foram taxa de incidência por sexo e faixa etária, cobertura vacinal no ano de implantação da vacina tríplice viral e na campanha de vacinação, proporção de suscetibilidade para a rubéola por sexo e faixa etária. Resultados: 18 estados (66,6%) atingiram 95% de cobertura vacinal na implantação da vacina. Após a campanha, a vacina foi disponibilizada na rotina das salas de vacinação aos 15 meses de idade até 2003, quando passou a ser aplicada aos 12 meses (D1) e aos 4 anos de idade (D2). As MIF foram vacinadas entre 1998 e 2002 para acelerar a eliminação da SRC e apenas 13 (48,15%) estados com a cobertura vacinal >95%. Houve redução da circulação viral, porém, insuficiente para sua eliminação, foi necessária a campanha nacional de eliminação da rubéola em 2008 para ambos os sexos no grupo de 20 a 39 anos e de 12 a 39 anos de idade em cinco estados. Desses, 9 (33,3%) atingiram a cobertura

vacinal. Em 2010 a proporção de soroprevalência para homens e mulheres chegou a 94,5% e sem a ocorrência de casos confirmados de rubéola. No Brasil, na era pré-vacinal a proporção de soroprevalência encontrada foi semelhante a ocorrida em outros países, variando entre 33% em São Paulo³⁷ e 59% no Ceará⁴² no grupo etário de 1 – 5 anos de idade. Para os outros grupos etários variou entre 47% para o grupo de 6 e 9 anos e até 100% para o grupo de 30 a 39 anos de idade. No período pós-vacinal, com a mudança no perfil etário do grupo em estudo, as MIF já vacinadas, a proporção de soroprevalência para ambos os sexos elevou-se para 70 a 93%. Mesmo com importante redução da proporção de suscetibilidade para a doença, não se conseguiu evitar os surtos de rubéola em 2007 e 2008. Foi realizada regressão linear e observou-se que ela foi positiva entre o log da proporção de suscetibilidade e o log da taxa de incidência, cujo coeficiente de correlação de Pearson R foi de 0,7349. As taxas de incidência e a proporção de suscetibilidade identificadas no estudo apontam que >5% da população suscetível ocorreram surtos da doença. Conclusões: para a eliminação da rubéola e síndrome da rubéola congênita é necessário manter uma vigilância epidemiológica e virológica ativas integrada ao sarampo, altas e homogêneas coberturas vacinais e análises de estudos de soroprevalência. Manter integrada a vigilância dentro e entre os países das Américas, principalmente no que diz respeito a identificação precoce de casos importados, é o maior desafio diante da ocorrência de eventos de massa entre 2013 a 2016.

Palavras Chaves: rubéola, vacina contra a rubéola, vigilância epidemiológica, estudos de soroprevalência, eliminação.

ABSTRACT

Rubella is a preventable disease among those considering under elimination according to the World Health Organization. Imported cases have been reported in countries where the disease has been eliminated and integrated epidemiological surveillance of measles and rubella should be intensified to prevent the reintroduction of the virus. The rubella vaccine was introduced in 1992 for children 1-11 years old, later for women of childbearing age (1998- 2002) and in 2008 for men and women 20 to 39 years of age in all states. In 1999, the age groups at risk were younger than 1 year, 1-4 years and 10-19 years for males and females. In 2007 there was the displacement of infection of less than 1 year for age group 20-39 years for males and females. In 2007, during the outbreak of the disease, the risk of illness for males was 2.3 times higher than for women who had been previously vaccinated. After vaccination campaign in 2008, no case of rubella was confirmed. The success to eliminate rubella only occurs when the layers of immunity are between 85 to 90%. The aim of this study is to evaluate the impact of rubella vaccination in the Brazilian population in 1999- 2010. Method: ecological study based on aggregate data of rubella incidence rate between 1993 and 2008 by age group and sex, immunization strategies of MMR, vaccination for women of childbearing age and vaccination campaign for elimination of rubella in the country. Literature review of rubella seroprevalence studies in the world and Brazil were conducted, identifying the pattern of seroprevalence by age group before the introduction of the vaccine (2000) and after the national rubella vaccination campaign in 2008. Population data (DATASUS), vaccination coverage of the National Immunization Program (NIP) and national database of rubella confirmed cases. The variables used were the incidence rate by sex and age, vaccination coverage in the year of implementation of the MMR vaccine and the vaccination campaign, the proportion of susceptibility to rubella by sex and age. Results: 18 states (66.6%) achieved 95% vaccination coverage in the deployment of the vaccine. After the campaign, the vaccine was available at vaccination rooms to children at 15 months of age until 2003, when it began to be applied to 12 months (D1) and at 4 years of age (D2). Women of childbearing age were vaccinated between 1998 and 2002 with the aim of accelerating the elimination of the SRC, for this strategy only 13 (48.15%) states reached 95% vaccination coverage. After this period there was a reduction of viral circulation, but not enough to eliminate the virus circulation, with the need of the national campaign to eliminate rubella in 2008 for the group 20-39 years and 12-39 years of age in five states. Of these, 9 (33.3%) reached the coverage. In 2010 the proportion of seroprevalence for men and women reached 94.5% and without the report of

rubella confirmed cases. In Brazil, in the pre-vaccination period the proportion of seroprevalence was similar to that occurred in other countries, ranging between 33% in Sao Paulo³⁷ and 59% in Ceará⁴² in the age group 1-5 years old. For other age groups ranged from 47% for group 6 and 9 years and up to 100% for group 30 to 39 years old. In the post-vaccine period, there was a shift in the age profile of the study group, where women of childbearing age were vaccinated, thus the ratio of prevalence for both sex ranged between 70 and 93%. Even with a significant reduction in the proportion of susceptibility to the disease, we could not prevent outbreaks of rubella in 2007 and 2008. Linear regression was performed and showed that it was positive the ratio between the log and the log susceptibility incidence rate whose Pearson correlation coefficient R was 0.7349. The incidence rates and the proportion of susceptibility identified in this study indicated that > 5% of the susceptible population launched outbreaks of the disease. Conclusions: to achieve the elimination of rubella and CRS is necessary an epidemiological and virological surveillance integrated to measles, homogeneous and high vaccine coverage and analysis of seroprevalence studies. Keeping integrated surveillance within and between countries in the Americas regarding the early identification of imported cases, is the major challenge considering the mass events that will be occur between 2013 to 2016.

Key Words: rubella, rubella vaccine, epidemiology surveillance, seroprevalence studies, elimination.

SUMÁRIO

1	Introdução.....	12
1.2	Características do vírus da rubéola	14
1.2.3	Aspectos clínicos e epidemiológicos da rubéola	14
1.2.4	A vacina contra a rubéola	18
1.3	Histórico das estratégias de prevenção e controle da Rubéola	20
1.3.1	Nas Américas	20
1.3.2	No Brasil.....	22
1.4	Estudos de soroprevalência para a rubéola no mundo e no Brasil.	34
2	Justificativa	39
3	Objetivo Geral	41
3	Objetivos Específicos.....	41
5	Metodologia.....	42
5.1	Delineamentos do estudo.....	42
5.2	Áreas do estudo.....	44
5.2.1	Fontes de dados.....	44
5.2.2	Variáveis utilizadas	45
5.3	Análises dos Dados	45
5.4	Aspectos éticos	47
6	Resultados	48
6.1	Associações entre a proporção de suscetíveis e taxa de incidência da rubéola.....	51
7	Discussão	54
8	Conclusões e Recomendações	57
9	Referências	60

1 Introdução

Há mais de um século que a erradicação ou a eliminação de doenças tem sido objeto de várias ações dentro do escopo da saúde pública no mundo. Associadas as ações são realizadas conferências e simpósios para as avaliações, alterações e intensificações de estratégias para o alcance da meta de eliminação. Com as limitações dos recursos existentes, as decisões precisam ser tomadas avaliando a relação custo-benefício e o efeito direto das estratégias utilizadas na morbidade e mortalidade da doença no contexto da saúde da população.

O sucesso de qualquer iniciativa de eliminação da doença depende principalmente do nível de comprometimento social e político de cada país. É necessário ter claro que o alcance desses objetivos pode ser para agora ou para gerações futuras, permeando a saúde por várias gerações no país e no mundo¹.

A organização Mundial de Saúde (OMS)¹, para facilitar o entendimento do processo de eliminação das doenças realizado pelos países, elaborou definições que são utilizadas até hoje para doenças infecciosas e não infecciosas, tais como:

- Controle: Redução da incidência e prevalência da doença (morbidade e mortalidade) para um nível aceitável em um determinado local, resultado dos esforços deliberados, porém as intervenções ainda são necessárias para manter a redução. Exemplo: doenças diarreicas.
- Eliminação da doença: redução a zero da incidência de uma doença específica em uma área geográfica delimitada, como resultado de esforços deliberados; porém as intervenções ainda são necessárias para manter o índice de zero caso da doença (por exemplo, o tétano neonatal).
- Eliminação da infecção (agente causador): redução a zero da incidência de infecção por um agente específico em uma determinada área geográfica através de esforços deliberados; porém as medidas de prevenção e controle devem continuar para impedir o restabelecimento da transmissão. Exemplo: o sarampo e a poliomielite.
- Erradicação: Redução a zero da incidência de infecção e sua permanência em todo o mundo, tornando desnecessárias medidas de intervenção. Exemplo: a varíola.

- Extinção: O agente infeccioso específico não existe mais na natureza ou no laboratório. Exemplo: nenhum.

Baseado nos conceitos de eliminação das doenças foi possível propor a eliminação de uma doença em uma área geográfica restrita, onde era necessário um sistema de vigilância epidemiológico sensível e específico para identificar a doença no processo de eliminação e utilizar ações simples e oportunas em todas as localidades. Seguramente, a erradicação e a eliminação de uma doença é uma meta viável, principalmente quando seres humanos constituem um elemento essencial do ciclo de vida do agente infeccioso^{1,2}.

A implantação de um programa de eliminação de uma doença deve ser distinta da de outros programas de controle de doenças pelo caráter de urgência que o sistema de vigilância epidemiológica exige. A vigilância deve ser orientada para uma rápida capacidade de resposta, elevados padrões de desempenho e um ponto focal dedicado no nível nacional. Os programas de eliminação necessitam de reforços complementares no âmbito da saúde pública. As áreas de conflito devem ser identificadas e modificadas e são necessários esforços para identificar e caracterizar os fatores responsáveis para um melhor funcionamento dos programas de eliminação, desde o nível nacional até o nível local de atenção primária^{1,2,3}.

A meta de eliminação, como um programa vertical, oferece riscos e benefícios para o desenvolvimento do sistema de saúde, devido ao uso inadequado dos recursos, às disputas com outras prioridades, ao nível em que cada país se encontra para atingir tal meta e a como estão compartilhando esta priorização. Cada vez mais é necessário que se apresentem os impactos e os benefícios da eliminação. Nos países onde as ações de eliminação já ocorreram ficou evidente que os programas foram cuidadosamente desenhados para produzir os benefícios da eliminação^{2,3}.

A varíola foi a única doença erradicada no mundo. A poliomielite, em várias partes do planeta, embora ações de prevenção e controle ainda sejam utilizadas. A partir do século XXI, o sarampo passa a fazer parte desse grupo de doenças eliminadas nas Américas, sendo que outros países ainda apresentam casos e epidemias. A rubéola, por ser uma doença cujas ações de vigilância epidemiológica são realizadas em parceria com as do sarampo, também faz parte desse grupo de doenças elimináveis. Nas localidades onde a eliminação geográfica do sarampo já ocorreu, casos importados são notificados todos os anos^{2,3}, por isso que a vigilância integrada dessas doenças deve ser intensificada e a plausibilidade da eliminação da rubéola e da síndrome da rubéola congênita é admissível tal qual ocorreu com a poliomielite e o sarampo.

1.2 Características do vírus da rubéola

O vírus da rubéola apresenta um envelope lipídico, RNA da família *Togavírus* e do gênero *Rubivírus*. A análise genômica do vírus selvagem da rubéola faz parte das evidências para o controle e a eliminação da doença. A Organização Mundial da Saúde, em 2004, reconheceu a importância da epidemiologia molecular e estabeleceu a nomenclatura para descrever as características genéticas do vírus selvagem, as quais foram atualizadas em 2007.

Nos Estados Unidos, as informações dos genótipos circulantes, entre 1966 e 2004, registram um total de 118 vírus, de 17 estados, e essa distribuição permitiu evidenciar que o vírus autóctone da doença foi eliminado do país⁴. A vigilância virológica e a epidemiologia molecular são importantes ferramentas na determinação da eliminação da transmissão do vírus selvagem, tanto para a rubéola como para o sarampo e a poliomielite nas regiões onde não há ocorrência das doenças. Na vigência de casos novos de rubéola, quando a eliminação da circulação do vírus autóctone já ocorreu, a epidemiologia molecular, através da identificação do genótipo do vírus, indicará se houve restabelecimento do mesmo na região ou se se trata de um vírus oriundo de regiões onde a transmissão é endêmica. Essa análise compõe o grupo de evidências para determinar a eliminação da doença na região ou país⁴.

No Brasil, entre 1996 e 2008, foram sequenciadas 136 amostras de 16 estados, com os seguintes registros: entre 1996 e 1999, foram identificados os vírus 1B e 1G; entre 2000 e 2005, os vírus 1G e 1j; e entre 2006 e 2008, o vírus 2B (último vírus autóctone), que circulou durante o último surto de rubéola no país. Em 2008, o mesmo vírus circulou até a sua eliminação, no final de 2008, após a campanha nacional de eliminação da rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita no país⁵. Para determinar a eliminação da circulação do vírus 2B, de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, a identificação viral dos casos confirmados após esse período faz parte das ações do sistema de vigilância epidemiológica da rubéola. Dessa forma, a vigilância virológica é um dos elementos essenciais para a manutenção do processo de eliminação da transmissão do vírus autóctone da rubéola no país.

1.2.3 Aspectos clínicos e epidemiológicos da rubéola

A rubéola foi uma das doenças indicadas como potencialmente eliminável tal qual o sarampo¹. É uma doença exantemática, conhecida desde o século XVIII, e fazia parte do

grupo de doenças exantemáticas ocorridas na infância junto ao sarampo, escarlatina, varicela e exantema súbito.

A partir de 1814, foram realizadas publicações acerca da rubéola, cujas descrições apontavam, inicialmente, para outras doenças como Escarlatina, Urticárias e Roséolas. Era uma doença “desconhecida” que cursava com febre baixa ou nenhuma, exantema, e, alguns casos, com adenopatias cervical, occipital e pós-auricular e com uma característica de um longo período de incubação (17 a 26 dias)⁶.

Cooper (1985)⁶ relata que, cinquenta anos após a publicação sobre a rubéola, Dr. Henry Veale, durante sua estadia na Índia, descreveu um surto de uma doença semelhante ao sarampo e à escarlatina, chamada de “Rotheln” (“sarampo alemão”); apresentava as mesmas características descritas no manuscrito publicado em 1814, sem o aspecto subclínico da doença; denominou-a “Rubéola”. Só a partir de 1941, que se conheceu a importância da rubéola, com os estudos do Australiano Norman Mcalister Gregg⁶. Ele descreveu a relação das crianças que nasciam com catarata congênita com a história materna de rubéola durante o primeiro trimestre da gestação.

Antes do isolamento do vírus da rubéola (1961) e da utilização dos exames laboratoriais, o diagnóstico clínico era considerado como um grande problema, pois a falta do diagnóstico laboratorial contribuía para o risco da SRC em gestantes suscetíveis⁶. A partir de 1973, após um estudo sorológico na Grã Bretanha, foi confirmado que cerca de 50% dos casos confirmados de rubéola eram considerados subclínicos ou assintomáticos, dessa forma a sorologia passou a ser essencial para estabelecer a infecção pelo vírus da rubéola⁷.

Assim, a rubéola foi caracterizada como uma doença infecciosa de transmissão inter-humana, sendo o ser humano o único hospedeiro do agente etiológico. A doença cursa com o aparecimento de febre moderada, exantema maculopapular e eritematoso discreto que permanece por dois ou três dias, iniciando pela face e fazendo o trajeto céfalo caudal. Apresenta também linfadenopatia cervical, retroauricular e suboccipital^{6,7}.

A descrição clínica sobre a história natural da rubéola pós-natal (1962 – 1964) foi complementada, correlacionando o quadro clínico da rubéola, a excreção viral, a viremia e a identificação do anticorpo específico da rubéola⁶. O período de incubação da rubéola varia de 12 a 23 dias, com uma média de 17 dias, a transmissão ocorre de pessoa a pessoa por contato direto através das gotículas de secreções nasofaríngeas dos indivíduos infectados. O período de transmissibilidade pode chegar até sete dias após o início do exantema e cinco dias antes do aparecimento do mesmo.

A suscetibilidade é geral, a doença tem distribuição universal com período de sazonalidade entre o final do inverno e início da primavera. A imunidade ativa se dá através da doença ou da vacina e a passiva, a partir dos anticorpos maternos, que perdura entre seis e nove meses de vida da criança.

Entre 1963 e 1965, durante a grande epidemia da rubéola na Europa e nos Estados Unidos, confirmou-se a relação entre a ocorrência da rubéola no primeiro trimestre da gestação em mulheres suscetíveis, com danos causados ao feto desde aborto e natimorto até infecções congênicas graves na criança. As complicações apresentadas nos recém-nascidos denominadas de manifestações transitórias (hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e púrpura) e as manifestações permanentes (surdez, retardo mental, catarata\glaucoma e cardiopatias congênicas) denominaram-se Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)^{6,7}.

Estudos antes da introdução da vacina foram realizados para avaliar o risco das malformações congênicas e a história clínica da rubéola durante a gestação. Ficou demonstrado que danos ocorriam no período da organogênese do feto e que diversos órgãos poderiam ser afetados pelo vírus, demonstrou-se também que quanto mais precoce a gestação e a infecção pelo vírus, maior o risco de malformações graves como também de múltiplas malformações. Destacaram-se a surdez, catarata, malformações cardíacas, retardo mental, baixo peso ao nascer, paralisia cerebral, microcefalia, entre outras. Importante ressaltar que, durante esses estudos, também foram realizados estudos para desenvolvimento de métodos para o isolamento do vírus da rubéola e titulação de anticorpos com o objetivo de caracterizar melhor as consequências da infecção pelo vírus da rubéola durante a gestação¹¹.

A autora ainda descreveu achados importantes no seguimento das crianças com SRC, tais como pneumonites, exantemas crônicos, diabetes mellitus, hipotireoidismo, deficiência na produção do hormônio de crescimento e encefalite, demonstrando que a vigilância epidemiológica com o acompanhamento dos casos de SRC deve ser contínua bem como o acompanhamento da vacinação contra a rubéola.

Outro estudo importante apresentado por Plotkin (1967)¹², correlacionando malformações congênicas e rubéola, buscou identificar a eliminação do vírus nas crianças que apresentavam as malformações. Foi demonstrado que algumas crianças tinham o vírus presente na garganta e no líquido cefalorraquidiano por um ano e que a presença do vírus se estendia até os 18 meses de idade. Identificou-se também que títulos de anticorpos da rubéola de 1:4 e mais, em crianças com mais de seis meses de vida, apresentaram 94% de positividade, indicando a ocorrência da infecção ainda no período intra-útero de sua vida¹².

A patogenia da rubéola congênita passou a ser descrita no final da década de 1960 e nos anos de 1970. Após o contato com o vírus da rubéola, a gestante suscetível era infectada e, dependendo do período de gestação, o aborto era iminente ou havia ocorrência de um natimorto. Após a viremia materna a placenta era infectada e, conforme a infecção se estabelecia durante o período do desenvolvimento embrionário, as malformações ocorriam com a eliminação das células (inibição mitótica) ou pela destruição do endotélio de pequenos vasos, culminando com o baixo desenvolvimento dos órgãos envolvidos. Os estudos apontaram também que as malformações congênitas ocorriam em mais de 80% dos casos em que a infecção acontecia nas primeiras 11 semanas de gestação. Entre a 9ª e a 16ª, a incidência reduz-se a um terço dos casos e após esse período é raro o aparecimento de malformações congênitas relacionadas à rubéola^{7, 13}.

Ambos os autores descreveram a importância de uma política de controle da rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita bem como um programa universal de vacinação contra a rubéola para as crianças e para as mulheres após o parto, a fim de evitar a doença nas próximas gestações e a disseminação do vírus para outras mulheres.

Um exemplo importante citado por Plotkin⁹, sobre a epidemia de rubéola nos Estados Unidos, entre 1963 e 1965, demonstrou que 30.000 gestantes adoeceram de rubéola; na Filadélfia, um a cada 100 nascidos vivos foi afetado pela SRC. Na situação em que não existe uma política de controle acelerado de rubéola, a SRC não é um evento tão raro como se descreve, pois depende do grau de imunidade contra a rubéola entre as mulheres em idade fértil, da circulação do vírus (numa fase endêmica e epidêmica) e do tempo de utilização da vacina contra a rubéola, principalmente a vacinação infantil, pois a mesma pode proteger indiretamente as gestantes suscetíveis a partir do momento em que reduz a intensidade da circulação viral.

Devido à gravidade da SRC, a rubéola passou a ser considerada um problema de saúde pública. Além dos custos econômicos para o sistema de saúde (gastos hospitalares, assistência em longo prazo e educação especial), existem os custos indiretos devidos à perda de produtividade dos familiares e da própria criança relacionada a malformações apresentadas, podendo chegar à morte prematura^{7, 8, 10}.

Uma análise sobre custo efetividade e custo benefício foi realizada por Hinmann, que analisou o custo da rubéola para países em desenvolvimento e países desenvolvidos. O estudo mostrou que a inclusão da vacina contra a rubéola nos programas de vacinação apresentou um impacto na síndrome da rubéola congênita, mesmo em países com limitados recursos

financeiros. Os custos diretos e indiretos (recursos financeiros) foram suplantados pelos benefícios obtidos, particularmente pela redução dos casos de mortes ocorridas pela SRC. A utilização da vacina combinada (sarampo e rubéola) pelos países foi importante para a interrupção da circulação dos vírus e, conseqüentemente, para a eliminação da SRC. A oportunidade de vacinar contra a rubéola demonstrou ser custo efetiva, quando associado ao custo benefício em relação à carga da doença (SRC)¹⁴.

As análises de custos sobre a rubéola e SRC sempre foram associadas aos custos do sarampo. A partir de 2000, essa realidade modificou-se. Nas Américas, os programas de imunização foram responsáveis pela redução da morbidade, mortalidade e custos relacionados à rubéola e SRC. Nos Estados Unidos, os custos estimados para tratar um paciente com SRC durante a sua vida ficou em torno de 200 mil dólares. Outros países, como a Guyana, Jamaica, Caribe da Língua Inglesa e Barbados, que realizaram estimativas de custos para o tratamento e reabilitação dos casos de SRC, identificaram que a vacinação para homens e mulheres apresentou um custo bem menor do que o observado para a doença (cerca de 7% do total de custos para o tratamento e reabilitação para a SRC). As análises dos custos repercutiram o quanto são importantes os esforços para a eliminação da circulação do vírus da rubéola nos países¹⁵.

Na trajetória (1.3) das estratégias de prevenção e controle da rubéola e da SRC serão apresentadas as ações desenvolvidas para a eliminação da doença nas Américas e no Brasil.

1.2.4 A vacina contra a rubéola

A primeira vacina contra a rubéola foi licenciada nos Estados Unidos em 1969, denominada RA27 / 3. É uma vacina de vírus atenuado, cultivado em células diploides humanas ou de rim de coelho. Após o licenciamento, passou a ser usada em quase todos os países do mundo. A imunidade contra a doença é longa, mas há possibilidade de reinfecção da doença, por isso a revacinação é muito importante¹⁶.

A vacina RA 27/3 é utilizada no Brasil associada às do sarampo e da caxumba (vacina tríplice viral). A dose administrada é de 0,5 ml, por via subcutânea. A temperatura adequada para a sua conservação é de +2 a +8° C, podendo ser congelada a – 70°C em freezer. Deve ser protegida da luz e, após reconstituição, pode ser utilizada em até 8 horas se mantida em refrigeração.

No Brasil, atualmente são aplicadas duas doses da vacina, aos 12 meses de vida e aos 4 anos de idade, conforme calendário de vacinação de janeiro de 2004. Também os adolescentes até 19 anos de idade, não vacinados, passaram a ter direito a duas doses da vacina tríplice viral. Para o grupo de 20 a 39 anos do sexo masculino e mulheres de 20 a 49 anos de idade, uma dose da vacina tríplice viral foi disponibilizada, independente da vacinação recebida na infância e adolescência⁵.

A vacinação induz a produção de anticorpos da classe IgM e IgG com imunidade celular e apresenta 95% de proteção contra a rubéola (eficácia da vacina). A reinfecção pode ocorrer em até 5% das pessoas que receberam a vacina, ocasionando um booster dos anticorpos IgG sem o IgM. Nos estudos apresentados por Plotkin & Reef, ficou demonstrado que, na reinfecção (tanto após o uso da vacina quanto pela infecção natural) em gestantes no primeiro trimestre, o vírus da rubéola pode passar para o feto, mas a SRC não foi detectada¹⁷. A vacina contra a rubéola pode ser aplicada de forma combinada (sarampo, rubéola, caxumba e varicela) e também aplicada simultaneamente com outras vacinas em frascos separados. As reações adversas mais comumente identificadas são as linfadenopatias, febre, exantema, cefaleia, dor de garganta, artrite e artralgia, que podem ficar entre 5 a 15% dos vacinados. A incidência de cada um dos efeitos está relacionada com a idade ao receber a vacina, adultos com mais de 30 anos do sexo feminino apresentam mais eventos¹⁷.

A vacina é contra indicada nas situações em que o indivíduo apresenta imunodeficiência congênita ou adquirida, neoplasias com uso de tratamento quimioterápico e radioterapia, durante tratamento com corticosteroides em altas doses (> 2mg/kg/dia para crianças e > 20mg/dia para adulto) e por mais de sete dias, durante qualquer período da gestação e com antecedente de reação anafilática à vacina¹⁸.

A vacinação contra a rubéola destaca-se por apresentar-se como a que mais custo-benefício gera na área de saúde pública. A utilização da vacina tríplice viral nos programas de imunização e a sua manutenção nos países desenvolvidos e em desenvolvimento intensificaram a política de eliminação do sarampo e, agora, da rubéola e da SRC¹⁴. Os autores mencionados demonstraram em uma revisão da literatura sobre a análise econômica do uso de vacinas que a razão custo-benefício é superior a 1 e a sua utilização reduz o impacto da SRC na população.

O estudo conduzido por Lanzieri *et al*¹⁹, no município do Recife (PE), após o surto de rubéola ocorrido entre 1998 e 2000, identificou que os custos aplicados na realização de testes sorológicos, hospitalização e tratamento da SRC no primeiro ano de vida foram cerca de 62

mil dólares (crianças acompanhadas pelo serviço público). Dessa forma, não é só o impacto econômico que deve ser mensurado, mas, também, os transtornos ocasionados pelas sequelas produzidas e pelos problemas psicossociais para criança e família, que em geral não são mensurados para uma análise geral do problema. A intensificação e a manutenção da vacina para a população é necessária até que a eliminação da doença seja global¹⁹.

Um dos primeiros países a eliminar a rubéola no mundo foi a Finlândia, que implantou a vacina contra a rubéola monovalente a partir de 1975 para meninas de 11 e 13 anos de idade e puérperas. A incidência da doença variava entre 33 e 249 casos/ 100.000 habitantes, durante o período pré-vacinal. A partir de 1983, a vacina tríplice viral passou a ser administrada em duas doses: a primeira, entre 14 e 18 meses de vida e aos seis anos a segunda dose. Várias campanhas de vacinação foram realizadas, entre 1986 e 1999, para grupos de pessoas suscetíveis, principalmente os homens adultos^{20,21}.

A partir de 1992, houve a interrupção da transmissão do vírus da rubéola no país devido à manutenção das altas coberturas vacinais e à intensificação da vigilância epidemiológica. A Finlândia foi o primeiro país a receber o certificado de eliminação do sarampo, rubéola e síndrome da rubéola congênita no mundo, não havendo mais casos autóctones no país^{20,21}.

1.3 Histórico das estratégias de prevenção e controle da Rubéola

1.3.1 Nas Américas

Foi a partir de 1969, após a liberação da vacina contra a rubéola, que as estratégias de vacinação foram implantadas. Estados Unidos e Canadá foram pioneiros na prevenção da rubéola e SRC. Após a pandemia de 1962-1965, a rubéola passou a ser reconhecida pelos danos que poderia causar e, entre 1964 e 1965, ocorreram cerca de 12 milhões de casos de rubéola pós-natal com mais de 11 mil abortos e aproximadamente 20.000 crianças com SRC, das quais 2.100 crianças morreram com menos de 30 dias de vida. A epidemia também teve gastos enormes para o país, cerca de U\$800 milhões de dólares. Em 1966, a rubéola e a SRC entram na lista das doenças de notificação obrigatória nos EUA. Foi a partir de então que ocorreu uma redução dos casos de rubéola e, em 1969, 57.686 casos de rubéola foram confirmados no país²². No mesmo período foi calculado que o gasto com SRC chegaria a 200 mil dólares por caso durante toda a vida e as pessoas com múltiplas malformações poderiam chegar a consumir dos serviços de saúde cerca de 90 milhões de dólares/ano^{9,22}.

Outros países da América Central, países do Caribe (em especial Caribe de Língua Inglesa), Cuba e países da América do Sul implantaram a vacina a partir de 1980. Cuba foi o primeiro país a eliminar a rubéola e a SRC após a implantação da estratégia combinada de vacinação (mulheres adultas e crianças). O último caso de SRC foi notificado em 1989 e da rubéola em 1995. Eles também utilizaram campanhas de vacinação em massa (1985-1986), vacinaram mulheres de 18 a 30 anos de idade seguido pela vacinação em crianças de 1 a 14 anos de idade. A experiência de Cuba incentivou os outros países das Américas a realizarem campanhas de vacinação para adultos¹⁵.

Caribe de Língua Inglesa também utilizou a estratégia de Cuba e eliminou a doença em seu território. Os benefícios reportados com a estratégia utilizada de vacinação não chegavam perto dos custos associados ao tratamento e reabilitação da SRC nesses países. Esses países contribuíram bastante para que outros, como Chile, Brasil e Costa Rica, iniciassem o controle acelerado das doenças em seu território, a partir do ano 2000¹⁵.

A partir de 1990, os países das Américas passaram a utilizar a vacina contra a rubéola de forma ampliada através de Campanhas de vacinação e vacinação de rotina. Em 2000, após a avaliação dos avanços obtidos na meta de eliminação do sarampo nas Américas, o Grupo Técnico Assessor (TAG) da Organização Pan-americana de Saúde (OPS) recomendou aos países membros a implantação do plano de prevenção e do controle da rubéola, firmando as seguintes recomendações: (i) incorporação da vacina contra a rubéola no calendário de vacinação infantil (aos 12 meses de idade) bem como durante as campanhas de seguimento; (ii) integração da vigilância da rubéola ao sarampo bem como uma vigilância sindrômica laboratorial para todos os casos notificados de sarampo e rubéola; (iii) vacinação de mulheres em idade fértil (15 a 39 anos) com a vacina tríplice ou dupla viral; e (iv) implantação da vigilância da SRC com pelo menos uma coleta de sangue para a realização do diagnóstico laboratorial²³.

As estratégias recomendadas pelo TAG apontavam para uma estratégia de vigilância de controle acelerado da rubéola e com o objetivo de eliminar a SRC, porém, com os resultados da eliminação da circulação do vírus, apresentados por países como Cuba, Caribe de Língua Inglesa e Estados Unidos, os países das Américas adotaram a estratégia de acelerar as estratégias de vacinação com redução do tempo necessário para interromper a circulação do vírus e incluíram a vacinação de homens e mulheres através de campanhas de vacinação. Essa estratégia eliminou rapidamente a circulação do vírus da rubéola e preveniu o deslocamento

da carga da doença para os adultos jovens, principalmente para as mulheres em idade fértil, reduzindo a zero caso de SRC e a seqüela por ela deixada¹⁵.

A Organização Panamericana da Saúde considerou que, a partir de 2003, os países das Américas passaram para a fase da pós-eliminação do vírus do sarampo, iniciando-se a fase de eliminação do vírus da rubéola. As estratégias recomendadas foram semelhantes às do sarampo, com integração das ações de imunização, vigilância epidemiológica e laboratório com a identificação dos vírus circulantes. A aceleração dessa estratégia se deu através da vacinação de adolescentes e adultos de até 40 anos, de ambos os sexos, estratégia não utilizada para a eliminação do vírus do sarampo.

Os passos dados para a consolidação da eliminação do sarampo foram utilizados para a rubéola com algumas inovações, tais como a intensificação do monitoramento da cobertura vacinal de cada coorte, a investigação de cada caso suspeito de rubéola e o acompanhamento da localidade por 30 dias para identificar nova cadeia de transmissão bem como a coleta de espécimes clínicos para a identificação viral e classificação final pelo critério laboratorial. A partir de então, cada caso confirmado passou a ser considerado um surto da doença, as clínicas, hospitais e laboratórios da rede privada passaram a ser monitorados para a notificação de casos novos, em especial de viajantes. A própria Organização Panamericana da Saúde passou a preparar alerta para os viajantes, orientando que antes de iniciar a viagem os mesmos recebessem a vacina tríplice ou dupla viral.

Os altos custos impostos para que a eliminação do sarampo tivesse êxito não desestimularam os esforços para a manutenção das estratégias de eliminação para a rubéola e SRC. Muito pelo contrário, criaram a cultura de prevenção na população, capacitaram os trabalhadores da atenção básica de saúde, expandiram os serviços de saúde para populações vulneráveis, aumentaram a credibilidade da população sobre os serviços de saúde e mantiveram a integridade do programa de vacinação (nacional, estadual e federal). Dessa forma a eliminação global da rubéola passou a ser uma meta possível aos países das Américas²⁴.

1.3.2 No Brasil

No Brasil, a magnitude da rubéola era desconhecida até meados dos anos de 1980, quando se iniciaram estudos de soroprevalência de anticorpos IgG de rubéola. Com a implantação do Plano de Eliminação do Sarampo, em 1992, foi possível conhecer melhor a situação da rubéola no país. Entre os anos de 1993 e 1996, os casos descartados de sarampo eram testados

para rubéola no laboratório de referência nacional (Fiocruz/RJ) e dos 22.448 casos notificados como sarampo, 6.699 (30%) foram confirmados para a rubéola^{25,26}.

Associando a alta proporção dos casos confirmados de rubéola dentre os notificados de sarampo com os resultados dos estudos de soroprevalência ocorridos nos anos de 1992 e 1995^{25,26}, o Ministério da Saúde definiu a faixa etária para a vacinação contra rubéola e pela implantação da vacina tríplice viral de forma gradativa, de acordo com as seguintes condições em cada estado: (i) a ocorrência de surtos de rubéola; (ii) a cobertura de vacinação com a vacina tríplice bacteriana (DPT; 3ª dose) e/ou a do sarampo monovalente acima de 80%; (iii) a boa vigilância epidemiológica das doenças imunopreveníveis, em especial a do sarampo; (iv) o compromisso de implantar a vigilância epidemiológica da rubéola e SRC; (v) o interesse em realizar estudos de soroprevalência, sobretudo para MIF; e (vi) o implemento no pré-natal do acompanhamento das gestantes com rubéola⁵.

A partir de então, a vacina contra a rubéola foi implantada no país de forma gradual entre 1992 e 2000 (Tabela 1). Em 1996, a rubéola e a SRC passaram a fazer parte da lista de doenças de notificação compulsória em todo o território nacional através da portaria nº 1.100 de 24 de maio de 1996²⁷.

A vigilância epidemiológica da rubéola passou a fazer parte da vigilância epidemiológica do sarampo, em 1999, a partir da implantação do Plano de Eliminação do Sarampo (PES), cuja meta era eliminar a doença até o ano 2000²⁷. O objetivo da vigilância da rubéola era detectar a circulação do vírus da rubéola, visando conhecer a real magnitude da SRC no país²⁷.

As ações de prevenção e controle foram incorporadas à “vigilância integrada das doenças exantemáticas (sarampo e rubéola)” e todas as atividades eram realizadas de forma oportuna e adequadas, através da notificação imediata dos casos suspeitos, investigação em até 48 horas e coleta de sangue para a realização do diagnóstico laboratorial integrado. A partir de então, os laboratórios de saúde pública estaduais (Lacen) passaram a receber os kits diagnósticos para detecção dos anticorpos IgM e IgG para rubéola. Além disso, a vacina utilizada era composta por sarampo, rubéola e caxumba (tríplice viral) ou sarampo e rubéola (dupla viral). Para realizar a investigação epidemiológica adequada e oportuna, os dados coletados eram registrados em uma única ficha, preconizados pelo Sinan/MS e acompanhada pelos três níveis do Sistema Único de Saúde (SUS)²⁷.

Tabela1: Ano de implantação da vacina contra a rubéola para crianças de 1-11 anos de idade e para Mulheres em Idade Fértil (MIF) e suas respectivas coberturas vacinais, 1992 – 2002, Brasil.

Estado	Ano da Implantação da Vacina Tríplice viral	Cobertura vicinal alcançada na Campanha de Vacinação (%)	Ano da Campanha de vacinação das Mulheres em Idade Fértil	Grupo de idade das vacinadas durante a Campanha de Vacinação das MIF	Cobertura Vacinal alcançada nas MIF
São Paulo	1992	95.8	2001	15-29	90.7
Distrito Federal ^a	1993	90.1	N/A	12-39	72.6
Espírito Santo	1995	95.4	2001	17-29	104.1
Paraná	1995	95.8	1998	12-39	87.4
Minas Gerais	1996	85.4	2001	12-29	92.6
Rio Janeiro	1996	83.6	2001	15-29	82.2
Santa Catarina	1996	89.6	2002	12-39	88.1
Bahia	1997	106.9	2002	12-39	87.9
Ceara	1997	115.8	2002	12-39	91.2
Piauí	1997	99.6	2002	12-39	92.6
Rio Grande Do Sul	1997	99.3	2002	12-39	81.7
Mato Grosso	1998	71.1	2002	12-39	94.2
Mato Grosso Do Sul	1998	94.2	2002	12-39	90.9
Paraíba	1998	93.1	2001	15-29	103.2
Rio Grande Do Norte	1998	68.3	2000	12-39	78.9
Goias	1999	95.4	2001	12-29	97.4
Maranhao	1999	72.2	2001	12-29	95.6
Sergipe	1999	97.4	2001	12-29	101.7
Acre ^b	2000	105.6	2001	12-39	97.9
Alagoas ^b	2000	97.5	2001	12-29	101.9
Amapa ^b	2000	108.4	2002	12-39	99.9
Amazonas ^b	2000	95.3	2001	12-29	97.2
Para ^b	2000	107.9	2002	12-39	106.8
Pernambuco ^b	2000	111.0	2001	12-34	100.5
Rondonia ^b	2000	95.1	2001	12-39	84.0
Roraima ^b	2000	121.9	2002	12-39	99.0
Tocantins ^b	2000	105.5	2002	12-39	98.5

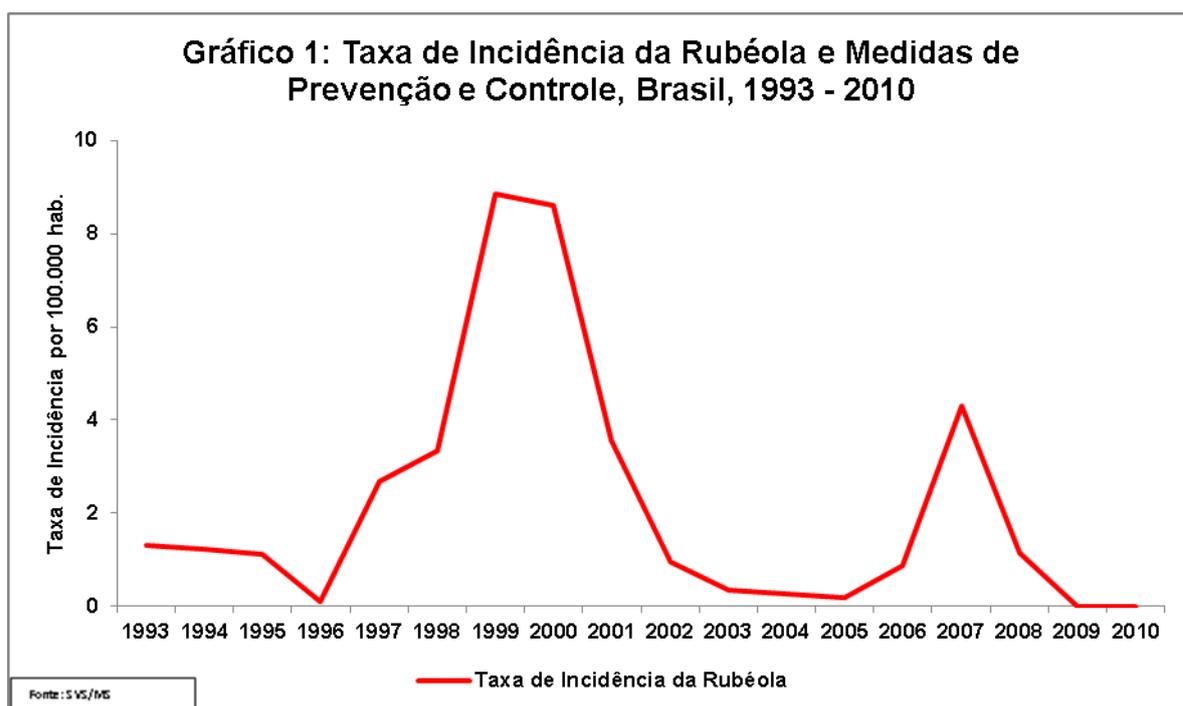
a- Não realizou campanha de vacinação para MIF, a vacina foi implantada no calendário de vacinação de rotina para crianças de 1 ano de idade.

b- Os estados usaram a vacina dupla viral na Campanha de Implantação da vacina contra a rubéola.

Com implantação do PES em parceria com a Organização Panamericana da Saúde foi possível a criação do Grupo Tarefa (GT) para a eliminação do sarampo, esse grupo atuava de forma ativa em todos os 26 estados e no Distrito Federal com destaque para as seguintes atividades exclusivas: (i) notificação semanal através do boletim de notificação semanal (BNS) dos casos notificados das doenças exantemáticas, com o objetivo de manter um sistema de alerta, com notificação positiva e negativa de casos através de fax, email ou telefone; (ii) busca ativa de casos suspeitos em unidades de saúde públicas e privadas; (iii) adoção de medidas imediatas de prevenção e controle das doenças, principalmente em casos de surtos, junto aos municípios.

As atividades desenvolvidas pelos “assessores estaduais” criados pelo GT reforçaram a vigilância da rubéola e SRC no país, dando maior visibilidade à situação dos dois agravos, aumentando o número de casos notificados, contribuindo para aumentar a sensibilidade e especificidade do sistema de vigilância epidemiológica²⁷. Esses reforços melhorarão a qualidade da vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas no país.

Durante o período de introdução da vacina contra a rubéola (1992–2000) o país apresentava um padrão de incidência cíclico em que ocorriam surtos da doença a cada três anos, ciclo esse mantido durante a década de 1990. A incidência da rubéola variou entre 2,67/100.000 em 1997 (4.267 casos confirmados) a 8,85/100.000 (14.502 casos confirmados) em 1999, um incremento de 70,57% no número de casos da doença (Gráfico 1).



Nos gráficos 2 e 3, foi possível identificar que, em 1999, a maior taxa de incidência foi verificada no grupo etário menor de 1 ano de idade, em ambos os sexos, o que se mantém em todo o período estudado. Logo após, a faixa etária mais acometida foi de 10 a 19 anos para ambos os sexos e de 20 a 29 anos de idade, no sexo feminino, com 23/100.000 casos em mulheres em idade fértil, demonstrando o deslocamento da infecção para um grupo de maior idade e do risco da ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita. Para o sexo masculino, o grupo de idade é semelhante ao do sexo feminino, alterando apenas para o grupo de 1 a 4 anos de idade como o terceiro grupo a ser mais atingido. (Figura 3). Nesse período, a vacina era aplicada aos menores de 11 anos de idade, conforme ocorria a implantação da tríplice viral no país.

No ano seguinte, após a implantação da vigilância integrada sarampo e rubéola (2000), foram confirmados 14.658 casos de rubéola, com a incidência acima de 20/100.000 em mulheres em idade fértil e de 14/100.000 homens no grupo etário, que agora variava de 10 a 29 anos de idade.

Importante reiterar que o país concluiu a implantação da vacina contra a rubéola para as crianças de 1 a 11 anos de idade, em 2000, quando ocorreu, também, a 3ª campanha de seguimento contra o sarampo para crianças de um ano a crianças menores de cinco anos de idade.

Como resultado da vacinação na infância, foi reduzida a circulação do vírus de rubéola no país. A vacinação infantil aliada à vigilância integrada sarampo e rubéola resultaram em uma redução de 58.16% do número de casos confirmados entre 2000 e 2001 (14.625/6.118 casos de rubéola).

Após a vacinação em 2000, observou-se um declínio na incidência geral da rubéola, variando de 4 a 8/100.000 habitantes (Figura 1). Mesmo assim, o país decidiu vacinar as mulheres em idade fértil em duas etapas, em 2001 e em 2002, priorizando os 13 estados com surtos de rubéola: São Paulo, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Paraíba, Pernambuco, Sergipe, Minas Gerais, Goiás, Amazonas, Alagoas, Maranhão, Rondônia e Acre. Foram vacinados cerca de 15 milhões de MIF nessa etapa²⁸. Em 2002, realizou-se a segunda etapa da Campanha de vacinação nos estados da Bahia, Ceará, Piauí, Roraima, Amapá, Pará, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, quando foram vacinados cerca de 14 milhões de mulheres em idade fértil (Tabela 1).

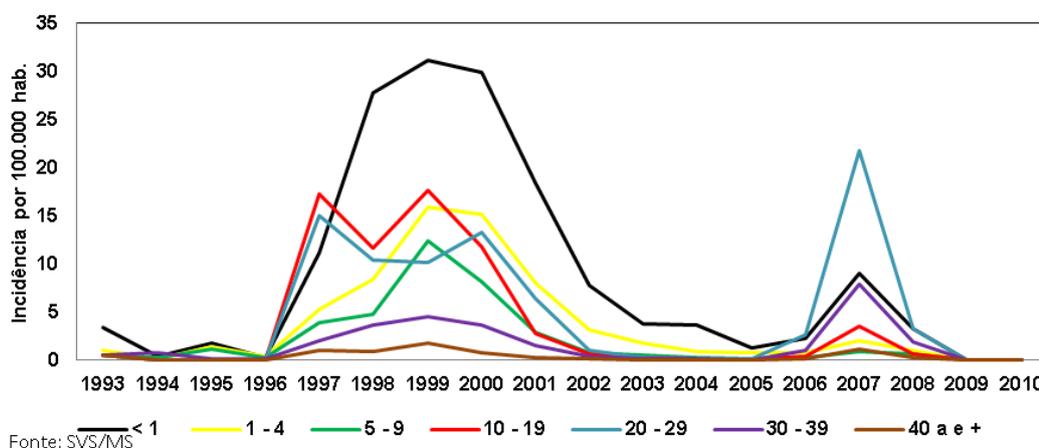
As justificativas para a realização da Campanha de Vacinação para as mulheres em idade fértil 2001 e 2002 foram baseadas na modificação do padrão epidemiológico da rubéola,

cujo deslocamento ocorreu da faixa etária de menores de 10 anos de idade para o grupo dos adultos jovens, com predominância nas MIF; e com essa vacinação prevenir a SRC, meta principal da campanha ^{18,28}.

A cobertura vacinal preconizada foi de 95% em todas as idades e localidades do país, porém a cobertura vacinal média ficou em torno de 93%, abaixo do preconizado. Nas figuras 4 e 5, é possível identificar o número e proporção de pessoas não vacinadas.

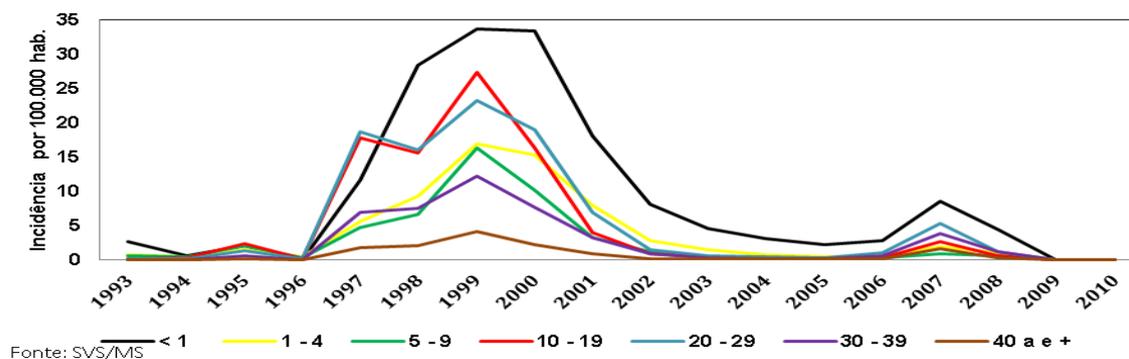
Os estados que não realizaram a Campanha nesses dois anos foram: o Paraná, que vacinou em 1998 devido a uma epidemia de rubéola que ocorria paralela à do sarampo na região metropolitana de Curitiba e na cidade de Foz do Iguaçu, onde também foram vacinados homens de 15-35 anos de idade²⁹; o Rio Grande do Norte, que vacinou em 2000 devido à epidemia de rubéola no estado; e o Distrito Federal, que implantou a vacina tríplice viral na rotina em 1993, junto com vacinação das crianças de 1 a 11 anos de idade (Gráfico 1).

Gráfico 2: Taxa de Incidência da Rubéola por faixa etária e sexo masculino, Brasil, 1993 a 2010



Devido à cobertura vacinal não homogênea entre os municípios durante a implantação da vacina para crianças e durante as campanhas de vacinação para as mulheres em idade fértil, houve redução da circulação viral no período de 2001 a 2005, quando a incidência de rubéola passou de 8,61 casos a cada 100.000 habitantes, em 2001, para 0,19 caso por 100.000 habitantes, em 2005³⁰. Houve também uma modificação do padrão epidemiológico da rubéola com o deslocamento da faixa etária do grupo < de 1 ano para o grupo de homens jovens de 20 a 29 anos de idade, conforme apresentado no gráfico 2.

Gráfico 3: Taxa de Incidência da Rubéola por faixa etária e sexo feminino, Brasil, 1993 - 2010



Em relação ao risco de adoecer para as mulheres houve a manutenção do grupo de < 1 ano de idade, 10 a 29 anos, para o grupo de 20 a 39 anos, provavelmente pela realização da campanha de vacinação para as MIF.

Em meados de 2005, um novo cenário da rubéola começou a ser desenhado no país. Ocorreu um surto no município de Passo Fundo (Rio Grande do Sul) com 26 casos confirmados pelo critério laboratorial e, desses, 23 casos do sexo masculino (88,5%), todas as pessoas de uma empresa frigorífica de exportação, que recebia regularmente empresários estrangeiros. A idade variou de 20 a 39 anos e o vírus identificado pela Fiocruz/RJ, foi o 1j que circulava na China^{30, 31,32}.

Um novo perfil da taxa de incidência da rubéola começa a delinear-se, caracterizado por atingir adultos jovens, do sexo masculino. Ressalte-se que esse grupo, até então, não havia sido alvo de estratégias de vacinação contra a doença, exceção feita às crianças na faixa de um a 11 anos de idade.

A partir de então, outros casos importados de rubéola foram notificados. Em São Paulo, foi confirmado um caso de rubéola importado do Peru, com identificação do vírus 1C. Logo depois, outro caso foi notificado, com identificação do vírus 1B, mas sem localização da origem. Esses dois casos não resultaram em disseminação desses vírus no país.

Além da inegável redução na incidência da rubéola, no período de 2001 a 2005, foi observada a modificação no ciclo da doença, verificando-se a predominância de casos na população masculina e a ocorrência: (i) de casos confirmados em todas as semanas epidemiológicas; (ii) de casos importados; e (iii) de surtos localizados em áreas fechadas. Todas essas questões apontavam para um fato: as iniciativas adotadas reduziram a circulação

do vírus da rubéola, mas fazia-se necessária a adoção de outras estratégias, tendo em vista a meta de eliminação da doença³¹.

Em 2006, no período da Copa do Mundo na Alemanha, ocorreu a importação de um caso de rubéola oriundo da Alemanha. Um homem de nacionalidade alemã chegou à cidade de São Paulo com suspeita de sarampo, mas o caso foi confirmado como rubéola pelo laboratório, sendo identificado o vírus 1E, que circulava naquele país e ainda não havia sido encontrado no Brasil.

A partir da SE 33 de 2006, teve início, no estado do Rio de Janeiro, um surto de rubéola que se disseminou para os estados de Minas Gerais e Ceará. Foram confirmados, então, 1.612 casos da doença, sendo 586 no Rio de Janeiro, com 75% em homens jovens; e 364 em Minas Gerais, tendo-se, à semelhança do que ocorreu no Rio de Janeiro, 69,5% dos casos na população masculina, mantendo-se este perfil em todos os estados onde ocorreram surtos de rubéola³¹.

Ainda em 2006, durante reunião do Grupo Técnico Assessor (TAG/OPAS), na Guatemala, foi solicitado aos representantes do Brasil um indicativo das estratégias para consolidar a meta de eliminação da rubéola e da SRC, tendo em conta que a circulação do vírus vinha se mantendo, pois a vacinação contra a rubéola para homens e mulheres não estava implantada no país. Na ocasião, foi orientado aos países que não vacinaram todos os suscetíveis que analisassem seus dados e identificassem a população masculina não vacinada, pois este grupo vinha sustentando a transmissão endêmica: “esses países seriam considerados exportadores do vírus da rubéola para os outros países das Américas e outros continentes” (TAG, 2006).

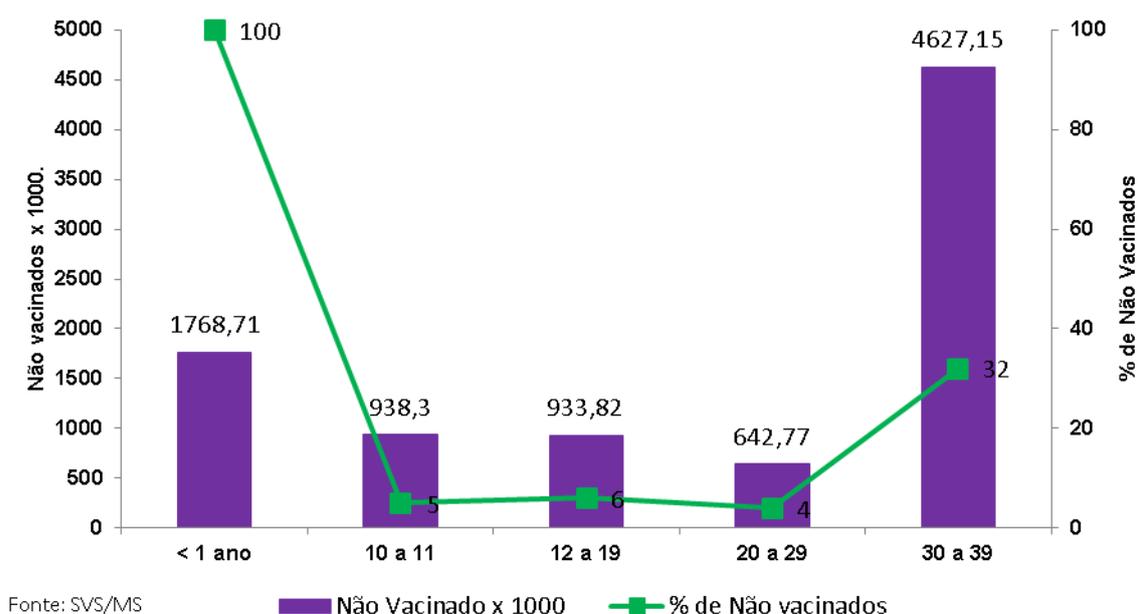
Foi nessa perspectiva, que o Ministério da Saúde realizou um estudo que se iniciou em 2006, estendendo-se até 2007, cujo objetivo foi identificar a oportunidade que teve determinada coorte de nascidos vivos de ter recebido, no período de 1992 a 2006, pelo menos uma dose da vacina contra a rubéola (dupla ou tríplice viral)³³. Para tanto, foram utilizados os dados relativos a doses aplicadas, registrados no SI-API, considerando as administradas desde o ano de implantação da vacina tríplice viral, nas campanhas de seguimento e nas campanhas de vacinação para MIF, por estado e sexo. A fonte dos dados de população referentes a 2006 foi o IBGE. No estudo, foram consideradas todas as oportunidades de vacinação, verificando-se que os homens nascidos antes de 1981 (maiores de 25 anos de idade em 2006) e as mulheres nascidas antes de 1963 (maiores de 42 anos de idade em 2006) não tiveram acesso à vacinação durante a fase de implantação da vacina (campanhas de implantação da vacina nos

estados). Os estados que tiveram baixas coberturas vacinais no momento da implantação da vacina (crianças e MIF) tiveram um maior número de não vacinados, principalmente na faixa etária de 12 a 19 anos de idade³³ (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 4: População masculina não vacinada por faixa etária, Brasil, 2007



Gráfico 5: População feminina não vacinada por faixa etária, Brasil, 2007



Estabeleceu-se assim a base para a definição dos grupos de idade a serem vacinados na campanha de vacinação de 2008: (i) homens e mulheres na faixa etária de 12 a 39 anos, nos estados do Maranhão, Minas Gerais, Mato Grosso, Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte; e

(ii) homens e mulheres com idade entre 20 e 39 anos, para os demais estados da Federação. A população a vacinar totalizou 70.149.205. O grupo de crianças menores de 1 ano de idade não recebe a vacina tríplice viral, conforme o calendário nacional de vacinação. O grupo de 12 a 19 anos de idade utilizou a vacina tríplice viral e o de 20 a 39 anos de idade, a dupla viral, conforme preconizado no calendário de vacinação do PNI^{30,33}.

A Campanha Nacional de Vacinação contra a Rubéola foi realizada entre agosto e dezembro de 2008, alcançando cobertura vacinal acima de 95%, em todos os grupos etários. Em função desse resultado, a expectativa era de que o último caso de rubéola remanescente dos surtos deveria ocorrer até o final de março de 2009 e de que o último caso de Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) ocorreria até dezembro de 2009¹⁵. Essa estimativa tomou por base a história natural da doença, na qual o período de transmissibilidade ocorre entre cinco a sete dias antes e depois do início do exantema e o período de incubação de 14 a 21 dias.

Acresce-se, ainda, que, como cerca de 50% dos casos apresentam-se na forma inaparente, seriam necessários 90 dias para considerar a localidade livre da circulação do vírus da rubéola. Já para a SRC e a Infecção Congênita pelo vírus da Rubéola (ICR), considerando que a criança elimina o vírus em até 18 meses depois do nascimento, seria necessário que a localidade de origem de cada criança com SRC e/ou ICR fosse acompanhada por dois anos, para assegurar que nenhum caso de rubéola viesse a ser confirmado.

Durante o período dos surtos, foram intensificadas as ações da vigilância epidemiológica e as vacinações de bloqueio com a administração, em média, de 86 doses da vacina tríplice viral para cada caso suspeito de rubéola. A doença se manteve e a transmissão do vírus foi observada durante todo o ano de 2007, com 8.753 casos confirmados, distribuídos em 21 estados, em todas as regiões^{31,32}.

Em 2008, foram confirmados 2.201 casos de rubéola no país e o genótipo identificado foi o 2B, que circulou durante todo o surto da doença, sendo considerado endêmico no país. Nesse período, em todos os estados onde ocorreram surtos, foi realizada a coleta de secreção nasofaríngea (SNF), urina ou sangue total, com vistas à identificação viral. Os vírus foram detectados em 86 casos, sendo 56 (65%) confirmados como rubéola pós-natal e 20 (35%) como SRC. Em 17 do total de casos de SRC, foi identificado o vírus com genótipo 2B, detectado em 13 estados, distribuídos em todas as regiões brasileiras³¹.

A análise realizada a partir da incidência da rubéola no país (nos anos 2007 e 2008) mostrou que o risco de adoecer foi maior para a população masculina durante os anos epidêmicos, como pode ser observado na tabela abaixo (Tabela 2). Dessa forma, pode-se

inferir que as estratégias implantadas anteriormente para a eliminação da SRC reduziram a circulação viral, mas não foram suficientes para evitar que casos de rubéola ocorressem em homens e mulheres.

Tabela 2: Taxa da Incidência da rubéola e Risco Relativo, por sexo, Brasil, 2007-2008.

Ano	Sexo	Nº casos	Incidência 100.000	Risco relativo
2007	Masculino	6.051	6.43	M/F =2.3
	Feminino	2.688	2.80	
2008	Masculino	893	0.87	M/F = 1.9
	Feminino	492	0.51	

Fonte: SVS/MS

Durante a campanha de vacinação de 2008 (Tabela 3, cobertura vacinal durante a Campanha Nacional de Eliminação da Rubéola), a circulação viral foi mantida com a notificação de 466 casos de rubéola, em 23 estados, envolvendo 154 municípios. Com relação ao gênero, do total de casos, 247 (53%) foram do sexo masculino e 219 (47%) do feminino. A faixa etária mais acometida coincidiu com a da campanha de vacinação (12 a 39 anos) e 330 (71%) dos casos foram confirmados como rubéola, pelo critério laboratorial. Os outros 136 casos foram confirmados pelo critério clínico epidemiológico. Em dezembro de 2008, foram registrados os últimos casos em dois estados: São Paulo e Pernambuco em pessoas não vacinadas e sem história de contato com outros casos de rubéola.

Tabela 3: Cobertura vacinal durante a Campanha Nacional de Eliminação da Rubéola, Brasil, 2008.

Estado	Cobertura		Grupo de idade
	Masculina	Feminina	
São Paulo	94,02	95,14	20 – 39 anos
Distrito Federal	95,31	92,47	20 – 39 anos
Espírito Santo	96,05	99,49	20 – 39 anos
Paraná	90,55	94,22	20 – 39 anos
Minas Gerais	96,53	102,62	12 – 39 anos
Rio Janeiro	94,70	99,31	12 – 39 anos
Santa Catarina	97,02	97,99	20 – 39 anos
Bahia	99,17	108,72	20 – 39 anos
Ceara	88,99	100,47	20 – 39 anos
Piauí	85,42	95,68	20 – 39 anos
Rio Grande Do Sul	88,81	97,38	20 – 39 anos
Mato Grosso	93,46	98,83	12 – 39 anos
Mato Grosso Do Sul	95,28	100,86	20 – 39 anos
Paraíba	89,40	98,81	20 – 39 anos
Rio Grande Do Norte	91,08	99,56	12 – 39 anos
Goiás	94,48	99,38	20 – 39 anos
Maranhão	94,70	102,52	12 – 39 anos
Sergipe	93,12	105,19	20 – 39 anos
Acre	96,20	111,14	20 – 39 anos
Alagoas	93,69	99,91	20 – 39 anos
Amapá	99,82	104,53	20 – 39 anos
Amazonas	89,19	104,93	20 – 39 anos
Para	93,76	98,71	20 – 39 anos
Pernambuco	92,09	99,80	20 – 39 anos
Rondonia	99,39	105,39	20 – 39 anos
Roraima	86,16	103,15	20 – 39 anos
Tocantins	96,23	100,56	20 – 39 anos

Fonte: SIPNI/CGPNI/SVS/MS

Em 2009, foram notificados no SINAN 10.998 casos suspeitos de doença exantemática e, destes, 92% eram suspeitos de rubéola. Nenhum caso foi confirmado no país. A partir de 2010, para consolidar a eliminação da rubéola e da SRC, foi criado um banco de dados, tendo em vista o acompanhamento mensal e o encerramento dos casos. Não foram identificados mais casos de rubéola e o último caso de SRC ocorreu em setembro do mesmo

ano, os casos foram reinvestigados e as mães dessas crianças adoeceram por rubéola ou residiam em áreas de surtos da doença. Após esse período não foram mais confirmados casos de rubéola^{31,32}.

1.4 Estudos de soroprevalência para a rubéola no mundo e no Brasil.

Estudos para identificar a proporção de soroprevalência para a rubéola estão consolidados no Boletim da Organização Mundial da Saúde de 1997, inicialmente apresentando resultados de 12 países onde foram correlacionadas as proporções de soroprevalência em mulheres em idade fértil e a incidência por 1000 nascidos vivos da SRC em cada país. Detectou-se uma variação importante de mulheres soropositivas para rubéola entre 8% em Oman, em 1993, até 68% em Trinidad and Tobago, entre 1982 – 1983 durante um surto da doença³³.

Relatam ainda que, durante a pesquisa, foram identificadas mais de 100 publicações sobre estudos de soroprevalência para a rubéola nos países em desenvolvimento, eles sintetizaram alguns estudos de países como Brasil, México, País de Gales, Inglaterra, Estados Unidos da América, Egito, Gâmbia, Togo, Malásia, Panamá, Republica Islâmica do Iran, Escócia, Polônia, Alemanha e China. Os resultados apontaram que Brasil e México tinham resultados semelhantes, com idade média de infecção de 6 a 8 anos de idade; Polônia e Escócia de 6 a 7 anos de idade, países que apresentaram uma estimativa um pouco menor do que a dos EUA, Inglaterra e País de Gales durante a era pré-vacinal (9 a 12 anos de idade).

Em relação aos estudos de soroprevalência em mulheres em idade fértil, os mesmos foram realizados entre 1965 e 1985, a maioria (64%), entre 1975 e 1985. A proporção de mulheres em idade fértil soronegativas variou entre menos que 10% em 13 países (29%), 10 a 24% em 20 países (44%) e mais de 25% em 12 países (27%). Esses estudos compararam a proporção de soroprevalência em crianças e mulheres em idade fértil, analisaram a carga da síndrome da rubéola congênita, indicaram a política de vacinação (implantação da vacinal universal), a importância da vigilância epidemiológica da rubéola e a necessidade de investigar os surtos de rubéola. Eles serviram de base para auxiliar outros estudos em outros países e no Brasil.

Os mesmos autores escreveram a segunda parte e publicaram no mesmo boletim as vantagens e desvantagens das estratégias de vacinação contra a rubéola para países em desenvolvimento, que foram utilizadas em diversos países, incluindo o Brasil, e tinham como objetivo apresentar o tempo entre a implantação da vacina contra a rubéola e a eliminação da SRC, de acordo com cada grupo etário selecionado³⁴. Segundo os autores, se a estratégia de

vacinação contra a rubéola implantada for vacinar todas as crianças, a eliminação da SRC ocorrerá, provavelmente, entre 30 a 40 anos após a vacinação; se a estratégia for vacinar todas as meninas na idade escolar, a eliminação ocorrerá entre 10 a 20 anos; e, se for vacinar as mulheres em idade fértil, a eliminação da SRC ocorrerá imediatamente, mas somente se a cobertura vacinal atingir 100%.

Os países que investiram no controle e eliminação da SRC usaram estratégias combinadas e realizaram também exames sorológicos para identificação dos anticorpos da rubéola durante o pré-natal; e para as mulheres suscetíveis a vacinação era realizada após o parto. As estratégias de melhor impacto para a eliminação da SRC, apontadas no texto, foram a vacinação seletiva para meninas em idade escolar combinada com a vacinação para mulheres após o parto e vacinação para meninas em idade escolar e mulheres em idade fértil.

A estratégia utilizada no Brasil (campanha de vacinação em massa para crianças de 1 a 11 anos de idade combinada com vacinação para crianças de 1 ano de idade na rotina) não era uma estratégia recomendada devido ao acúmulo de suscetíveis, ocasionando casos de SRC. A estratégia potencialmente indicada para a eliminação da SRC era a vacinação de crianças, de 1 – 14 anos de idade, campanhas de vacinação para mulheres em idade fértil e manutenção da vacinação na rotina para crianças. Essa estratégia foi utilizada em Cuba^{5,15}.

Em outro estudo publicado em 2008, os autores compararam a soropositividade para rubéola em 17 países (Austrália e 16 países da Região da Europa ligados à OMS). Foi realizada pesquisa de anticorpos IgG para rubéola das sorotecas desses países, no período entre 1996 e 2004. Os soros foram separados por grupos etários e distribuídos uniformemente entre homens e mulheres de cada país. Foi elaborado um estrato do nível de soroprevalência para a rubéola em três grupos³⁵:

Grupo I: Composto de cinco países onde a proporção de soronegatividade para crianças era < 5% para rubéola (suscetíveis). Nesse grupo a cobertura vacinal variou entre 90 a 93% e a taxa de incidência média da rubéola era de < 1 caso por 100.000 habitantes. Detectou-se que a proporção de soronegatividade para a rubéola diminuía com a idade, porém, nos países onde não se realizara a campanha de vacinação (Republica Tcheca e Austrália), a proporção de soronegatividade entre adultos jovens do sexo masculino ficou entre 11,6 a 16%. Para as MIF (30 a 39 anos de idade) a proporção de soronegativas ficou entre 7 e 10,6%, justificou-se, desse modo, a não implantação de um programa de vacinação contra a rubéola.

Grupo II: composto de sete países, a proporção de soronegatividade era de 5 a 10% em crianças. A cobertura vacinal variou entre 74 a 90% e, dessa forma, a taxa de incidência também foi heterogênea. Países com mais alto nível de soronegatividade estavam associados aos que aplicavam uma dose da vacina tríplice viral. Países como Israel e Letônia apresentaram diferentes proporções de soronegatividade entre homens e mulheres. Na faixa etária de 10 a 19 anos os homens apresentaram cinco vezes mais a proporção de soronegatividade do que as mulheres.

Grupo III: composto de quatro países e com a proporção de soronegatividade de > 10%. A cobertura vacinal era, em média, de 90%, a taxa de incidência entre 2 a 86.8 por 100.000 habitantes e a proporção de soronegatividade variou em todas as faixas etárias e sexo.

Esses resultados são compatíveis com a rubéola, pois não existe meta específica por idade de susceptibilidade para eliminação da doença, como ocorreu para o sarampo. No presente estudo, foi utilizado o percentual de crianças soronegativas (suscetíveis) para categorizar a susceptibilidade em um país³⁵.

Uma das metas estabelecida pela Organização Mundial da Saúde para 2010 foi a prevenção da infecção da rubéola como forma de reduzir a incidência da síndrome da rubéola congênita a menos de um caso por 100 000 nascidos-vivos por ano e para a rubéola, reduzir a um caso por 100 000 habitantes.

Considerando a meta da Organização Mundial da Saúde de eliminar a rubéola e SRC no mundo, foi realizado um estudo de simulação do nível de eliminação de sarampo e rubéola segundo estratificação social, nível de imunidade e taxa de incidência das doenças dos países da América Latina e Caribe. Esse estudo não realizou inquérito sorológico, mas utilizou um modelo matemático tipo “suscetível, infectado e recuperado”, segundo diferentes estratos de imunidade. Foram analisados dois períodos 1980 e 2005 para sarampo e 1998 e 2005 para a rubéola³⁶. Os resultados desse estudo apontaram para observações importantes que podem ser comparadas com os resultados dessa dissertação como, por exemplo, os níveis de eliminação são diferentes para as duas doenças, porém, que há uma relação inversa entre a magnitude e o estrato de imunização e que mesmo nos Estados Unidos, que já documentaram a interrupção da eliminação da rubéola desde 2004, surtos da doença ocorreram em locais fechados, entre profissionais de saúde, militares, escolas, presídios a partir de casos importados de outros países onde a doença é endêmica³⁶.

O êxito da eliminação da rubéola, ainda referida pelos autores acima, só ocorrerá quando o estrato de imunidade for alto, entre 85 a 90% ³⁶.

No Brasil, os estudos sobre a prevalência da rubéola ocorreram de forma irregular e buscavam identificar grupos suscetíveis para indicar a vacina contra a rubéola (Quadro 1). Estudos como o de Souza e Moraes, em 1994³⁷, orientaram a introdução da vacina no estado de São Paulo. Massad *et al*, em 1995³⁸, também analisaram a eficácia da implantação da vacina no mesmo estado e verificaram que as diferentes estratégias de vacinação adotadas foram efetivas para reduzir o número de casos de rubéola e SRC em São Paulo. Vários estudos de soroprevalência foram publicados após a implantação da vacina que, de uma maneira geral, puderam identificar a mudança do padrão sorológico da população exposta à vacinação. As análises dos surtos de rubéola associadas aos estudos de prevalência mostraram o deslocamento das faixas etárias, demonstrando que as estratégias utilizadas precisavam ser revistas para a meta de eliminação da rubéola e SRC.

Os estudos publicados antes do ano 2000 identificaram grupos de pessoas suscetíveis entre adultos e crianças com o objetivo de identificar a melhor idade para a implantação da vacina contra a rubéola. Um exemplo importante foi o ocorrido, em 1992, no estado de São Paulo, que implantou uma estratégia de vacinação baseada nos estudos de soroprevalência para rubéola realizados por Massad *et al*³⁸.

Durante a campanha de vacinação em 1992, as crianças de 9 a 11 meses receberam uma dose da vacina monovalente contra o sarampo, as crianças entre 12 meses a 10 anos de idade, a vacina tríplice viral e o grupo de crianças entre 11 a 14 anos de idade a vacina monovalente contra o sarampo, conforme calendário nacional de vacinação.

As análises apresentadas após quatro campanhas de vacinação indicaram uma redução dos níveis endêmicos da rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita. A taxa de incidência da rubéola passou de 40 casos por 100.000 para 4,5 casos por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos, esse resultado foi alcançado 11 anos após a implantação da vacina.

Em relação às mulheres em idade fértil, os estudos foram realizados para verificar o nível de suscetibilidade desse grupo e, ao mesmo tempo, demonstrar a segurança da vacina. As gestantes vacinadas inadvertidamente contra a rubéola durante as campanhas de 2001 e 2002 foram acompanhadas e até o momento nenhum caso de SRC foi associado ao uso da vacina durante a gestação^{45,46,47}.

Baseado nas situações apresentadas sobre as estratégias de implantação da vacina, nos surtos da doença e nos estudos de soroprevalência para a rubéola, este estudo tem como

objetivo avaliar o impacto da vacinação contra a rubéola e as estimativas da proporção de susceptibilidade da doença na população brasileira entre 1999 – 2010.

2 Justificativa

A implantação da vacina contra a rubéola, como estratégia do controle da rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), ocorreu de forma gradual e diferenciada para faixas etárias, sexo, ano de implantação e alcance da meta estipulada para cada estratégia de intervenção. Após 19 anos desde a implantação da vacina, que iniciou no estado de São Paulo, é possível avaliar o impacto e os benefícios que a implantação das estratégias de prevenção e controle trouxe ao país.

Durante a implantação da estratégia de vacinação contra a rubéola, iniciada com o objetivo de controle da rubéola e SRC, foram também implantadas as ações de vigilância epidemiológica e laboratorial integradas à vigilância epidemiológica do sarampo, que, à época, já sinalizava para a erradicação da circulação do vírus selvagem no país.

Apesar das ações de vigilância integradas sarampo e rubéola, mesmo vacinando crianças de 1 a 11 anos de idade, pode-se observar que isso não foi suficiente para evitar surtos de rubéola no ano 2000.

Ao considerar que durante os surtos houve uma alteração da faixa etária da doença, novas estratégias foram implantadas como a vacinação para as mulheres em idade fértil, com o intuito de acelerar o processo de eliminação da SRC. Durante esse período, havia dúvidas sobre a necessidade de se investir na eliminação da rubéola, principalmente porque, após a vacinação das mulheres em idade fértil, houve um período de silêncio quando poucos casos foram confirmados, tanto de rubéola como de SRC. Esgotaram os suscetíveis? Os não vacinados (homens) adoeceram durante os surtos? O grupo de suscetíveis estava esgotado para evitar novos surtos? Estudos sobre soroprevalência no país eram escassos e a maioria ocorreu antes da implantação da vacina ou para gestantes e MIF.

Durante as campanhas de vacinação contra a rubéola para as mulheres em idade fértil (2001 e 2002), vários estudos foram realizados para estimar a incidência da infecção congênita com a vacina contra a rubéola entre os nascidos vivos de mulheres suscetíveis, determinar o risco da SRC bem como avaliar a proporção de suscetibilidade das mulheres durante a gestação^{47,46,47}. Mas esses estudos eram focalizados em gestantes e não na população em geral. Porém, devido à ocorrência de novos surtos de rubéola após 2006, com o país assumindo o compromisso de eliminar a rubéola e a SRC⁵⁷, foi necessário decidir a realização, ou não, de novas campanhas, se para ambos os sexos e qual a faixa etária a ser

vacinada. Dessa forma, nova campanha de vacinação foi indicada, agora para ambos os sexos e na faixa etária de 20 a 39 anos para todos os estados; e para 12 a 39 anos para cinco estados.

O processo de implantação das estratégias de controle e eliminação da rubéola e SRC no período de 1999 a 2010, conduzido pelo Ministério da Saúde, está descrito em vários documentos e informes técnicos, mas não foi realizada uma análise aprofundada. Este estudo busca apresentar essa trajetória, com as estratégias implantadas, voltado para as análises das incidências, estudos de soroprevalência de anticorpos IgG, coorte de não vacinados para a rubéola e as coberturas vacinais, representando o esforço realizado pelo país para a eliminação da rubéola e a SRC. Esta análise poderá contribuir para ajustes na estratégia de controle brasileira nesta fase de eliminação, e para outros países que possam usá-la como uma das fontes, identificando os pontos fortes e fracos para mais rapidamente atingir a meta de eliminar a rubéola e SRC em todos os países.

3 Objetivo Geral

Avaliar o impacto da vacinação contra a rubéola na população brasileira entre 1999 - 2010.

3 Objetivos Específicos

1. Estimar a prevalência de susceptibilidade para rubéola por faixa etária antes e após a introdução da vacina contra rubéola nos programas de vacinação na rede pública de serviços de atenção básica, baseada nos estudos de soroprevalência de anticorpos tipo IgG da rubéola.
2. Estimar a proporção da população brasileira vacinada contra rubéola, baseado nas estratégias de vacinação e as coberturas vacinais alcançadas por ano de nascimento, sexo e região;
3. Estimar a taxa de incidência da rubéola no mesmo período;

5 Metodologia

5.1 Delineamentos do estudo

Foi realizado um estudo utilizando dados agregados da taxa de incidência da rubéola no período 1993 a 2008; revisão da literatura sobre publicações da proporção de suscetíveis à rubéola e a identificação dos grupos não vacinados, todos os dados distribuídos por faixa etária e sexo. Foram analisadas, também, as estratégias de implantação da vacina tríplice viral para crianças de 1 a 11 anos de idade e para mulheres em idade fértil no Brasil.

1. A revisão da literatura sobre estudos de soroprevalência de rubéola publicados no país utilizou os descritores: rubéola, soroprevalência, Brasil, nas bases de dados: <www.bireme.br>; <www.scielo.br>, <http://www.centrocochranedobrasil.org.br/>, <www.bvs.br e www.google.com.br> (Google Scholar). Foram identificados 187 artigos, que apresentavam a palavra rubéola, porém, para a combinação estudos de soroprevalência de anticorpos IgG para a rubéola no Brasil, foram selecionados 21 artigos (Quadro 1). A busca limitou-se a artigos escritos em português e inglês com a distribuição dos resultados de soroprevalência por faixa etária ou idade e sexo, através de números absolutos e frequência relativa, realizado no território brasileiro⁵⁸.
2. Para a identificação dos 21 artigos selecionados foram seguidos os seguintes passos: (i) definição dos artigos com informações sobre soroprevalência de anticorpos IgG da rubéola antes e após a introdução da vacina contra a doença; (ii) realizado a pesquisa em todas as fontes confiáveis, abordando a questão formulada acima; (iii) a partir dos critérios de inclusão e exclusão abordados pela autora, foram selecionados os estudos e avaliados os resultados apresentados, buscando as informações pertinentes a soroprevalência da rubéola no Brasil; (iv) realizado a coleta dos dados de cada estudo e apresentado em um quadro com as informações sobre ano do estudo, estado de residência, faixa etária, sexo e autor; (v) os resultados foram apresentados em porcentagem; (vi) A interpretação dos resultados encontrados foram comparados com a taxa de incidência e proporção de não vacinados, antes e após a implantação da vacina contra a rubéola por sexo e faixa etária.
3. Nos artigos encontrados, foi identificado um padrão de soroprevalência por faixa etária antes da introdução completa da vacina tríplice viral para crianças de 1 a 11

anos de idade (2000) e após a campanha nacional de vacinação contra a rubéola para adolescentes e adultos em 2008.

4. O desenho do estudo foi do tipo misto em que consta a combinação dos estudos exploratórios dos dados e de séries temporais. Foi analisada a incidência da rubéola por sexo e faixa etária durante todo o período do estudo e na junção dos anos epidêmicos (1999-2000 e 2007-2008). O cálculo das taxas de incidência para esses dois anos foi realizado após o somatório do número de casos confirmados de rubéola por faixa etária de 1999 e 2000, dividido por dois, dividido pela população correspondente à faixa etária, vezes 100 mil habitantes, sempre separados por sexo masculino e feminino. Para o biênio 2007-2008, o mesmo cálculo foi realizado. A população utilizada no denominador para os anos 1999/2000 foi de 2000 (população do censo) e de 2007/2008 foi a estimativa do IBGE para 2008.
5. Foi utilizado também o estudo de coorte³² cujos resultados identificaram as oportunidades de vacinação contra a rubéola na população brasileira, por grupos etários e sexo em cada um das unidades federadas do Brasil. A análise subsidiou os grupos populacionais que foram alvos da campanha de vacinação para eliminação da rubéola e SRC no Brasil e foi utilizado para comparar com as taxas de incidência por sexo e faixa etária antes da implantação da vacina contra rubéola para crianças de 1 – 11 anos de idade, em 2007 (ano epidêmico) e em 2010 após a eliminação da transmissão do vírus da rubéola.

Para a realização do estudo Ecológico, foram utilizados dados de casos confirmados de rubéola por sexo e faixa etária do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde. Considerou-se caso suspeito de rubéola todo paciente que apresente febre e exantema máculo-papular, acompanhado de linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, independente da idade e situação vacinal; ou todo indivíduo suspeito com história de viagem ao exterior nos últimos 30 dias ou de contato, no mesmo período, com alguém que viajou ao exterior. Caso confirmado de rubéola, todos os casos notificados no Sinan, com confirmação laboratorial, vínculo epidemiológico e clínico no período estudado.

As taxas de incidência foram calculadas por faixa etária e sexo no período de 1992 a 2008, último ano de casos confirmados da doença. Os dados das coberturas vacinais com a vacina tríplice e dupla viral foram extraídos do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização (SI-API), através das doses aplicadas por idade e foram calculados

desde a implantação da vacina para crianças de 01 ano de idade, das campanhas de vacinação para mulheres em idade fértil em 2001 e 2002 e da campanha nacional para a eliminação da rubéola e consolidação do sarampo em 2008.

A taxa de Incidência da rubéola foi correlacionada com o padrão de soroprevalência antes da implantação da vacina (2000) para ambos os sexos, e, em 2007-2008, durante o surto de rubéola no país, separados por sexo, conforme apresentado abaixo.

O estudo realizou a análise dos dados globais de soroprevalência e correlação entre as mudanças nos níveis médios da soroprevalência e da incidência da rubéola nos grupos populacionais estudados. Dessa forma, a variável dependente foi a taxa de incidência da rubéola e a variável independente foi o padrão de imunidade por faixa etária. A análise foi estratificada para as covariáveis sexo e faixa etária.

5.2 Áreas do estudo

O estudo abrangeu todos os estados do Brasil.

5.2.1 Fontes de dados

Morbidade

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) com dados referentes a casos confirmados de rubéola (pelo critério laboratorial, vínculo epidemiológico e clínico) para o cálculo da taxa de incidência global, por faixa etária e sexo. A população para o cálculo da incidência foi obtida através do site do DATASUS (<<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>>).

Cobertura vacinal

Sistema de Informação da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (SI-API) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde. Foi extraído do sistema o número de doses aplicadas da vacina tríplice viral para a idade de 1 ano, após a implantação da vacina, por estado e o total do país. Para o denominador, foi utilizado a população para crianças de 1 ano de idade, através do sistema de nascidos vivos (SINASC) do Ministério da Saúde.

Dados populacionais

Estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Censo 2000), disponibilizado pelo DATASUS do Ministério da Saúde e dos outros anos da projeção do censo de 2000 realizado pelo próprio instituto. Os dados populacionais foram estratificados por faixa etária e sexo. A população < de 1 ano e 1 ano de idade do SINASC.

As informações sobre as estratégias utilizadas na introdução da vacinação contra a rubéola e sobre a implantação da vigilância epidemiológica no país foram extraídas das portarias, notas técnicas, manuais técnicos da Vigilância Epidemiológica e do Programa Nacional de Imunizações da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS, no período de 1993 a 2010.

5.2.2 Variáveis utilizadas

Demográficas

Faixa etária (< 1 ano, 1 a 9 anos; 10 a 19 anos; 20 a 29 anos, 30 a 39 anos de idade e >40 anos de idade);

Sexo: Masculino e feminino.

Distribuição Geográfica: zona de residência (urbana, rural, região metropolitana e interior).

Distribuição Temporal: distribuição de números de casos de rubéola e taxas de incidência da rubéola (por 100 mil habitantes, de acordo com a faixa etária), por ano, no período selecionado para o estudo.

Estimativa da prevalência da suscetibilidade da rubéola antes da implantação da vacina por grupo de idade. Foi considerado que homens e mulheres tiveram a mesma proporção de suscetibilidade à rubéola antes da implantação da vacina no país, pois a mesma ocorreu para idade de 1 a 11 anos, a partir de 1992.

5.3 Análises dos Dados

A) Em relação à identificação da proporção de soropositividade para rubéola dos artigos revisados, foram classificados dois períodos, um período antes do ano 2000 em que foram considerados os valores médios da proporção de positividade encontrados para ambos os sexos; e para o ano de 2007, a proporção de soropositividade para o sexo feminino foi

extraída dos estudos de gestantes vacinadas inadvertidamente. Para o sexo masculino, não foram identificados estudos indicando a proporção de soroprevalência da rubéola, dessa forma considerou-se a proporção de não vacinados³². Os pressupostos da análise de dados foram de correlacionar as taxas da incidência da rubéola por faixa etária e sexo, os resultados dos estudos da proporção de soroprevalência da rubéola e os resultados encontrados nas oportunidades de vacinação contra a rubéola no país. Assim definiu-se que:

- A população masculina não foi alvo de vacinação específica, semelhante às mulheres em idade fértil;
- No estudo do município de Guaratinguetá (SP)⁴³, 2000, e de Natal (RN)⁵², 2000 (Quadro 2), a soropositividade para a rubéola na população em geral (homens e mulheres nas faixas etárias de 20 a 29 e 30 a 39 anos de idade) foi de 85 e 90% respectivamente.

Para a análise da regressão linear desse grupo, no ano 2007, a proporção de suscetíveis foi de 18% (100-82) e para o grupo de 30 a 39 anos 10% (100-90).

Para o ano de 2010, também não foi possível diferenciar a proporção de soroprevalência entre homens e mulheres, pois não foi identificado nenhum estudo sobre soroprevalência de anticorpos IgG para rubéola, analisado por sexo, exceto para gestantes vacinadas inadvertidamente (GVI) durante a campanha nacional de vacinação de 2008 quando, entre 8.121 gestantes, 94,5% estavam imunes a rubéola. Complementando, devido à campanha nacional de vacinação contra a rubéola, ambos tiveram a mesma oportunidade de receber a vacina e, dessa forma, foi considerado o mesmo padrão de soropositividade. Devido à eliminação da circulação do vírus após 2009, a taxa de incidência da rubéola foi igual a zero.

B) As taxas de incidência para a rubéola para realizar a análise dos dados foi elaborada a partir da notificação dos casos de rubéola no Sinan, segundo a sua classificação final no período de 1993 a 2008, uma vez que em 2009 e 2010 não foram confirmados casos da doença no país. Foram calculadas as taxas de incidência e cobertura vacinal por sexo e faixa etária. A cobertura vacinal foi calculada a partir do ano de implantação da vacina tríplice/dupla viral para crianças de 1 ano de idade, para mulheres em idade fértil durante as campanhas de vacinação e para homens e mulheres em 2008, ano da campanha nacional de eliminação da rubéola e SRC.

C) Logo após, foi realizada a regressão linear simples entre a taxa de incidência da rubéola com a proporção de suscetibilidade para a rubéola após a implantação da vacina tríplice viral e nos anos da ocorrência dos surtos da doença (ano epidêmico de 2007).

As análises foram realizadas no *R version 2.15.1 (2012-06-22), 64-bit*.

A variável resposta (y) foi representada pela taxa de incidência da rubéola e a variável explicativa (x) pela proporção de suscetibilidade para a rubéola. Os dados foram inicialmente apresentados no Box- Plot para verificar graficamente se houve ou não simetria entre as variáveis e identificar os valores discrepantes ou outliers.

Após, os resultados foram aplicados no gráfico de dispersão.

Coefficiente de determinação (R^2) - é o quadrado do coeficiente de correlação que informou que fração da variabilidade de uma característica é explicada estatisticamente por outra variável (quanto à taxa da incidência por faixa etária, foi explicada pela proporção de suscetibilidade para a rubéola na população em estudo).

5.4 Aspectos éticos

Trata-se de dados secundários disponíveis no Sinan, em nível nacional. Os casos confirmados de rubéola foram agregados por faixa etária e sexo e sem a identificação de dados pessoais. A liberação dos dados foi autorizada pela Unidade Técnica das Doenças Respiratórias e Imunopreveníveis (URI) da SVS/MS. Os resultados alcançados nesse projeto poderão ser utilizados para o planejamento e a orientação das medidas de prevenção e controle da rubéola no país e nos países que buscam eliminar a rubéola e a SRC. O projeto foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca e aprovado com o CAAE 04306512.0.0000.5240.

6 Resultados

As ações de controle da rubéola iniciaram-se em 1992 junto com a implantação do Plano de Eliminação do Sarampo. Mesmo assim, somente a partir de 1996 é que a rubéola e a síndrome da rubéola congênita foram incluídas na lista de doenças de notificação compulsória. O primeiro passo foi a implantação da vacina contra a rubéola de forma gradual e para crianças de 1 a 11 anos de idade, faixa etária definida com base nos estudos de soroprevalência e com base em modelos matemáticos realizados especialmente em São Paulo.

A implantação da vacina contra a rubéola ocorreu entre os anos de 1992 e 2000 em todos os estados e 18 (66,6%) estados alcançaram a cobertura vacinal de 95%, estipulada pelo Ministério da Saúde.

A cada implantação da vacina nos estados, ocorria implementação nos serviços de saúde como vacinação de rotina para crianças de 15 meses de idade, o que permaneceu até o ano de 2003, quando passou a ser aplicada aos 12 meses e aos 4 anos de idade, como segunda dose.

Entre 2001 e 2002, nove anos após a implantação da vacina contra a rubéola, as mulheres em idade fértil foram vacinadas, com o objetivo de acelerar a eliminação da síndrome da rubéola congênita. Estados como Paraná e Rio Grande do Norte realizaram em períodos anteriores, 1998 e 2000 respectivamente; e o Distrito Federal iniciou a vacinação para as mulheres em idade fértil em 1993, junto com a vacinação para as crianças. Para essa estratégia de vacinação apenas 13 (48,15%) estados atingiram a meta preconizada de 95% da população alvo.

Mesmo com uma cobertura vacinal global heterogênea durante a implantação da vacina contra a rubéola, houve uma redução da circulação viral, conforme demonstrado nos gráficos da figura 2 e 3, porém insuficiente para eliminação da circulação viral. Dessa forma, novos surtos da doença ocorreram no país, forçando uma mudança de estratégias para eliminar a doença. Um estudo foi realizado para identificar qual a melhor estratégia a ser utilizada frente aos surtos da doença que iniciaram em 2006, atingindo com maior frequência os homens entre 20 e 39 anos de idade. As mulheres em idade fértil também adoeceram principalmente o grupo etário de 20 a 39 anos, não vacinado durante as campanhas anteriores. Assim, o estudo buscou identificar o grupo que não teve a oportunidade de receber a vacina e uma nova campanha de vacinação foi realizada em 2008 com o objetivo de eliminar a transmissão autóctone do vírus da rubéola. A Tabela 3 (cobertura vacinal durante a Campanha

Nacional de Eliminação da Rubéola) representa a real situação da cobertura vacinal alcançada durante a campanha nacional.

Em relação aos estudos de soroprevalência da rubéola (Quadro 1), identificou - se diferentes características detectadas na proporção de soroprevalência entre pessoas do sexo masculino e feminino que podem ser respondidas pela vacinação para as mulheres em idade fértil entre os anos 1998 (Paraná), 2000 (Rio Grande do Norte), 2000 e 2001 nos demais estados brasileiros.

Quadro1: Resumo dos Estudos Soroprevalência da Rubéola grupo etário e sexo no Brasil, 1987-2010.								
Ano	UF	1-5	6-9	10-19	20-29	30-39	Sexo	Referências
1987	SP	33%	63%	79%	90%	96%	F/M	37
1995	SP	96,4%	98%				F/M	38
1995	SP	90%	95%	83%			F/M	38
1991	SP	14%	52%	81%	95%	100	F/M	39
1995	BA			73%	78%	85%	F/M	40
1997	PR			83%	90%	89%	F/M	41
1998	CE	59%	47%	56%	80%	80%	F/M	42
2000	SP			93%	82%	91%	F/M	43
2000	SP	90%	80%	80%	70%		F/M	44
2002	RJ			80%	84%	82%	F	45
2002	SP			62%	62%		F	46
2002	BR					88%*	F	47
2002	BA				88%	88%	F	48
2003	RJ				92%	89%	F	49
2003	DF			96%	85%	94%	F	50
2003	MS			86%	87%	87%	F	51
2004	RN				75%	75%	F	52
2007	SE				72%	72%	F	53
2004	RS				95%	95%	F	54
2009	PA							
	Pré V	-	20,7%	11,3%	13,1%	8,0%	M	55
			7,2%	15,4%	41,8%	17,1%	F	
	Pós V	-	42,3%	9,6%	7,6%	6,6%	F	
			12,3%	21,2%	40,3%	13,9%	F	
2010	BRA			94%	94%	95%	F	56

A Tabela 4, abaixo, apresenta as estimativas de soroprevalência para os anos de 2000, 2007 e 2010, períodos que antecederam a implantação da vacina (2000), ano do último surto

de rubéola (2007) e após a campanha nacional de vacinação contra a rubéola para adolescentes e adultos de ambos os sexos.

Tabela 4: Proporção de soroprevalência estimada para a rubéola nos anos de 2000, 2007 e 2010 por sexo e faixa etária, segundo estudos publicados sobre a soroprevalência para a rubéola e o estudo sobre a coorte não vacinada contra a doença no Brasil.

Faixa etária/sexo	Soroprevalência (%) antes do ano 2000	Soroprevalência em 2007*		Soroprevalência em 2010**	
		Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
1 a 9	52,0	94,5	94,5	94,5	94,5
10 a 19	55,0	95,0	94,0	94,5	94,5
20 a 29	82,0	94,5	85,0	94,5	94,5
30 a 39	90,0	94,5	90,0	94,5	94,5

Tabela 5: Taxa de incidência e proporção suscetíveis* para a rubéola nos anos de 2000, 2007 por sexo e faixa etária, Brasil.

Faixa Etária e Sexo	2000		2007 – Masculino		2007 – Feminino	
	Taxa de incidência	% de suscetíveis	Taxa de incidência	% de suscetíveis	Taxa de incidência	% de suscetíveis
1 a 9	12,0	48,0	3,0	5,5	2,0	5,5
10 a 19	11,0	45,0	3,5	6,0	3,0	5,0
20 a 29	11,0	18,0	22,0	15,0	5,5	5,5
30 a 39	4,0	10,0	8,0	10,0	4,0	5,0

*foi considerado como “suscetível” a partir da avaliação dos estudos publicados e estudo de Coorte³², Brasil. As taxas de incidência foram apresentadas e analisadas no histórico da eliminação da rubéola no Brasil.

Na Tabela 5, quando se apresentou a taxa de incidência e a proporção de suscetibilidade da rubéola, foi possível verificar o quanto as duas variáveis estão interligadas e são modificadas a cada alteração de cada uma delas.

As tabelas 4 e 5 demonstram as diferenças encontradas devido às estratégias de vacinação implantadas no país, tanto no que diz respeito a faixa etária como a sexo.

Coberturas vacinais heterogêneas ocorridas durante a implantação da vacina e estratégias diferenciadas de vacinação para homens e mulheres ocasionaram os surtos de rubéola entre 2006 e 2007, o que pode ser claramente observado em 2010, quando a proporção de soroprevalência chegou a 94,5% em ambos os sexos e faixas etárias e a partir de então não houve mais caso da doença no país, demonstrando que a estratégia de vacinar homens e mulheres foi a estratégia eficaz para eliminar a circulação do vírus.

6.1 Associações entre a proporção de suscetíveis e taxa de incidência da rubéola

Para o período do estudo do ano de 2007, os dados foram desagregados para o sexo masculino e feminino, uma vez que tiveram oportunidades diferentes de receber a vacina ou de adoecer por rubéola. Dessa forma, as taxas de incidência foram calculadas em separado bem como a proporção de suscetibilidade. Para realizar a regressão, foi necessário agrupar em um mesmo banco de dados devido ao pequeno tamanho da amostra.

Ao realizar as análises, observou-se que foram detectados valores discrepantes para a proporção de suscetibilidade e para a taxa de incidência. Para alterar essa situação, foram realizadas as transformações logarítmicas para as duas variáveis.

Mesmo realizando a transformação logarítmica o log da taxa de incidência apresentou alteração, porém o mesmo não ocorreu para a proporção de suscetibilidade, ou seja, não houve a simetria esperada, tal qual ocorreu para a taxa de incidência, provavelmente porque essa variável foi uma estimativa de artigos publicados em diferentes períodos das estratégias de vacinação contra a rubéola.

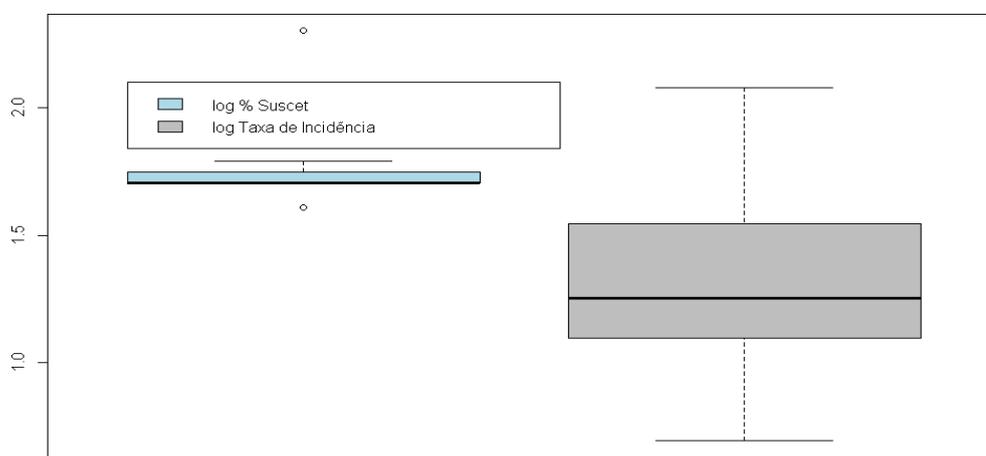


Figura 1: Box-Plot do log da proporção de suscetibilidade (S) e log da taxa de incidência (I) rubéola, Brasil, 2007.

Para avaliar a normalidade das duas variáveis foi utilizado o Teste de Shapiro e os resultados estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 6: Teste de Normalidade realizado entre o Log da proporção de suscetibilidade e Log taxa de incidência da rubéola, Brasil.

Variável	<i>W</i>	<i>P</i>
Log(S)	0.6474	<0.001
Log(I)	0.9673	0.8786

De acordo com os resultados apresentados na tabela 6, não podemos rejeitar a hipótese de normalidade no log da variável da taxa de incidência (p valor = 0.8786). Para a variável log de proporção de suscetibilidade, a hipótese de normalidade dos dados foi rejeitada: (p valor= 0.001).

O histograma foi elaborado para verificar que a transformação logarítmica corrigiu parte da assimetria das variáveis.

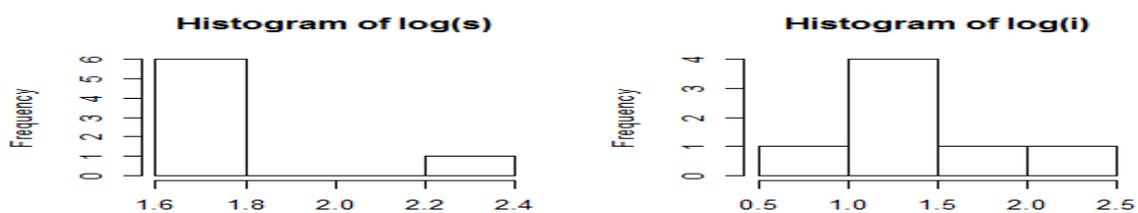


Figura 2: Histograma do log da proporção de suscetibilidade (S) e do log taxa da incidência (I) da rubéola, Brasil, 2007.

Foi realizada a regressão linear e observou-se que ela foi positiva entre o log da proporção de suscetibilidade e o log da taxa de incidência, cujo coeficiente de correlação de Pearson R ficou em 0,7349.

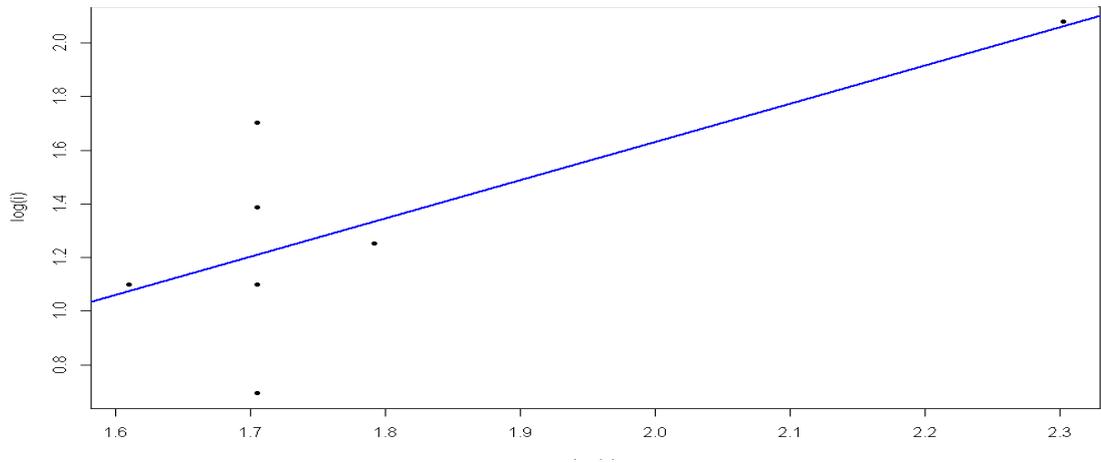


Figura 3: Diagrama de correlação com a reta de regressão entre log da proporção de suscetibilidade (S) e do log taxa da incidência (I) da rubéola, Brasil, 2007.

Além disso, a equação de regressão linear permite prever os valores do log da taxa de incidência através do log da proporção de suscetibilidade.

No modelo usado, o coeficiente de inclinação da reta passa a ser chamado de elasticidade, ou seja, uma variação de 1% na suscetibilidade provoca a variação de 1,43% na taxa de incidência.

A suscetibilidade explica 44,81% da taxa de incidência ($R^2 = 0.4481$).

Um fator identificado ao realizar a regressão linear é que a reta de regressão foi fortemente influenciada por uma observação isolada contida na variável proporção de suscetibilidade, que enfraqueceu a regressão linear, demonstrando que novas análises precisam ser feitas, provavelmente com dados desagregados.

Mesmo assim, pode-se inferir que existe associação positiva entre a taxa de incidência e a proporção de suscetibilidade da rubéola na população, rejeitando a hipótese nula do estudo.

7. Discussão

A rubéola só foi reconhecida como problema de saúde pública a partir de década de 1940, no mundo. No Brasil, após a integração da vigilância epidemiológica do sarampo (1992) com a implantação do Plano de Eliminação do sarampo. A implantação gradual da vacina para crianças de 1 a 11 anos de idade, a vacinação das mulheres em idade fértil e a vacinação universal para homens e mulheres em 2008, em conjunto com a integração da vigilância epidemiológica do sarampo, durante todos esses anos, indicaram a eliminação da transmissão do vírus da rubéola no país.

No Brasil, não há dados referentes à situação epidemiológica da rubéola antes de 1993, segundo o Ministério da Saúde, mas esse período foi considerado como a era pré-vacinal (até o ano 2000), cuja idade média da infecção ficou entre 6 e 8 anos de idade, de acordo com estudos publicados no Brasil. A idade média para a infecção da doença identificada no país foi semelhante à detectada no México³³. Países como a Polônia e a Escócia apresentavam uma idade média para a infecção da doença entre 6 e 7 anos de idade e nos Estados Unidos, Inglaterra e País de Gales a idade média variou entre 9 a 12 anos de idade.

Para as mulheres em idade fértil, entre 1965 – 1985, a proporção de soroprevalência variou entre 10 a 27%³³. No Brasil, os estudos sobre soroprevalência para a rubéola, publicados a partir de 1987, indicavam proporções semelhantes para ambos os sexos. Estudos específicos para as mulheres em idade fértil foram realizados durante as campanhas de vacinação ocorridas a partir do ano 2000.

Entre os anos 1996 – 2004, dezessete países participaram de um estudo³⁵ onde foi avaliada a proporção de suscetibilidade por grupos, através de sorotecas dos laboratórios dos países. Os resultados apontaram que, à medida que a cobertura vacinal atingia a meta estipulada (>95%), havia uma redução de indivíduos soronegativos para a rubéola. Para o grupo de países cuja proporção de suscetibilidade era > 5% com coberturas vacinais heterogêneas, as taxas de incidência chegavam a patamares bem mais altos que os identificados no Brasil. Durante os surtos de rubéola nos anos de 1999, 2000 e 2007, a taxa de incidência ficou entre 8,85; 8,61 e 4,29 por 100.000 habitantes, respectivamente, no grupo de países desse estudo, as taxas de incidência passaram de 80 casos por 100.000 habitantes. Através desses dados pode-se demonstrar que a proporção de suscetibilidade > 5% com

coberturas vacinais heterogêneas são indicativos de que surtos de rubéola podem ocorrer em uma eventual importação de vírus no país.

Em um estudo sobre a simulação do nível de eliminação do sarampo e rubéola, realizado por Doracelly *et al*³⁶, foi detectado que os mesmos são diferentes, pois dependem da relação interna entre a magnitude da doença e o estrato de imunização de cada grupo etário. Nos Estados Unidos, que já documentaram a interrupção da transmissão do vírus de rubéola desde 2004, surtos da doença ocorreram em grupos fechados. Eles evidenciaram no estudo que a eliminação da rubéola só ocorrerá em estratos de imunidade acima de 85%^{35,36}. No Brasil, na era pré-vacinal (antes do ano 2000), a proporção de soroprevalência encontrada nos estudos pesquisados foi semelhante à ocorrida em outros países, variando entre as localidades estudadas, por exemplo, São Paulo com 33%³⁷ e Ceará com 59%⁴², no grupo etário de 1 a 5 anos de idade.

Para os outros grupos etários a proporção de soroprevalência para a rubéola variou entre 47% para o grupo de 6 a 9 anos de idade e até 100% para os de 30 a 39 anos de idade, em ambos os sexos.

A partir do ano 2000 (era pós-vacinal), em que todos os estados já haviam implantado a vacina para as crianças de 1 a 11 anos de idade, houve mudança no perfil etário do grupo em estudo, fazendo parte então apenas as mulheres em idade fértil, mesmo assim, nos estudos que analisavam ambos os sexos, a proporção de soroprevalência variou entre 70 e 93%.

A estratégia de vacinação para mulheres em idade fértil em 2001 e 2002 e a cobertura vacinal heterogênea no país e a não vacinação dos homens redundou no deslocamento da faixa etária de maior incidência com o conseqüente aumento da Síndrome da Rubéola Congênita. Mesmo vacinando as mulheres em idade fértil e ocorrendo uma redução importante da proporção de suscetibilidade para a doença, não se conseguiu evitar que inúmeras mulheres permanecessem suscetíveis à rubéola e adoecessem durante o período epidêmico (entre 2006 a 2008).

As taxas de incidência e proporção de suscetibilidade identificadas nesse estudo apontam que >5% de pessoas suscetíveis já protagonizam surtos da doença, com possível reintrodução do vírus no país, coerente com a análise apresentada, indicando a correlação entre as duas variáveis estudadas. Dessa forma, o acompanhamento dos grupos de pessoas suscetíveis para a doença é fundamental, para que não ocorra a reintrodução do vírus e o restabelecimento da transmissão autóctone.

A OPS, através da “3ª Reunião Anual do Comitê Internacional de Expertos (CIE) para documentar e verificar a eliminação do sarampo, a rubéola e a síndrome de rubéola congênita⁶⁰”, ocorrida entre 29-30 de março de 2012 (Washington D.C.), recomendou aos países membros que fortaleçam o sistema de vigilância epidemiológica, utilizando todas as ferramentas disponíveis para evitar o acúmulo de suscetíveis, que colocará em risco as ações de prevenção e controle realizadas nos últimos 20 anos para eliminar a circulação do vírus da rubéola nas Américas, mesmo que países de outros continentes indiquem vulnerabilidade em suas ações de vacinação, com coberturas vacinais baixas e heterogêneas ao longo dos anos.

Uma das ferramentas implantadas pelo Comitê a partir de então foi o indicador da taxa de notificação das doenças exantemáticas (sarampo e rubéola), onde espera – se que seja notificado ao sistema de saúde pelo menos dois casos suspeitos das doenças a cada 100.000 habitantes. Esse indicador reforça a manutenção da sensibilidade dos sistemas de saúde em identificar casos suspeitos e manter eliminada a transmissão dos vírus nos países onde a eliminação já ocorreu.

8 Conclusões e Recomendações

Esse estudo auxiliará na indicação das ações para evitar a introdução do vírus da rubéola e sua disseminação, após a eliminação. As estratégias de vacinação e de vigilância epidemiológica no país apresentaram impacto na transmissão da doença, uma vez que, após a vacinação dos adolescentes e adultos em 2008, nenhum caso foi confirmado de rubéola. Esse estudo demonstrou as modificações das taxas de incidência por faixa etária e sexo a partir das estratégias implantadas, bem como as estimativas da proporção de suscetibilidade na população, através de pesquisas realizadas em estados de diferentes características e populações. Algumas limitações foram encontradas referentes aos estudos de soroprevalência para a rubéola, dentre elas podemos destacar as diversas faixas etárias pesquisadas, prioridade para gestantes que participavam do pré-natal, maior número de estudos realizados em mulheres em idade fértil e gestantes vacinadas inadvertidamente, dificultando a distribuição da proporção de suscetíveis para a rubéola no período.

Diferentemente de países como Cuba, Caribe de Língua Inglesa e Estados Unidos¹⁵, a estratégia que o Brasil utilizou para eliminar a circulação do vírus foi a vacinação de crianças de 1 a 11 anos de idade e mulheres em idade fértil, finalizando com a vacinação de homens e mulheres através de campanhas de vacinação. Essa estratégia, ao longo dos anos, deslocou a doença para grupos de adultos jovens, principalmente para as mulheres em idade fértil, redundando em casos de síndrome da rubéola congênita e suas sequelas. O deslocamento da doença entre as faixas etárias e sexo foi observado nas taxas de incidência e proporção de soroprevalência apresentadas.

Mesmo com coberturas vacinais acima de 95% no país, foi possível identificar que elas são heterogêneas (entre os estados) para crianças de 1 ano de idade (primeira dose), bem como durante a implantação da vacina contra a rubéola para as mulheres em idade fértil e durante a campanha nacional de eliminação da rubéola em 2008, mesmo assim foi possível sustentar a eliminação da circulação do vírus. Dentro de uma perspectiva de saúde pública, é necessário investir nas ações que possam manter altas coberturas vacinais, homogêneas, em todas as localidades, bem como um sistema de vigilância epidemiológico integrado ao do sarampo que deve ser ágil, oportuno, adequado; os casos importados devem ser investigados corretamente.

Os elementos essenciais para a eliminação da rubéola incluem a vigilância epidemiológica da síndrome da rubéola congênita e do sarampo, a vigilância virológica e altas

e homogêneas coberturas vacinais para crianças e adultos com uma segunda dose da vacina em pessoas na fase adulta. Os resultados encontrados apontam para a realização de estudos para identificar a real soroprevalência de anticorpos IgG da rubéola, como ocorreu em outros países, uma vez que foram anos de implantação das estratégias de prevenção e controle, acompanhamento dos dados, uso de recursos financeiros que não devem ser relegados. Os laboratórios centrais de saúde pública (Lacen) e Hemocentros possuem sorotecas excelentes e podem ser parceiros num estudo dessa magnitude.

O maior desafio da Região das Américas e do país é manter seu território livre da circulação do vírus da rubéola e do sarampo, principalmente devido ao aparecimento de casos importados, a existência de grupos populacionais não vacinados, a vigilância epidemiológica sem mobilidade e a circulação do vírus em outros continentes. Para abordar estes desafios foi elaborado um plano de ação regional de emergência para o período 2012–2014⁶⁰. Foi também recomendado ao Comitê Executivo uma resolução respaldando o plano de ação de emergência; que os Estados Membros reforçassem a vigilância ativa do sarampo, rubéola e da síndrome da rubéola congênita; que mantenham altos níveis de imunidade na população com vacinação para crianças e adultos; bem como incentivassem a Organização Mundial da Saúde e outros parceiros a intensificar os esforços para a eliminação global destas doenças e, assim, reduzir o risco da sua reintrodução nas Américas.

Todos os países reafirmaram o seu compromisso com o avanço e a manutenção das taxas de cobertura de vacinação (> 95%), visando identificar e abordar as lacunas e falhas do sistema de vigilância e, também, cumprir com os requisitos básicos de capacidade do Regulamento Sanitário Internacional (2005).

Os últimos surtos de sarampo e sua propagação nas Américas chamaram a atenção pela contínua suscetibilidade na Região. Essa realidade pode se estender à rubéola uma vez que os casos ocorreram em pessoas não vacinadas. Há necessidade de fortalecer a iniciativa global de eliminação do sarampo e rubéola e incentivar os países em outras regiões a assumir responsabilidade por vacinar as suas populações. Parte da etapa de consolidar a eliminação da rubéola está voltada para campanhas educativas para o grande público alvo. Outro fator importante é a abrangência do setor privado de saúde, utilizado por grande parte da população que viaja para fora do país.

Os eventos de massa para os próximos anos, que ocorrerão no país, necessitam de uma ação mais voltada para a proteção da nossa população, promovendo uma grande vacinação. Os dados obtidos nesse estudo apoiam às novas investidas que devem ser feitas para a

identificação dos grupos vulneráveis à rubéola, a integração efetiva da rede pública e privada, o acompanhamento das coberturas vacinais em todas as localidades e estudos específicos de soroprevalência para sarampo e rubéola.

O Brasil está na terceira fase⁶² que um programa de eliminação precisa passar para consolidar essa etapa. As medidas de prevenção e controle ainda devem continuar para impedir o restabelecimento da transmissão. O tempo limite para que o país passe da fase de eliminação para erradicação da doença ainda não está claro, tal qual ocorreu com a varíola. Alguns países ainda buscam o controle da doença, e enquanto não houver uniformidade nas estratégias utilizadas nos países e regiões, a eliminação da rubéola não poderá ser consolidada.

9 Referências

1. Center for Disease Control and prevention. MMWR, Global Disease Elimination and Eradication as Public Health Strategies. 1999;dec 31, vol. 48, supplement.
2. Andrews JM, Languimuir AD. The philosophy of disease eradication. American Journal of public health. 1963, 53: 1-6.
3. Dowdle, WR. The principles of disease elimination and eradication. Bulletin of the World Health organization. 1998, 76 (suppl 2) 22-25.
4. Icenogle, J. P., Frey, T. K., Abernathi, E., Reef, S. E., Schnurr, D. & Stewart, J. A. Genetic analysis of rubella viruses found in the United States between 1966 and 2004: evidence that indigenous rubella viruses have been eliminated. Clin Infect Dis J. 2006;43:S133-140.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório da verificação dos critérios de eliminação da transmissão dos vírus endêmicos do Sarampo, Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) no Brasil: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 116 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).
6. Cooper, ZL. The history and medical consequences of rubella. Reviews of Infectious Diseases. Vol. 7, supplement 1. March-april 1985.
7. Miller, CL. Rubella in the devepoping world; Epidemiol. Infect. (1991). 107, 63-68. Printed in Great Britain 23, Downshire Hill, London.
8. Gregg NM. Congenital Cataract Following German Measles in The Mother. Trans Ophtalmol Soc Aust. 1941; 3: 35-46.
9. Plotkin AS. Rubella Eradication. Vaccine 19 (2001) 3311 – 3319
10. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Kats M, Cooper L, Schwartz B, ET AL. Preparing of elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. Clin Infect Dis. 2000;31(1):85-95.
11. Catherine Peckham, Congenital Rubella in the United Kingdom before 1970: The Prevaccine Era. Reviews of Infectious Diseases. 1985;VOL.7, SUPPLEMENT 1. March-April.
12. Plotkin SA, Cochran W, Lindquist JM, Cochran GG, Schaffer DB, Scheie HG, Furukawa T, Congenital rubella syndrome in late infancy. JAMA. 1967;May 8;200(6):435-41. PubMed PMID: 4164423.
13. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM, Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet. 1982; 2 (8302):781-4.
14. Hinman, AR, Beryl Irons, Merle Lewis, & Kami Kandola. Economic analyses of rubella and rubella vacines: a global review. Bulletin of the world Health Organization. 2002;VOL 80 n° 4 Genebra.

15. Carlos Castillo-Solórzano, Peter Carrasco, Gina Tambini, Susan Reef, Monica Brana and Ciro A. de Quadros. New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;187(Suppl 1):S146-52.
16. Plotkin AS and Buser, History of RA27/3 Rubella Vaccine. *Reviews of Infectious Diseases*. 1985;VOL. 7, Supplement 1. March-April.
17. Plotkin AS, Reef SE. Rubella vaccine, Section 2: Licensed vaccines.
18. Brasil. Ministério da Saúde. CENEPI, FUNASA. Manual de Vigilância Epidemiológica para a Eliminação do Sarampo, Controle da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) no Brasil, 2003.
19. Lanzieri TM, Parise MS, Siqueira MM, Fortaleza BM, Segatto TC, Prevots DR. Incidence, clinical features and estimated costs of congenital rubella syndrome after large rubella outbreak in Recife, Brazil, 1999-2000. *Pediatric Infect Dis J*. 2004;23(12):1116-22.
20. Pebody, R.G., Edmunds, WJ, Spaendonck, MCV, Olin, P, Berbers, G, Rebiere, I, Lecoer, H, Crovari, P, Davidkin, I, Gabutti, G, Gerike, E, Giordano, C, Hesketh, L, Plesner, AM, Raux, M, Rota, MC, Salmaso, S, Tischer, A, Valle, M, Miller, E. The seroepidemiology of rubella in western Europe. *Epidemiology and Infection*. 2000;125: 347-357.
21. Davidkin, I, Pelotas, H, Leinikki, P. Epidemiology of rubella in Finland. *Euro Surveill*. 200;49: 13-14,.
22. Organización Panamericana de La Salud. La carga de La rubéola y El SRC para La salud pública. *Boletín Informativo PAI*. 1998;Año XX, número 4, agosto.
23. Organización Panamericana de la Salud . OMS. División de Vacunas e Inmunización. XIV Reunion del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Conclusiones y Recomendaciones – Informe Final. Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. 2000;2-5 de Outubro,7-9.
24. Carlos Castillo-Solorzano, Christina Marsigli, M. Carolina Danovaro-Holliday, Cuauhtémoc Ruiz-Matus, Gina Tambini and Jon Andrus. Measles and rubella elimination initiatives in the Americas: Lessons Learned and Best Practices. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;204:S279-S283.
25. Santos, ECO, Amaral,C, Souza,WV, Daniloviecz, N. Pesquisa de anticorpos contra o vírus da rubéola entre 10 a 21 anos no Brasil. *Boletim OPS, Brasília-DF*.1995.
26. Prevots, D Rebecca; Parise, M Salet; Segatto, Teresa Cristina V.; Mendonça, Marilda; Santos, Elizabeth D; Ganter, Bernardus; Perreira, Maria Carolina C Q; Domingues, Carla A.; Lanzieri, Tatiana; Barbosa, Jarbas. Interruption of Measles Transmission in Brazil. 2000 – 2001; *JID* 2003;187 (Suppl 1) • S111.
27. Brasil. Ministério da Saúde. CENEPI, FUNASA. Manual de Vigilância Epidemiológica para a Eliminação do Sarampo, Controle da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) no Brasil. 1999.

28. Brasil. Ministério da Saúde. CENEPI, FUNASA. Informe técnico sobre a Campanha de Vacinação contra mulheres em idade fértil. 2001.
29. 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. (Dissertação de mestrado, apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, da FIOCRUZ/Rio de Janeiro/RJ).
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasil livre da rubéola: campanha nacional de vacinação para eliminação da rubéola, Brasil, 2008: relatório / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde. 2009; 196 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).
31. Menegolla IA, Bercini MA, Schermann MT, Nunes ZMA, Segatto TC, Siqueira MM, et al. Outbreak of rubella after mass vaccination of children and adult women: challenges for rubella elimination strategies. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29 (4):243–51.
32. Segatto, T. Cristina V.; Samad, Samia; Sotero, Mengue Serrate; Rodrigues, Gilmar; Flannery, Brendan; Toscano, Cristiana M. Historical Analysis of Birth Cohorts Not Vaccinated Against Rubella Prior to National Rubella Vaccination Campaign , Brazil. *JID* 2011:204 (Suppl 2) d S60-615.
33. F.T. Cutts, S.E. Robertson, J-L. Diaz-Ortega, &R. Samuel. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bulletin of the Health Organization*. 1997; 75 (1): 55-68.
34. S.E. Robertson, F.T. Cutts, R. Samuel & J-L. Diaz-Ortega. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. *Bulletin of the Health Organization*. 1997, 75 (1): 69-80.
35. Anthony Nardone a, Annedore Tischer b, Nick Andrews a, Jo Backhouse c, Heidi Theeten d, Nina Gatcheva e, Marios Zarvou f, Bohumir Kriz g, Richard G Pebody a, Kalman Bartha h, Darina O’Flanagan i, Dani Cohen j, Arnis Duks k, Algirdas Griskevicius l, Joel Mossong m, Christopher Barbara n, Adrianna Pistol o, Margareta Slačiková p, Katarina Prosenc q, Kari Johansen r, Elizabeth Miller. Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-042010/en/index.html#> (25/07/2012). 2008; February VOL 86, Number 2, 81-160.
36. Doracelly Hincapié – Palacio; Juan Ospina-Giraldo; Rubén D. Gómez-Arias, Anthony Uyi-Afuwape, Geraldo Chowell-Puente. Simulación del nivel de eliminación de sarampión y rubéola según la estratificación e interacción social. *Rev. Salud publica*. 2010;12 (1): 103 – 115.
37. Souza, VAUF, Moraes, JC, Sumita, LM, Camargo, MC, Fink, MCDS, Hidalgo, NTR, Pannuti, CS. Prevalence of rubella antibodies in a non-immunized urban population, São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 1994;36(4): 373-376.
38. Massad E, Azevedo-Neto RS, Burattini MN, Zanetta DMT, Coutinho FAB, Yang HM, Moraes JC, Pannuti CS, Souza VAUF, Silveira ABS, Struchiner CJ, Oselka GW, Camargo

MCC, Omoo TM, Passos SD. Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, Brazil. *International Journal Epidemiology*, Vol. 24, Nº 4, 1995.

39. R.S. de Azevedo Neto, A.S.B. Silveira, D.J. Nokes, H.M. Yang, S.D. Passos, M.R.A. Cardoso and E. Massad. Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of São Paulo, Brazil. *Epidemiol. Infect.* (1994), 113, 161-173.

40. Dos Santos, JI; Lopes, MA; Deliege-Vasconcelos, E; Couto Fernandez, JC; Patel, BN; Barreto, ML; Ferreira Jr; DC & Galvão-Castro B. Seroprevalence of HIV, HTLV VII and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 37(4): 343-348, 1995.

41. Reiche EMV; Morimoto HK; Farias GN; Hisatsugu KR; Geller L; Gomes ACLF; Inoue HY; Rodrigues G; Matsuo T. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no hospital universitário do norte do Paraná. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33(6): 519-527; nov-dez, 2000.

42. Rey LC; Barbosa LMM; Osterno CL; Ramalho ILC; Vilar DCLF; Memória AMF; Vieira LC; Gonçalves VF. Inquerito sorológico de rubéola na era pré vacinal, em creches, escolas e maternidades de Fortaleza (Brasil). *Rev. Chil. Pediatr.* V.71 n.6 Santiago nov.2000.

43. Figueiredo CA; Afonso AMS; Curti SP; Oliveira MI; Souza LTM; Sato HK; Azevedo RS. Soroprevalência da rubéola na população urbana e rural de Guaratinguetá, São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(2): 117-20.

44. Zanetta DMT; Cabrera EMS; Azevedo RS; Burattini MN; Massad E. Seroprevalence of rubella antibodies in the State São Paulo, Brazil, 8 years after the introduction of vaccine. *Vaccine* 21 (2003) 3795-3800.

45. Sá, Gloria Regina da Silva; Camacho, Luiz Antonio Bastos; Stavola, Mônica Santos; Lemos, Xênia Rawena; Oliveira, Alberto Basílio; Siqueira, Marilda Mendonça. Pregnancy Outcomes Following Rubella Vaccination : A Prospective Study in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. S722-728 d JID 2011:204 (Suppl 2).

46. Helena K. Sato; Andrea Torres Sanajotta; José Cássio Moraes; Joelma Queiróz Andrade; Geraldo Duarte; Maria Célia Cervi; Sueli P. Curti; Cláudio Sérgio Pannuti; Helaine Milanez; Mônica Pessoto; Brendan Flannery; Gabriel W. Oselka. Rubella Vaccination of Unknowingly Pregnant Women: The São Paulo Experience , 2001 Women : The São Paulo Experience, 2001. S737-744 d JID 2011:204 (Suppl 2).

47. Rosa Castalia Soares; Marilda M. Siqueira; Cristiana Maria Toscano; Maria de Lourdes S. Maia; Brendan Flannery; Helena K. Sato; Rosane M. Will; Regina C. M. Rodrigues; Imaculada C. Oliveira; Tânia Cristina Barbosa; G. R. S. Sá; Marta Ferreira Rego; Sueli P. Curti; Xênia R. Lemos; Renate Morhdieck; Denise Stuard; Expedito Luna; Maria José C. Oliveira; Jarbas Barbosa da Silva J; Carlos Castillo-Solórzano; Luiz A. B. Camacho. Follow-up Study of Unknowingly Pregnant Women Vaccinated Against Rubella in Brazil , 2001 – 2002. JID 2011:204 (Suppl 2) d S729-736.

48. Will Rosane; Dourado I; Dourado A; Andrade A; Siqueira M. Perfil sorológico de gestantes vacinadas inadvertidamente contra a rubéola, Bahia, 2002. Tese apresentada ao Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.
49. Artimos de Oliveira S; Camacho LAB; Barreto MCU; Coca LGV and Marilda Mendonça Siqueira. Serologic Status of Women in an Urban Population in Brazil Before and After Rubella Immunization Campaign Using Routine Screening Data. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:S664–S668.
50. Livia Romero Sant'Anna; Helena Martins Bernardino; Luiz Fernando Alves de Carvalho; Rosilene Rodrigues; Dalva Nagamine Motta; Maria Fátima de Carvalho Pires; Roberto de Melo Dusi. Inquérito sorológico para rubéola em mulheres em idade fértil na cidade de Taguatinga, Distrito Federal, 2003. *Comun Ciênc Saúde*. 2006;17(3):199-205.
51. Naiara Corrêa Nogueira de Souza. Programa Estadual de proteção à gestante/PEPG. Um panorama dos 100 primeiros dias da sua implantação no Mato Grosso do Sul/Brasil, 2003. Tese de mestrado apresentado a Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.
52. Jose Verrísimo Fernandes; Meissner RV; Brito MHMF; Fonseca SMD; Fernandes TAAM; Junior JVF; Luz KG. Estudo sorológico sobre rubéola em Natal, Rio Grande do Norte. *Rev Med Minas Gerais* 2004; 14(3): 142-6.
53. Ana Dorcas de Melo Inagaki; Oliveira LAR; Oliveira MFB; Santos RCS; Araújo RM; Alves JAB; Pinheiro KS; Gurgel RQ; Pinhata MMM. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(5): 532-536, set-out,2009.
54. Gustavo Steibel; Milan C; Steibel JAP; Filho EVC; Torrens MC; Stucky JM. Prevalência de anticorpos IgG para rubéola em gestantes do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brasil. *Scientia Medica, Porto Alegre*, v. 17, n. 3, p. 115-118, jul./set. 2007.
55. Marluce Matos de Moraes. Perfil Soroepidemiológico da Rubéola de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas no período pré-vacinal (1989-1999) e pós-vacinal (2000-2005). Dissertação de Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará.
56. Vanessa Cristina de Souza Alvetti Malherbi. Documento técnico contendo a Avaliação do Banco de Dados Nacional das Gestantes Vacinadas Inadvertidamente (Banco GT-Exantemáticas) contra a rubéola, Brasil, 2008. Organização Panamericana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.
57. Organización Panamericana de la Salud. 140ª Sesión del comité ejecutivo, 2007; Eliminación de la Rubéola y del Síndrome de Rubéola Congênita em las Américas: INFORME SOBRE LOS PROGRESOS REALIZADOS. Washington, D.C., EUA, 25 al 29 de junio de 2007.
58. Sampaio RF & Mancini MC. Estudos de Revisão Sistemática: Um Guia para Síntese e Criteriosa Evidência Científica. *Rev. bras. fisioter.*, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007.

59. Tânia Maria Rocha Guimarães, João Guilherme Bezerra Alves, Márcia Maia Ferreira Tavares. Impacto das ações de imunização pelo Programa Saúde da Família na mortalidade infantil por doenças evitáveis em Olinda, Pernambuco, Brasil. Cad.Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(4): 868-876, abr, 2009).

60. Pan American Health Organization. 44th Directing Council. Resolution CD 44.R1: Sustaining immunization programs – Elimination of rubella and congenital rubella syndrome (CRS). 2003.

61. Organização Panamericana de Saúde. 64ª Sessão do Comitê Regional, 28º Conferencia Sanitária Pan-Americana 2012; Eliminación de la Rubéola y del Síndrome de Rubéola Congênita en las Américas. Washington, D.C., EUA (198-203), 17 al 21 de setembro de 2012 (resumo em Português).

62. Yekutieli, Perez. Lessons from the big eradication campaigns. World health forum, 2 (4): 465 – 490, 1981.