HELENA KEICO SATO

**ESTUDO DOS EFEITOS DA VACINA CONTRA
RUBÉOLA SOBRE O PRODUTO DA GESTAÇÃO DE
MULHERES VACINADAS DURANTE CAMPANHA
REALIZADA NO ESTADO DE SÃO PAULO EM
2001.**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Wolf Oselka

São Paulo
2005

■ Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1–Introdução	01
-	
1.1 Histórico	02
1.2 Situação epidemiológica da rubéola	04
-	
1.3 Características biológicas do vírus da rubéola	09
-	
1.4 Modo de transmissão, período de transmissibilidade e período de incubação.	10
1.5 Patogenia e patologia da rubéola congênita	11
-	
1.6 Risco de infecção fetal e defeitos congênitos	12
1.7 Manifestações clínicas	14
1.7.1 Rubéola pós-natal	14
-	
1.7.2 Rubéola congênita	15
-	
1.8 Vacina contra rubéola	20
-	
2-Objetivos	27
-	
2.1 Objetivo Geral	28
-	
2.1.2 Objetivos Específicos	28
-	
3-Casuística e metodologia	29
-	
3.1 População e área estudada	30
-	
3.2 Vacina utilizada	31
-	
3.3 Conceitos e definições	32
-	
3.4 Delineamento do estudo	35
-	
3.5 Critérios de inclusão e exclusão	38
-	
3.6 Diagnóstico laboratorial	39
-	
3.7 Fonte de dados e instrumentos de coleta	40
-	
3.8 Análise de dados	40
-	
3.9 Avaliação dos RN infectados pelo vírus vacinal	41
3.10 Tamanho amostral	42
3.11 Variáveis do estudo	42
-	
3.12 Preparo do Banco de dados	43

-		
3.13	Aspectos éticos da pesquisa	43
4-	Resultados	44
-		
4.1	Distribuição das notificações de gestantes vacinadas no SENGV ----	45
4.2	Número de sorologias realizadas, classificação das gestantes vacinadas e taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal	47
-		
4.3	Características dos RN infectados pelo vírus da rubéola e de suas mães	49
-		
4.4	Características das gestantes suscetíveis e imunes	58
-		
4.4.1	Entrevistas realizadas	58
-		
4.4.2	Características gerais das gestantes suscetíveis e imunes ----	59
-		
4.4.3	Características dos RN das gestantes suscetíveis e imunes e tipo de parto	65
-		
4.4.4	Risco de aborto, prematuridade e baixo peso	67
-		
4.4.5	Análise das perdas	67
-		
4.4.6	Risco de prematuridade e baixo peso	71
-		
4.4.7	Análise univariada e multivariada	73
5-	Discussão	80
-		
6-	Conclusões	92
7-	Referências	95
Anexos		105
-		

■ Lista de Abreviaturas e Siglas

BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIA	Comunicação Interatrial
DICT	Dose Infectante em Cultura de Tecido
DIR	Direção Regional de Saúde
DUM	Data da Última Menstruação
EUA	Estados Unidos da América
HI	Inibição da Hemaglutinação
IG	Idade Gestacional
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PC	Perímetro Cefálico
RN	Recém-Nascido
SENGV	Sistema Estadual de Notificação de Gestantes Vacinadas
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SRC	Síndrome da Rubéola Congênita
VE	Vigilância Epidemiológica

■ Lista de Figuras

- Gráfico 1** Distribuição do número de casos de rubéola e coeficiente de incidência. Estado de São Paulo. 1992-2004
- Gráfico 2** Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência de rubéola por faixa etária. Estado de São Paulo. 1992-2004
- Gráfico 3** Distribuição do número de casos de SRC confirmados e compatíveis. No ano de 2000. Estado de São Paulo.
- Gráfico 4** Campanha de vacinação contra rubéola em mulheres de 15 a 29 anos idade. Cobertura vacinal por DIR. Estado de São Paulo, 2001-2002
- Gráfico 5** Campanha de vacinação contra rubéola em mulheres de 15 a 29 anos idade. Cobertura vacinal por faixa etária. Estado de São Paulo, 2001-2002
- Gráfico 6** Distribuição das notificações por 1 000 doses aplicadas ,por DIR, 2001-2002
- Quadro 1** Gestantes suscetíveis vacinadas contra rubéola (cepa RA27/3) e avaliação clínica dos RN.
- Figura 1** Diagrama para investigação de gestantes vacinadas. Estado de São Paulo, 2001-2002
- Figura 2** Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes por município. Estado de São Paulo, 2001-2002.
- Figura 3** Distribuição das notificações, sorologias realizadas e classificação das gestantes. Estado de São Paulo, 2001-2002.
- Figura 4** Distribuição das notificações, questionários realizados e perdas. Estado de São Paulo, 2001-2002.

■ Lista de Tabelas

Tabela 1	Distribuição de defeitos em RN com SRC: dados comparativos entre estudos prospectivos e relatos em livro texto
Tabela 2	Características sócio-demográficas das mães dos RN infectados pelo vírus vacinal. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 3	Características das mães dos RN infectados pelo vírus vacinal. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 4	Características biológicas e complicações durante a gestação, das mães dos RN infectados pelo vírus vacinal. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 5	Características biológicas dos RN infectados pelo vírus vacinal. Estado de São Paulo. 2001-2002.
Tabela 6	Distribuição das avaliações realizadas pelos RN infectados pelo vírus vacinal. Estado de São Paulo. 2001-2002.
Tabela 7	Distribuição das entrevistas realizadas entre as gestantes suscetíveis e imunes. Estado de São Paulo. 2001-2002.
Tabela 8	Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes segundo características sócio-demográficas. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 9	Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes segundo categorias relativas a vacinação. Estado de São Paulo. 2001-2002

Tabela 10	Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes segundo características biológicas e complicações durante a gestação. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 11	Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes segundo tipo de parto e características biológicas dos conceptos, Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 12	Distribuição das gestantes suscetíveis do estudo e das identificadas no SINASC, segundo características sócio-demográficas e paridade. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 13	Distribuição das gestantes imunes do estudo e das identificadas no SINASC, segundo características sócio-demográficas e paridade. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 14	Distribuição das gestantes suscetíveis do estudo e das identificadas no SINASC, segundo características biológicas do RN e tipo de parto. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 15	Distribuição das gestantes imunes do estudo e das identificadas no SINASC, segundo características biológicas do RN e tipo de parto. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 16	Distribuição dos RN infectados e RN não infectados de mães suscetíveis segundo peso. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 17	Distribuição dos RN infectados e RN de mães imunes segundo peso. Estado de São Paulo. 2001-2002

Tabela 18	Distribuição dos RN infectados e RN não infectados de mães suscetíveis segundo prematuridade. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 19	Distribuição dos RN infectados e RN de mães imunes segundo prematuridade. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 20	Análise univariada para fatores associados ao aborto. Estado de São Paulo. 2001-2002.
Tabela 21	Análise univariada para fatores associados a prematuridade. Estado de São Paulo. 2001-2002.
Tabela 22	Análise univariada para fatores associados ao baixo peso. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 23	Modelo final da análise multivariada relativa aos fatores de risco associados ao abortamento. Estado de São Paulo. 2001-2002.
Tabela 24	Modelo final da análise multivariada relativa aos fatores de risco associados a prematuridade. Estado de São Paulo. 2001-2002
Tabela 25	Modelo final da análise multivariada relativa aos fatores de risco associados ao baixo peso Estado de São Paulo. 2001-2002

RESUMO

Sato HK. Estudo dos efeitos da vacina contra rubéola sobre o produto da gestação de mulheres vacinadas durante campanha realizada no estado de São Paulo em 2001. São Paulo, 2005. tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A vacina contra rubéola é contra-indicada em gestantes, apesar de estudos publicados até o momento não terem identificado nenhum recém-nascido com manifestações clínicas compatíveis com a síndrome da rubéola congênita (SRC). O objetivo deste estudo é estimar o risco de infecção congênita pelo vírus da vacina contra rubéola e estimar o risco de ocorrência de aborto, baixo peso e prematuridade nas gestantes suscetíveis e imunes para rubéola, identificando os fatores de risco associados a estes eventos. É um estudo de coorte prospectivo, cujos dados foram obtidos a partir do Sistema Estadual de Notificação de Gestantes Vacinadas, implantado durante a realização da campanha de vacinação contra rubéola para mulheres entre 15 a 29 anos de idade, no período de novembro de 2001 a fevereiro de 2002. Para identificação das gestantes suscetíveis e imunes para rubéola, foram realizados os testes imunoenzimáticos (ELISA), a técnica de captura para o IgM e o teste de avidéz. Foram notificadas 6.473 gestantes vacinadas, e coletadas amostras de sangue em 5580 (86,2%). Destas, 811 (14,5%) eram suscetíveis no momento da vacinação, 2135 (38,3%) eram imunes, 2607 (46,7%) tinham situação imunológica considerada indeterminada e 27 (0,5%) permaneceram soronegativas após a vacinação. Para identificação

dos RN infectados pelo vírus vacinal, foram coletadas amostras sanguíneas apenas dos RN das gestantes suscetíveis. Foram identificados 27 recém-nascidos com sorologia reagente para rubéola (IgM) e a taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal foi de 4,7% (27/580). Nenhum recém-nascido apresentou malformações compatíveis com SRC. Para identificar os fatores de risco associados ao aborto, baixo peso e prematuridade e estimar o risco nas gestantes suscetíveis e imunes, foram entrevistadas 644 gestantes suscetíveis e 1433 imunes. A idade média das suscetíveis foi de 24 anos e das imunes 23. A idade gestacional média ao serem vacinadas foi muito precoce: 3,1 semanas para as suscetíveis e 3,9 para as imunes. A maioria foi vacinada por desconhecer a própria gravidez no momento da vacinação. Em relação à ocorrência de aborto as taxas foram 5,3% (34/644) no grupo das suscetíveis e 7,2% (103/1433) no grupo das imunes. Para prematuridade, a taxa foi de 9,1% (55/605) no grupo das suscetíveis e 7,8% (102/1307) no das imunes. Para baixo peso ao nascer a taxa foi de 5,9% (36/608) no grupo das suscetíveis e 7,6% (100/1319) entre as mães imunes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos. Embora não tenha havido manifestações clínicas compatíveis com SRC, observou-se uma ocorrência aumentada de baixo peso ao nascer e prematuridade entre os recém nascidos infectados, quando comparados com as crianças não infectadas também nascidas de mães susceptíveis. No modelo final das análises utilizando a regressão logística multivariada, entretanto, a suscetibilidade para rubéola não esteve associada com a ocorrência de

baixo peso e nem com prematuridade. Estes resultados sugerem que a recomendação de não vacinar gestantes para rubéola ainda deve ser mantida.

Palavras-chave: rubéola, síndrome da rubéola congênita, gravidez, vacina contra rubéola/eventos adversos, aborto espontâneo, prematuro, recém-nascido de baixo peso.

ABSTRACT

Sato HK. Rubella vaccine effects in pregnant women and their concepts during vaccination campaign in São Paulo, Brazil, in 2001. São Paulo, 2005. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Rubella vaccine is contraindicated in pregnant women despite the occurrence of congenital rubella syndrome (CRS) in the children born from mothers vaccinated during pregnancy were not identified in previous studies. The objective of this study is to evaluate the risk of congenital infection due to rubella vaccine virus and the occurrence of miscarriage, premature labor, and low birth weight in susceptible and immune pregnant women (vaccinated during pregnancy), identifying the risk factors associated. This is a cohort prospective study realized with data obtained from Rubella Vaccination Program, for 15-29 years old women, implemented in São Paulo from November 2001 to February 2002. The pregnant women vaccinated were identified by a notification strategy established after the immunization effort. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), IgM-capture and avidity test were performed to determine immune status for rubella in vaccinated pregnant women. From 6473 notified women, 5580 (86,2%) were tested. From these, 811 (14,5%) were susceptible, 2135 (38,3%) immune, 2607 (46,7%) were considered undetermined and 27 (0,5%) had negative titers. To identify the infected newborns we collected samples only from susceptible mother's children and 580 (of 811) were tested. Twenty-seven newborn had IgM positive titers with a congenital infection rate of 4,7%

(27/580) and none had CRS. Six hundred forty-four susceptible women and 1433 immune ones were investigated to identify the risk factors associated to the miscarriage, low birth weight and premature labor. The women's age, weight, gravidity, parity, hypertension, smoking, was recorded for this study. The median women's age was very similar - 24 years old for susceptibles and 23 for immune ones. The majority of them were vaccinated during pregnancy because they don't know about their status. They were vaccinated very precociously: with 3,1 weeks of pregnancy in the susceptible group and with 3,9 weeks in the immune group. The incidence of miscarriage was 5.3% (34/644) among susceptible women and 7.2% (103/1433) among the immunes. Premature labor occurred in 9,1% (55/605) of susceptible women and in 7.8% (102/1307) of the immune ones. Low birth weight incidence was 5.9% (36/608) in the group of susceptible women and 7.6% (100/1319) among the immunes. There was no statistical difference between the two groups. We observe a high incidence of low birth weight and prematurity in the infected newborns, when compared with the children not infected, also born of susceptible mothers. In the final model of the logistic regression we didn't find association with rubella susceptibility and the predictors miscarriage, low birth weight and premature labor. These results suggest that the recommendations to not vaccinate pregnant women against rubella must be sustained.

Key words: rubella, congenital rubella syndrome, pregnancy, rubella vaccine/ adverse effects, spontaneous abortion, premature infant, low birth weight infant.

1 - INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

Descoberta no final do século XVIII, a rubéola foi controlada em vários países desenvolvidos nos últimos 30 anos, graças a utilização da vacina. Embora seja uma doença benigna em crianças e adultos, assume proporções às vezes devastadoras, quando acomete gestantes não imunes, principalmente no primeiro trimestre da gestação.

1.1. Histórico

A rubéola já era conhecida na antiguidade pelos médicos árabes como uma variedade do sarampo. Bergen em 1752 e Orlow em 1758 foram os primeiros médicos alemães que descreveram a doença, denominada inicialmente como sarampo alemão. Em 1814, Manton foi o primeiro a reconhecer que a rubéola era uma doença benigna, distinta do sarampo e da escarlatina (COOPER, 1985).

Essa percepção de benignidade persistiu até 1941, quando Norman MacAlister Gregg, um oftalmologista australiano, constatou a sua teratogenicidade. Nesse período, ocorreu na Austrália uma epidemia de rubéola e inúmeras crianças nasceram com catarata congênita. Gregg estudou detalhadamente 78 recém-nascidos (RN) portadores de defeitos congênitos: a maioria das mães destes RN, havia tido contato com pessoas com rubéola durante o primeiro ou segundo mês da gravidez.

Notou também a presença de outras alterações congênitas como lesões cardíacas e baixo peso (GREGG, 1941).

Inicialmente a sua descoberta foi recebida pela comunidade científica com muitas ressalvas, mas, posteriormente outros relatos de epidemiologistas e geneticistas, confirmaram reafirmando a associação entre o vírus da rubéola e a ocorrência de catarata congênita , além de outros defeitos maiores como malformações cardíacas congênitas e deficiência auditiva (PLOTKIN; ORENSTEIN, 2004).

A descoberta de Gregg, causou profundo impacto, pois, pela primeira vez, a origem das malformações não era atribuída somente a alterações genéticas, mas à ação de um agente infeccioso sobre o feto (HORSTMANN et al., 1975).

O vírus foi isolado cerca de 20 anos após, em 1962 por Weller e Neva em Boston e por Parkman, Beuscher e Artenstein em Washington, DC (PARKMAN; BUESCHER; ARTENSTEIN, 1962; WELLER; NEVA, 1962).

Uma pandemia da rubéola teve início na Europa entre 1962 e 1963 e, nos Estados Unidos da América (EUA), entre 1964 e 1965. Nos EUA ocorreram cerca de 12,5 milhões de casos e 11 mil óbitos fetais. Cerca de 20 000 RN nasceram com malformações compatíveis com a síndrome da rubéola congênita e 2 100 vieram a falecer no período neonatal. Estima-se que o custo desta epidemia foi cerca de 2 bilhões de dólares (ORESTEIN et al., 1984; WITTE; KARCHMER, 1969).

A ocorrência de milhões de casos de rubéola e o nascimento de crianças com malformações estimulou estudos para a descoberta de uma

vacina e, entre 1965 e 1967 várias cepas vacinais já estavam sendo testadas (MEYER et al., 1969; PLOTKIN et al.; 1969).

1.2. Situação epidemiológica da rubéola

A rubéola é de ocorrência sazonal, com aumento do número de casos no final do inverno e início da primavera. No período anterior à vacinação ocorriam epidemias a cada 6 a 9 anos. Nessa época, esta era uma doença típica da infância, acometendo crianças entre 5 a 14 anos de idade e, mais raramente, crianças menores de um ano de idade.

Nos Estados Unidos, com a introdução da vacinação em 1969, observou-se uma grande redução no número de casos de rubéola e da SRC. Até 1990 os casos de rubéola ocorriam principalmente entre as crianças e adolescentes menores de 15 anos de idade. A partir de 1990, a doença tem acometido principalmente adultos não vacinados, oriundos de países onde esta vacinação não é realizada (PLOTKIN, 2001).

No Brasil a vacinação rotineira contra a rubéola, nos programas públicos, iniciou-se em 1992, no Estado de São Paulo e, gradativamente, foi implantada nos outros estados. No ano de 2 000 as 27 unidades da federação, já aplicavam a vacina tríplice viral (contra o sarampo, caxumba e rubéola), no calendário básico, aos 15 meses de idade.

A rubéola passa a integrar a lista de doenças de notificação compulsória no Brasil somente na segunda metade da década de 90. Em 1997, ano em que o país enfrentou a última epidemia de sarampo, foram

notificados cerca de 30 000 casos de rubéola, sendo que no período 1999-2001 ocorreram surtos desta doença em vários estados do Brasil.

A taxa de incidência de rubéola na população em 2 001, chegou a 5/100 000 mulheres, na faixa etária de 15 a 19 anos e a 6,3/100 000 mulheres, na faixa etária de 20-29 anos. Nesse período observou-se um aumento progressivo no número de casos de síndrome da rubéola congênita (SRC), de 200 para 600 casos, refletindo o aumento da circulação do vírus na população adulta, bem como o incremento das estratégias de vigilância para a detecção de casos suspeitos.

Os esforços atuais estão dirigidos à implementação de uma vigilância ativa em todos os estados, com a realização oportuna de exames laboratoriais e complementares, que possam não só definir o diagnóstico, mas também oferecer um acompanhamento clínico adequado às crianças com SRC. A vacinação de mulheres em idade fértil tem possibilitado uma importante redução dos casos de SRC, alcançando a ocorrência de 13 casos registrados em todo o país, em 2003.

No Estado de São Paulo, o Programa de Controle da Rubéola e da SRC foi implantado em 1992, com a realização da campanha estadual de vacinação e a aplicação da vacina tríplice viral em toda a população de um a dez anos de idade. A seguir, a vacina foi incluída no calendário oficial do Estado de São Paulo, para ser aplicada simultaneamente, aos 15 meses, com o 1º. reforço da vacina DPT (contra difteria, coqueluche e tétano) e Sabin. A cobertura vacinal atingida durante a campanha estadual foi de 95,7%. O objetivo desta campanha foi diminuir a força de infecção, com

queda da circulação viral e conseqüente proteção às mulheres em idade fértil (MASSADI et al., 1995). Para manutenção desta situação as coberturas vacinais nas atividades de rotina, nos anos seguintes, deveriam manter-se elevadas e homogêneas. No entanto, cerca de 30 a 40% dos municípios do Estado, não atingiram a meta proposta, que era vacinar 95% das crianças com um ano de idade com a vacina tríplice viral. Esse fato, aliado à falha vacinal (5%), contribuíram para o acúmulo de suscetíveis. (CVE, 1999; CVE, 2001) (Gráfico 1).

No ano de 2000 ocorreu uma epidemia no Estado de São Paulo e, à semelhança do que se verificou com a epidemia do sarampo, em 1997, houve deslocamento observou-se um deslocamento da faixa etária de incidência da doença para a população de adultos jovens. A maior proporção dos 2 556 casos confirmados, ocorreu em pessoas de 20 a 29 anos de idade (58,6%), o risco de adoecimento foi também maior nesta faixa etária (23,7 casos/100 000 hab) (Gráfico 2). Nesse mesmo ano foram notificados 133 casos de rubéola em gestantes, sendo 17% e 72% nas faixas etária entre 15-19 anos e 20-29 anos, respectivamente(Gráfico 3). Denominam-se, como caso confirmado de rubéola, quando há presença de malformações congênitas e pelo menos a presença de anticorpos IgM específicos e caso compatível quando os resultados laboratoriais são insuficientes para confirmação do diagnóstico e o RN apresentar duas das complicações relacionadas no item 1 ou uma do item 1 associada à outra do item 2 (CVE, 1999):

- 1) catarata /glaucoma (interpretar como uma só manifestação), cardiopatia congênita, surdez, retinopatia pigmentar;
- 2) púrpura, esplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalite, radioluscências ósseas.

O principal objetivo do Plano Nacional de Controle da Rubéola é reduzir a incidência de casos, visando o controle da Síndrome da Rubéola Congênita. A Organização Panamericana da Saúde (OPAS), estabeleceu como meta, em junho de 2 003 a eliminação da rubéola e da SRC nas Américas, até o ano 2010 (OPAS, 2003).

No Estado de São Paulo uma campanha foi realizada, em novembro de 2 001, para todas as mulheres na faixa etária dos 15 aos 29 anos de idade (CVE, 2001). Após a realização da campanha, verificou-se uma queda no número de casos confirmados de rubéola; em 2002 foram notificados 179 casos (0,73 casos/100 000 hab).

Fonte: DDTR/IAL/CVE/CCD/SES-SP

Gráfico 1: Distribuição do número de casos de rubéola e coeficiente de incidência (100.000 hab), Estado de São Paulo, 1992 a 2004.

Fonte: DDTR/IAL/CVE/CCD/SES-SP

Gráfico 2: Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência por faixa etária, Estado de São Paulo, 2000.

Fonte: DDTR/IAL/CVE/CCD/SES-SP

Gráfico 3: Distribuição do número de casos de SCR confirmados e compatíveis. Estado de São Paulo, 1992 a 2004.

1.3. Características biológicas do vírus da rubéola

O vírus da rubéola é um membro da família *Togaviridae* e do gênero *Rubivirus*; esta família consiste de um grupo de pequenos agentes que contêm o ácido ribonucléico no genoma e um envelope lipídico. A partícula viral mede cerca de 60-70 nm de diâmetro, com formato geralmente esférico. Possui um envelope com projeções espiculares contendo hemaglutininas e três estruturas polipeptídeas: duas glicoproteínas (E1 e E2) e uma não glicosilada (C), essenciais para a sua infectividade. Diferentes epítomos de E1 são responsáveis pelas reações de hemaglutinação e neutralização e o E2, pelas diferenças entre os tipos de vírus (BOWDEN; WESTWAY, 1984).

É um vírus lábil, com vida média de uma hora à temperatura de 57° C; entretanto, na presença de proteínas como por exemplo albumina 2% no soro, a infectividade é mantida por semanas, a 4° C. A infectividade viral se perde com ph abaixo de 6,8 ou acima de 8,2, na presença de luz ultravioleta, solventes lipídicos, formalina, óxido de etileno e β -propiolactona (PARKMAN, 1964).

1.4. Modo de transmissão, período de transmissibilidade e período de incubação

A rubéola é transmitida por contato direto com indivíduos infectados por meio das gotículas de secreções da nasofaringe. A transmissão por meio de objetos contaminados é pouco freqüente. O indivíduo infectado pode transmitir a doença cerca de cinco dias antes até 5 a 7 dias após o aparecimento do exantema.

Na rubéola congênita o vírus é transmitido, por via placentária, da mãe para o feto. As crianças com rubéola congênita, podem eliminar o vírus pela urina e secreções nasofaríngeas por um período superior a um ano, mas a eliminação é maior nos primeiros meses de vida.

O período de incubação é de 12 a 23 dias (média de 17 dias).

1.5. Patogenia e patologia da rubéola congênita

Após viremia materna ocorre a infecção da placenta e viremia fetal com conseqüente infecção de múltiplos órgãos. As malformações geralmente ocorrem quando a infecção acomete a gestante nas primeiras oito a 12 semanas de gestação. O vírus da rubéola inibe a mitose e aumenta o número de fragmentos de cromossomos em culturas de tecido embrionário, e por isso os órgão acometidos ficam hipoplásicos. Observa-se também a presença de necrose celular, processo inflamatório e vasculite.

A teratogenicidade do vírus da rubéola é evidente, no entanto, o seu mecanismo ainda não está totalmente esclarecido. A replicação viral pode levar à anormalidades mitocondriais e alterações do esqueleto celular, e mais recentemente, tem-se investigado a possibilidade do vírus provocar a morte celular por apoptose (PUGACHEV; FREY, 1998; LEE; BOWDEN, 2000).

Uma vez o feto infectado, o vírus persiste por toda a gestação e até cerca de um ano após o nascimento. O vírus da rubéola pode acarretar danos enormes em múltiplos órgãos ainda em desenvolvimento como o sistema nervoso central, coração, sistema auditivo, ocular, etc. A extensão do acometimento dependerá da época da infecção: quanto mais precoce, maiores serão os danos observados (CHERRY, 1998; COOPER et al., 2000).

1.6. Risco de infecção fetal e defeitos congênitos.

A infecção materna pode causar: abortamento precoce ou tardio, embriopatia, restrição do crescimento fetal, parto prematuro, óbito intra-uterino, malformações congênitas, óbito neonatal e aparecimento tardio de outros defeitos (COOPER, 2000).

MILLER et al. (1982), em um estudo prospectivo de gestantes infectadas pelo vírus da rubéola, observou que quando a doença ocorreu no primeiro trimestre de gravidez 81% (13/16) dos fetos estavam infectados. No segundo trimestre houve uma redução para 39% (70/178), elevando-se novamente para 53% (34/64) no terceiro trimestre. No final da gestação a placenta permite a passagem do vírus da Rubéola (MILLER et al, 1982).

Se a infecção ocorrer no primeiro trimestre de gestação, o risco de síndrome da rubéola congênita (SRC) é cerca de 85%, porém, se o período se estender até 20 semanas, o risco cai para 20%. Quando a infecção ocorre após a 20^a. semana de gestação não há relatos de nenhuma manifestação compatível com a SRC, na literatura (MILLER et al, 1982).

Comparando esse estudo com outros publicados na literatura, observam-se algumas diferenças, em relação às taxas de infecção:

- Cradock-Watson et al, observaram que 32% dos RN filhos de mães com Rubéola no primeiro trimestre estavam infectados e, no segundo trimestre, esta taxa caiu para 24% (CRADOCK-WATSON et al, 1980).
- Peckham et al., observaram que cerca de 85% das crianças, nascidas de mães infectadas nas primeiras oito semanas de gestação, apresentaram algum "defeito", até os quatro anos de idade: nas semanas subseqüentes da 9^a. à 12^a. semana: 52%; da 13^a. à 20^a. semana: 16% e, após a 20^a. semana, nenhuma criança apresentava qualquer tipo de patologia (PECKHAM et al., 1985).
- Enders et al, verificaram elevadas taxas de malformação quando a infecção materna ocorreu nas primeiras semanas de gestação. Se a infecção materna ocorreu nas primeiras de 11 semanas de gestação, de 11 a 12 semanas, de 13 a 14 semanas, de 15 a 16 semanas, as taxas de malformação foram de 100% (9/9), 50% (2/4), 17% (2/12) e 50% (7/14), respectivamente. Nesse estudo foram identificadas malformações cardíacas e deficiência auditiva nas crianças infectadas nas primeiras 11 semanas de gestação. A deficiência auditiva foi a única alteração observada quando a infecção ocorreu entre a 11^a. a 16^a. semana de gestação. Nenhum defeito foi identificado nas

crianças infectadas após 16 semanas de gestação, exceto algumas com retardo de crescimento intra-uterino (ENDERS et al, 1998).

1.7. Manifestações clínicas

1.7.1. Rubéola pós-natal

Na rubéola pós-natal, a pessoa infectada poderá apresentar um exantema máculo-papular discreto, em comparação com o sarampo e a escarlatina, com duração de três dias e distribuição crânio-caudal. À medida que atinge os membros inferiores, já vai “clareando” na face e ainda permanece coalescente apenas no tronco. Nas crianças geralmente não há pródromos, mas em adolescentes e adultos, cerca de um a cinco dias antes do início do exantema, observa-se febre baixa, tosse, coriza, cefaléia, mal estar e linfadenopatia. A linfadenopatia é generalizada, dolorosa à palpação sendo mais acometidas as cadeias retro-auricular, suboccipital e cervical, com regressão em semanas. Pode haver esplenomegalia e, mais raramente, cardite, encefalite, artrite e trombocitopenia (KATZ et al, 1998; CHERRY, 1998; COOPER et al.,2000).

1.7.2. Rubéola congênita

O vírus da rubéola, infectando uma mulher grávida não imune poderá atuar na placenta e/ou feto e o risco de infecção congênita e da SRC dependerá da idade gestacional em que ocorreu a infecção. O risco de infecção e da SRC decresce com o aumento da idade gestacional. Após a infecção materna, poderão ocorrer as seguintes situações: feto não infectado, reabsorção do feto, que poderá acontecer quando a infecção pelo vírus da rubéola acomete o embrião muito no início da gestação, aborto espontâneo, natimortalidade, infecção da placenta sem envolvimento do feto, infecção da placenta e do feto (COOPER et al., 2000).

A SRC envolve várias malformações na dependência da fase da gestação em que ocorreu a viremia.

- **Manifestação clínicas da SRC** (CHERRY, 1998; COOPER et al., 2000, REEF et al, 2000).

Os RN com SRC poderão apresentar manifestações clínicas logo ao nascer. A taxa de mortalidade no primeiro ano de vida é elevada, devido à miocardite e a outras alterações cardíacas, pneumonia intersticial, trombocitopenia, encefalite e hepatite.

- **Manifestações transitórias**

Alguns RN infectados poderão apresentar, logo ao nascer, hepatoesplenomegalia, icterícia, anemia hemolítica, exantema máculo-papular, trombocitopenia, pneumonia intersticial, miocardite, diarreia, radiolusência óssea e baixo peso. Quando há manifestações clínicas, com comprometimento de vários sistemas, geralmente há malformações graves.

- **Manifestações permanentes**

Uma recente revisão da literatura relacionou as principais manifestações clínicas da SRC: deficiência auditiva, cardiopatia congênita (persistência do ducto arterial, hipoplasia da artéria pulmonar), microcefalia, catarata, baixo peso ao nascer (<2500g), hepatoesplenomegalia, púrpura, atraso no desenvolvimento, meningoencefalite, radiolusência óssea e retinopatia. A deficiência auditiva (60%) foi o comprometimento mais freqüente entre os recém-nascidos (RN) com SRC, seguido das cardiopatias congênitas (45%) (REEF et al, 2000).(Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos defeitos em recém-nascidos com SRC: dados comparativos entre estudos prospectivos e relatados em livros textos (REEF et al., 2 000).

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

(Modificado de REEF et al, 2000)

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

** inclui hipoplasia de artéria pulmonar, estenose supraavicular, estenose da válvula e estenose do ramo periférico.

• Deficiência auditiva

É a manifestação mais comum nos RN com SRC (60%). Causada por alterações degenerativas da cóclea e no órgão de Corti (neurosensorial), pode ser de graus variados e geralmente é bilateral. Diferentemente das alterações oculares e cardíacas, que geralmente se manifestam se a infecção pelo vírus da rubéola ocorre até a 8^a. semana de gestação, o órgão de Corti pode ser acometido até 18^a. ou 20^a. semanas. Dentre as manifestações congênitas, é a que mais frequentemente ocorre como defeito único. Pessoas com deficiência auditiva e comprometimento da

fala, podem ser confundidas com pacientes com retardo mental. A deficiência auditiva (60%) foi o comprometimento mais freqüente entre os RN com SRC. (REEF et al, 2000).

A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda a triagem auditiva universal para os RN. Quanto mais precoce o diagnóstico e a intervenção, melhor será o desenvolvimento da fala e da linguagem. Inicialmente a audição é avaliada pela emissão de ondas otoacústicas; caso o resultado seja anormal é realizada a avaliação auditiva evocada do tronco cerebral (BERA).

- **Manifestações cardíacas**

As anormalidades cardíacas, em particular as cardiopatias congênitas, são achados clássicos da SRC. A maioria dos acometidos têm defeitos de "fluxo", especialmente persistência do ducto arterial, estenose da artéria pulmonar ou estenose da válvula pulmonar. Nos RN com comprometimento multisistêmico, a miocardite frequentemente é a causa de óbito. Considerando-se a sua elevada freqüência, recomenda-se a realização de um detalhado exame cardiológico para todos os casos suspeitos de SRC, incluindo o exame ecocardiográfico. Como defeitos isolados da SRC as manifestações cardíacas ocupam o segundo lugar em freqüência (45%) (REEF et al, 2000).

- **Manifestações oculares**

As principais alterações são: catarata, microftalmia/microcórnea, retinopatia pigmentar e glaucoma. A maioria das cataratas é bilateral e estão presentes ao nascimento. Podem ser muito discretas, requerendo exame oftalmológico acurado. O tratamento cirúrgico tem resultados insatisfatórios, devido ao processo inflamatório intenso. A retinopatia é a manifestação ocular mais comum, afetando a acuidade visual, e geralmente é bilateral.

- **Crescimento intra-uterino retardado**

Os RN com manifestações clínicas da SRC, nascem com peso < 2.500g e, geralmente, não são prematuros. Após o nascimento muitos continuam com dificuldade de ganhar peso.

- **Manifestações neurológicas**

Pode haver microcefalia e meningoencefalite ao nascimento e, mais tardiamente, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental.

- **Manifestações tardias**

Várias são as hipóteses que podem explicar a ocorrência de manifestações tardias em decorrência da infecção pelo vírus da Rubéola: persistência ou reativação da infecção viral, presença de imunocomplexos e auto-anticorpos. Há relatos de endocrinopatias, deficiência auditiva,

manifestações oculares, panencefalite progressiva, diabetes mellitus insulino-dependente e comprometimento da tireóide (Sever et al, 1985).

1.8. Vacina contra rubéola (Brasil, 2001; CVE 2000; AAP, 2003; PLOTKIN, 2004; CVE 2004).

A vacinação contra a rubéola é o meio mais eficaz de prevenir contra a infecção pelo vírus da rubéola. No atual calendário de vacinação do Programa Nacional de Imunizações, é aplicada de forma combinada com as vacinas contra o sarampo e caxumba (vacina tríplice viral), aos 12 meses de idade, com uma segunda dose entre quatro e seis anos de idade. O objetivo da segunda dose é principalmente imunizar as crianças que apresentem falha vacinal primária (cerca de 5%), após a primeira dose.

1.8.1. Cepas vacinais

As primeiras vacinas de vírus atenuados contra a rubéola, contendo as cepas denominadas HPV-77 e Cendehill, foram licenciadas nos EUA em 1996 e 1970. Posteriormente, foi desenvolvida uma vacina com outra cepa, a RA27-3, obtida pela atenuação de um vírus isolado de feto abortado infectado; a atenuação foi realizada em culturas diplóides humanas (fibroblasto de pulmão fetal- células WI-38). A cepa RA 27/3 é mais imunogênica e menos reatogênica que a HPV-77 e a Cendehill (PLOTKIN, 1973), e por isso hoje quase todos os países do mundo a

utilizam, com exceção no Japão que dispõe de cinco outras cepas: Matsuba, TCRB19, Takahashi, Matsuura e TO-336.

1.8.2. Eficácia

A vacina tem elevada eficácia, superior a 95%. A proteção inicia-se cerca de duas semanas após a aplicação e a imunidade induzida pela vacina é duradoura, provavelmente por toda a vida.

1.8.3. Eventos adversos

É uma vacina bem tolerada e pouco reatogênica. No entanto algumas pessoas vacinadas poderão apresentar reações locais (dor, edema, rubor e calor), febre e exantema (entre o 5º e 12º dia após a vacinação), linfadenopatia (entre o 5º e 12º dia), dor articular (7º e 21º dia) e reações imediatas de hipersensibilidade

1.8.4. Contra-indicações gerais.

Por se tratar de uma vacina atenuada, é contra-indicada em gestantes, nas pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida (exceto as crianças infectadas pelo vírus HIV assintomáticas), naquelas com neoplasias malignas, nas pessoas em tratamento com corticóides em doses elevadas (equivalente a prednisona na dose de 2 mg/kg/dia ou mais,

por mais de suas semanas) ou submetidas a terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia, radioterapia, etc) ou com história de reação anafilática em doses anteriores ou a qualquer componente da vacina.

1.8.5. Vacinação contra rubéola em mulheres grávidas

Em 1971, o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos EUA implantou um sistema de notificação de gestantes que foram vacinadas 3 meses antes ou após a concepção, para seguimento da gestação e avaliação dos conceitos (CDC, 1981).

No período de 1969 a 1978 as vacinas utilizadas eram a Cendehill e a HPV-77 e, a partir de 1979, a RA27/3.

No período de 1971 a 1988, o CDC já tinha o registro de 1 221 gestantes vacinadas. Foi possível avaliar 290 RN de 538 gestantes vacinadas com a cepa Cendehill ou HPV-77. Nenhum apresentou manifestações clínicas compatíveis com a SRC. Oito RN de mães suscetíveis ou com situação imunológica para rubéola ignorada que apresentaram anticorpos da classe IgM reagentes para rubéola todos foram examinados e nenhum apresentou manifestações clínicas compatíveis com a SRC (CDC, 1989; PLOTKIN, 2004).

Com a cepa RA27/3, 683 gestantes foram vacinadas inadvertidamente. Foi possível avaliar 562 RN filhos dessas mães e nenhum apresentou manifestações clínicas compatíveis com a SRC. Foram

identificadas 272 gestantes suscetíveis à rubéola. e foi possível avaliar clinicamente 212 RN. Nenhum apresentou manifestações clínicas compatíveis com SRC. Dois RN apresentaram hipospádia, mas esta manifestação nunca foi relacionada com a SRC. Foi possível realizar sorologia em 154 dos RN, em apenas dois (1,3%), havia anticorpos IgM anti-rubéola. O método laboratorial utilizado para realizar as sorologias para rubéola, até 1985, era a inibição da hemaglutinação (HI) e, posteriormente, o método de enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (CDC, 1989).

Além disso, nesse mesmo período, foram realizados estudos de isolamento viral nos produtos de concepção dessas gestantes vacinadas. Verificou-se que a taxa de isolamento viral nos produtos da gestação das mães vacinadas com a cepa RA27/3 foi de 3%(1/34), enquanto para as vacinadas com a cepa Cendehil e HPV-77 foi de 20% (17/85) (CDC, 1987).

No Reino Unido, no período de 1981 a 1990, também foi realizado um acompanhamento de gestantes vacinadas contra a rubéola: 61 gestantes foram vacinadas com a cepa RA 27/3. e 30 (49,2%) eram suscetíveis no momento da vacinação. Dessas 30 gestações foi possível avaliar 26 nascidos vivos (86,6%), 2 natimortos (6,7%) e 2 abortos espontâneos (6,7%). Apenas um RN (5,0%, 1/20), assintomático, apresentou sorologia reagente para Rubéola (1/20) (TOOKEY et al, 1991)

Na Alemanha, no período de 1971 a 1983, 25 gestantes foram vacinadas com a cepa RA27/3 e 16 delas (64,0%) eram suscetíveis.

Nenhum RN dentre os 12 avaliados, apresentou sorologia reagente. O teste laboratorial utilizado foi a hemaglutinação indireta (HI) (ENDERS, 1985) (Quadro 1).

Quadro 1: Gestantes suscetíveis vacinadas contra a rubéola (cepa RA 27/3), e avaliação clínica dos seus recém-nascidos.

País	Gestantes suscetíveis	Nascidos vivos examinados	RN com SRC	RN* com IgM+
EUA	272	212	-	2/154 (1,3%)
Reino Unido	30	26	-	1/20 (5,0%)
Alemanha	16	12	-	0/12 (0,0%)
Total	318	250	-	3/186 (1,6%)

*número de RN com IgM reagente/ número de RN que colheram sangue

Um estudo canadense avaliou 94 mulheres vacinadas com a cepa RA27/3 durante a gestação ou nos três meses precedentes; 53(58,2%) delas eram suscetíveis para rubéola. As 94 gestantes foram comparadas com outras 94 expostas a medicamentos não teratogênicos (como salicilatos, penicilina, anti-histamínicos, acetaminofen) ou que haviam realizado radiografias de arcada dentária. Foram pareadas de acordo com a idade materna, idade gestacional, consumo de álcool, tabagismo e uso de drogas durante a gestação.

A comparação do produto das gestações dos dois grupos, não mostraram diferença nas taxas de aborto espontâneo (RR=0,74; IC95%, 0,25-2,3), prematuridade (RR=0,93; IC95%, 0,32-2,7) ou baixo peso (p=0,74) (BAR-OZ et al, 2004).

De acordo com a Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), em 2001, grupo assessor do Serviço de Saúde Pública dos EUA, analisou os dados relativos a 680 RN de mulheres suscetíveis a rubéola e vacinadas durante a gravidez ou nos três meses precedentes nos Estados Unidos, Inglaterra, Suécia e Alemanha; as vacinas utilizadas foram HPV-77, Cendehill e RA27/3. Não foi identificada nenhuma criança com malformações compatíveis com a SRC. O risco teórico calculado nesta amostra foi baixo, variou de zero a 0,5%. Limitando-se a análise dos 293 RN de mães que foram vacinadas uma a duas semanas antes ou quatro a seis semanas após a concepção, o risco teórico máximo seria de 1,3%. Esse risco é consideravelmente menor que o risco de SRC, nos recém-nascidos de mães infectadas pelo vírus selvagem nas primeiras 20 semanas de gestação, que é superior a 20%. No entanto, como precaução, o ACIP manteve a recomendação de não vacinar gestantes, e orientar as mulheres em idade fértil a evitar a gravidez por um mês após a vacinação (CDC, 2001).

A meta proposta na campanha estadual de vacinação contra rubéola em 2001, era vacinar cerca de 5 milhões de mulheres na faixa etária de 15 a 29 anos de idade e como precaução, de acordo com a Norma do Programa Estadual de Imunizações optou-se por não vacinar gestantes e as mulheres vacinadas, deveriam ser orientadas a evitar a gravidez por um mês (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 1998).

Considerando a experiência da regional de Campinas durante a campanha de vacinação contra a Febre Amarela, quando, apesar das orientações para não vacinar mulheres grávidas, 480 gestantes foram vacinadas, foi implantado em todo o estado de São Paulo, um Sistema Estadual de Notificação de Gestantes vacinadas (SENGV). O objetivo deste sistema foi de acompanhar as gestantes vacinadas contra a rubéola, identificar as suscetíveis e avaliar os RN infectados pelo vírus vacinal.

Levando-se em conta que o número de RN infectados pelo vírus vacinal descritos na literatura não é muito grande e que a disponibilidade atual de métodos laboratoriais permitirá uma detecção mais sensível e específica de gestantes suscetíveis e dos RN infectados pelo vírus vacinal; este estudo foi desenvolvido para uma melhor avaliação do efeito da vacina contra a rubéola sobre o produto conceptual.

2 - OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Estudar os efeitos da vacina contra rubéola sobre o produto da gestação de mulheres vacinadas durante campanha realizada no Estado de São Paulo em 2001.

2.2. Objetivos específicos

- Estimar o risco de infecção congênita pelo vírus da vacina contra rubéola, nas gestantes suscetíveis.
- Avaliar os recém-nascidos infectados pelo vírus da vacina contra rubéola e verificar se apresentaram síndrome da rubéola congênita.
- Comparar o risco de ocorrência de aborto, baixo peso e prematuridade entre as gestantes suscetíveis e imunes.

3 – CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1. População e Área de Estudo

A população de estudo foi constituída por gestantes, independente da idade gestacional, residentes no estado de São Paulo, vacinadas durante a campanha de vacinação realizada neste Estado, no período de novembro de 2 001 a fevereiro de 2 002 e identificadas no SENGV.

A área de estudo foi o estado de São Paulo, que em 1 992 iniciou a vacinação contra a rubéola utilizando como estratégia uma campanha estadual de vacinação de todas as crianças entre um a dez anos de idade. Em seguida, esta vacina foi incluída no calendário oficial para as crianças com 15 meses de idade e para mulheres no pós-parto e abortamento. A vacina utilizada foi a tríplice viral.

A cobertura vacinal atingida durante a campanha estadual realizada em 1992, foi de 95,7%. O objetivo desta campanha foi diminuir a força de infecção , com queda da circulação viral e conseqüente proteção às mulheres em idade fértil (MASSAD et al., 1995).

Para manutenção desta situação, as coberturas vacinais nas atividades de rotina, nos anos seguintes, deveriam manter-se elevadas e homogêneas. No entanto cerca de 30 a 40% dos municípios do Estado, não atingiram a meta proposta, que era vacinar 95% das crianças com um ano de idade com a vacina tríplice viral. Este fato aliado à falha vacinal (5,0%) contribuiu para o acúmulo de suscetíveis. (CVE, 2001).

No ano de 2 000, ocorreu uma epidemia no Estado de São Paulo. A maior proporção dos 2 556 casos confirmados, encontrava-se na faixa

etária de 20 a 29 anos de idade (58,6%) e também a de maior risco de adoecimento (23,7 casos/100 000 hab). Neste mesmo ano foram notificados 133 casos de rubéola em gestantes, sendo a maioria (72%), nas mulheres entre 20 a 29 anos de idade.

3.2. Vacina utilizada na Campanha Estadual de vacinação.

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

3.3. Conceitos e Definições (Figura 1)

- **Gestante suscetível:**

Definiu-se como gestante suscetível, aquela em que a coleta de sangue tenha sido realizada até 70 dias após a vacinação e nas quais o teste de imunodiagnóstico (ELISA) específico contra a rubéola, mostram-se reagentes para anticorpos da classe IgM, ou reagentes para as classes IgM e IgG, ou ainda de baixa avides.

Foram também consideradas suscetíveis aquelas nas quais a coleta de sangue tenha sido efetuada mais de 70 dias após a vacinação e que tenham se mostrado reagentes para anticorpos da classe IgM, ou reagentes para as classes IgM e IgG.

- **Gestante imune:**

Definiu-se como gestante imune, aquela em que a coleta de sangue tenha sido realizada até 30 dias após a vacinação e nas quais o teste de imunodiagnóstico (ELISA) específico contra a rubéola, mostram-se não reagentes para anticorpos da classe IgM e reagentes para anticorpos da classe IgG.

Foram consideradas também gestante imune, aquela em que a coleta de sangue tenha sido realizada entre 30 e 70 dias após a vacinação e nas quais o teste de imunodiagnóstico (ELISA)

específico contra a rubéola, tenha se mostrado reagente para anticorpos da classe IgG e com elevada avides.

Figura 1: Diagrama para investigação de gestantes vacinadas. Estado de São Paulo. 2001 - 2002.

- **Gestantes com imunidade indeterminada:**

Definiu-se como gestante com imunidade indeterminada, aquela em que a coleta de sangue tenha sido realizada após 70 dias da vacinação e nas quais o teste de imunodiagnóstico (ELISA) específico contra a rubéola, tenha se mostrado não reagente para anticorpos da classe IgM e reagente para a classe IgG.

- **Gestantes soronegativas**

Definiu-se como gestante soronegativa, aquela em que a coleta de sangue tenha sido realizada com mais de 30 dias após a vacinação e nas quais o teste de imunodiagnóstico (ELISA) específico contra a rubéola, tenha se mostrado não reagente para anticorpos das classes IgM e IgG.

- **RN infectado pelo vírus vacinal**

Definiu-se como RN infectado pelo vírus vacinal aquele que submetido ao teste de imunodiagnóstico (ELISA) específico contra a rubéola, tenha se mostrado reagente para anticorpos da classe IgM ou para as classes IgM e IgG e cuja mãe tenha sido classificada como suscetível.

- **RN com síndrome da rubéola congênita**

Definimos como RN com SRC, aquele que se mostrou infectado pelo vírus vacinal e que apresentou duas das complicações relacionadas no item 1 ou uma do item 1 associada a outra do item 2 (CVE, 1999), explicitadas a seguir:

1) catarata/glaucoma (interpretar como uma só manifestação), cardiopatia congênita, surdez, retinopatia pigmentar;

2) púrpura, esplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalite, radioluscências ósseas.

- **Aborto**

Definiu-se como aborto a perda conceptual com menos de 500 g de peso ou 22 semanas de idade gestacional.

- **Prematuridade**

Definiu-se como prematuro todo RN com menos de 37 semanas completas de gestação.

- **Baixo Peso ao nascer**

Definiu-se como de baixo peso todo RN com peso ao nascer menor que 2500 g.

3.4. Delineamento do estudo

É um estudo de coorte prospectivo na qual descreve-se as gestantes vacinadas, estima-se o risco de infecção congênita pelo vírus vacinal e investiga-se os fatores associados a três desfechos: aborto, prematuridade e baixo peso ao nascer.

A Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, da Secretaria de Estado da Saúde, ao planejar e organizar a Campanha, implementou um Sistema Estadual de Notificação de Gestantes Vacinadas (SENGV). O Estado de São Paulo é dividido em 24 regionais administrativas de saúde, as Direções Regionais de Saúde (DIRS), cada uma tem uma equipe de Vigilância Epidemiológica que dentre as várias atribuições, coordena as ações do Programa Estadual de Imunizações que é executado pelos municípios da sua regional. Com o objetivo de discutir os objetivos e o planejamento das ações que seriam desenvolvidas durante a campanha, foram realizadas reuniões preparatórias com as 24 regionais que repassavam as informações para os seus respectivos municípios. Foi elaborado um informe técnico com as justificativas da campanha, população alvo, informações relativas a vacina utilizada e as suas contra-indicações, ressaltando que mulheres grávidas não deveriam ser vacinadas, acrescentando a orientação de notificar o serviço de saúde, caso fosse vacinado (Anexos).

As gestantes vacinadas ou as mulheres que engravidaram até três meses após a vacinação, foram orientadas a procurar uma unidade de saúde, para preenchimento da ficha de notificação e solicitação de sorologia específica para rubéola (Anexos). Coletou-se uma amostra de sangue, que foi encaminhada para o Instituto Adolfo Lutz.

A ficha de notificação foi encaminhada para a Secretaria Municipal de Saúde, depois para o serviço de VE da DIR e posteriormente para o Centro de Vigilância Epidemiológica.

As gestantes foram orientadas a retornar às unidades de saúde para serem informadas dos resultados dos exames. As suscetíveis e imunes foram convidadas a participar do estudo. Uma vez concordando, eram entrevistadas por profissionais treinados, respondendo a um questionário específico.

As gestantes suscetíveis para rubéola, foram orientadas quanto aos possíveis riscos teóricos para o seu bebê e também recebiam um “kit”, para ser entregue na maternidade contendo: orientações específicas para coleta de sangue do RN, conservação e transporte do sangue para o Instituto Adolfo Lutz e impresso para solicitação de exame (Anexos).

O entrevistador retornava ao domicílio das gestantes suscetíveis e imunes até 30 dias após o nascimento para obter informações relativas ao RN. E coletava amostra de sangue do RN nas situações em que este procedimento não havia sido realizado no local de nascimento.

O planejamento e a organização deste estudo foi realizado pela Divisão de Imunização, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória e a Central do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. A equipe do projeto era composta por um coordenador, quatro supervisores de campo, 24 coordenadores das VES das regionais de saúde, quatro pediatras, um estatístico, uma secretária , um digitador e 120 entrevistadores de campo.

3.5. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no estudo todas as mulheres que preencheram os seguintes critérios:

- Gestantes, independentemente da idade gestacional, vacinadas durante a campanha de vacinação contra a rubéola, que foram notificadas ao SENGv, com comprovante de vacinação e que foram submetidas a sorologia para rubéola.
- Mulheres vacinadas durante a campanha de vacinação contra a rubéola, e tenham engravidado até três meses após a vacinação, que foram notificadas ao SENGv com comprovante de vacinação e que foram submetidas a sorologia para rubéola.

Foram excluídas todas as mulheres sem comprovação de gravidez por meio de testes específicos e que não tenham sido submetidas a testes imunológicos para a pesquisa de anticorpos específicos contra a rubéola após a vacinação. Foram também excluídas as gestantes de imunidade indeterminada para rubéola, ou que não apresentaram conversão sorológica, após terem sido vacinadas.

Foram incluídos todos os RN de mãe classificadas como suscetíveis a rubéola e que submetidos ao teste de imunodiagnóstico (ELISA)

específico contra a rubéola, tenham se mostrado reagentes para anticorpos da classe IgM.

Foram excluídos do estudo os RN filhos de mães imunes e de imunidade indeterminada para rubéola, ou que não apresentaram conversão sorológica, após terem sido vacinadas.

3.6. Diagnóstico laboratorial

3.6.1. Sorologia para rubéola

Os testes sorológicos para rubéola foram realizados no Laboratório Central e Laboratórios Regionais do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Para realização das sorologias (qualitativas), foram utilizados os testes imunoenzimáticos (ELISA) e para o IgM a técnica de captura, realizado em microplaca . Ambos os testes do laboratório Organon, Holanda..

3.6.2. Teste de avidéz

A avidéz de anticorpos IgG anti-rubéola, foi determinada utilizando-se um kit comercial (Enzygnost-rubella, Dade-Behring) e a uréia 8M como agente dissociante. Foram encaminhados para realização do teste de avidéz as amostras colhidas entre 30 e 70 dias após a vacinação, com testes imunológicos para a pesquisa de anticorpos específicos contra

a rubéola apresentando anticorpos específicos da classe IgM não reagente e da classe IgG reagente. Índices iguais ou inferiores a 30%, foram considerados de baixa avidéz (HEDMAN et al, 1993; THOMAS et al, 1991).

3.7. Fonte de dados e instrumentos de coleta

Todos os dados relativos as gestantes e os produtos da concepção foram obtidos no banco de dados da Divisão de Imunizações do Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac" da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Os dados relativos às gestantes que não foram entrevistadas, puderam ser obtidos a partir de uma busca no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC), o que permitiu uma comparação de algumas características demográficas e biológicas das gestantes e dos seus RN com gestantes e RN do estudo.

Os instrumentos de coleta da informação foram a ficha de notificação de gestantes vacinadas e questionários específicos, elaborados para a realização deste estudo (Anexos).

3.8. Análise de dados

A descrição das variáveis é apresentada através da sua distribuição percentual por categoria ou pela média e mediana. A análise comparativa usou o teste do qui-quadrado de Yates para variáveis categóricas e o teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. Todos os cálculos foram efetuados

usando os “softwares” estatísticos Epi-Info versão 6 e SPSS versão 8. A medida de risco utilizada foi a incidência e a medida de associação a *odds ratio*. Os dados que na análise univariada, apresentaram um valor de $p < 0,20$, foram posteriormente submetidos à análise multivariada, utilizando o modelo de regressão logística, com a finalidade de avaliar simultaneamente a influência das diversas variáveis na ocorrência de aborto, baixo peso e prematuridade.

O nível de significância para todos os testes foi fixado em $p < 0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

3.9. Avaliação dos RN infectados pelo vírus vacinal

Os RN com sorologia específica para rubéola (ELISA) com IgM reagente, foram encaminhados para quatro pediatras de referência e submetidos a seguinte investigação diagnóstica: exame clínico, incluindo peso, estatura e perímetro cefálico (PC), exame radiológico dos ossos longos, avaliação cardiológica e realização de ecocardiografia, avaliação oftalmológica, com realização de fundo de olho, avaliação auditiva com realização de emissão de ondas otoacústicas e/ou BERA, avaliação neurológica e avaliação de geneticista.

Os resultados das avaliações eram anotadas em questionário próprio e posteriormente digitadas em banco de dados (Anexos) .

3.10. Tamanho amostral

O estudo incluiu o universo de mulheres que cumpriram os critérios de inclusão, que totalizou de 2 077 gestantes vacinadas..

3.11. Variáveis de estudo

As variáveis consideradas dependentes foram aborto, prematuridade e baixo peso ao nascer, enquanto que as independentes foram as características sócio-demográficas (idade, local de residência, escolaridade), relativas a tempo (data da aplicação da vacina, DUM, data da concepção), ao espaço (distribuição das notificações segundo DIR), e os fatores de risco reconhecidamente relacionados a gestação (peso e altura materna, paridade, pressão alta, diabetes, cardiopatia, ameaça de parto prematuro, agressão, tabagismo, consumo de álcool), e características do produto da gestação (peso e altura do RN, PC, idade gestacional, APGAR no primeiro e quinto minuto, tipo de parto).

3.12. Preparo do banco de dados

As informações obtidas a partir das fichas de notificações e dos questionários foram armazenadas eletronicamente, utilizando o *software* EPI-Info versão 6.4. Foram realizadas as análises de consistência de todas as variáveis e a eliminação das duplicidades. As informações relativas a gestação e as condições do RN referentes às mulheres que não foram entrevistadas, foram obtidas a partir do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC).

3.13. Aspectos Éticos da Pesquisa

A pesquisa observa as recomendações da Resolução no. 196 de 10/10/1996, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As gestantes elegíveis foram convidadas a participar do estudo, e orientadas acerca dos seus objetivos e dos procedimentos que seriam realizados. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi oferecido para leitura com elucidação de possíveis dúvidas e, havendo anuência, o termo foi assinado. Nenhuma informação que permita identificar as pessoas incluídas no estudo será divulgada, de forma a garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa, utilizando-se os dados exclusivamente para os propósitos deste estudo.

4 - RESULTADOS

4.1. Distribuição das notificações de gestantes vacinadas no Sistema Estadual de Notificações de Gestantes Vacinadas.

Durante a Campanha Estadual foram vacinadas 4.408.844 mulheres entre 15 a 29 anos de idade, atingindo-se uma cobertura vacinal de 91,16%, sendo a faixa etária entre 15 a 19 anos, a que apresentou melhor cobertura (100,4%). (Gráfico.4).. Avaliando-se por DIR, a cobertura vacinal variou entre 87,98% (DIR XVIII-Ribeirão Preto) a 100,0% (DIR XIII-Franca) (Gráfico.5.).

Fonte: Divisão de Imunização/CVE/CCD/SES-SP

Gráfico 4: Campanha de vacinação contra rubéola em mulheres entre 15 a 29 anos de idade.: Cobertura vacinal por DIR. Estado de São Paulo. 2001.

Fonte: Divisão de Imunização/CVE/CCD/SES-SP

Gáfico 5: – Campanha Estadual de Vacinação contra rubéola: Cobertura vacinal por faixa etária. Estado de São Paulo. 2001.

No SENGV foram notificadas 6 473 mulheres grávidas vacinadas. Considerando-se que o total de mulheres vacinadas na campanha foi de 4.408.844 mulheres foram vacinadas, temos 1,47 gestantes vacinadas para cada 1000 doses aplicadas. Entre as regionais, esta proporção variou de 0,63 a 3,52 gestantes vacinadas para cada 1 000 doses aplicadas. As regionais de Marília, Ribeirão Preto, Barretos e São João da Boa Vista, apresentaram as maiores proporções 3,52, 3,24, 3,21 e 3,02 gestantes vacinadas para cada 1.000 doses aplicadas, respectivamente (Gráfico.6.).

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

Gráfico 6 Distribuição de notificações por DIR de gestantes vacinadas por 1.000 doses aplicadas. Estado de São Paulo. 2001 - 2002

4.2. Número de sorologias realizadas, classificação das gestantes vacinadas e taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal.

Do total de 6 473 notificações, foram coletadas amostras de sangue de 5 580 (86,2%) gestantes para realização de sorologia para rubéola. Das restantes 893 (13,8%) foram preenchidas apenas a ficha de notificação.

Das 5 580 gestantes que realizaram sorologia, 811 (14,5%) eram suscetíveis para rubéola no momento da vacinação, 2 135 (38,3%) se revelaram imunes, 2 607 (46,7%) com situação imunológica indeterminada, e 27 (0,5%) permaneceram soronegativas após a vacinação. Foram encaminhadas para realização do teste de avidéz 1 686

amostras e os resultados foram: 118 (7,0%) baixa aversez, 1 483 (88,0%) elevada aversez e 85 (5,0%) inconclusivas.

A distribuição espacial, por município das gestantes suscetíveis e imunes notificadas é apresentada na figura (Figura.2..). Observa-se uma concentração de gestantes nos municípios da Grande São Paulo (DIR I a V), sendo 52% (422/811) das suscetíveis e 43% (918/2135) das imunes. Esta proporção de gestantes concentradas na Grande São Paulo, é semelhante à observada na distribuição da população da de mulheres entre 15 a 29 anos de idade.

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

Figura : Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes por município. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Das 811 gestantes suscetíveis, foram coletadas amostras de sangue de 580 RN (71,5%), em 231 (28,5%) a coleta não foi realizada.

Das 580 amostras coletadas dos RN, 27 (4,4%) apresentaram sorologia reagente para rubéola (IgM). A taxa de infecção pelo vírus vacinal, em gestantes suscetíveis foi de 4,7% (27/580). (Figura 3.)

Figura 1: Distribuição das notificações, sorologias realizadas e classificação das gestantes vacinadas. Estado de São Paulo, 2001- 2002.

4.3. Características RN infectados pelo vírus da rubéola e suas mães (Tabela 2).

Dentre as 27 mães dos RN infectados pelo vírus da rubéola, a idade média no momento da vacinação foi de 24 anos, cerca de metade tinha 8 anos ou mais de estudo formal e todas realizaram acompanhamento no pré-natal, a maioria no serviço público.

Tabela 2 : Características sócio-demográficas das mães dos RN infectados pelo vírus vacinal (N=27). Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Mães dos RN	
	(n=27)	
	N	(%)
Idade a época da vacinação (em anos)		
Média	24,0	
mediana	24,0	
Mínimo-máximo	16-33 anos	
< 20 anos	0 (0,0%)	
>20 anos	27 (100,0%)	
Total	27 (100,0%	
Raça/etnia		
Branca	20 (74,0%)	
Não Branca	7 (26,0%)	
Total	27 (100,0%)	
Anos de estudo formal		
Média	7,8	
Mediana	8,0	
Mínimo-máximo	1 - 15	
= 8 anos	14 (51,8%)	
< 8 anos	13 (48,2%)	
Total	27 (100,0%)	
Estado civil		
Com união	20 (77,8%)	
Sem união	6 (22,2%)	
Total	27 (100,0%)	
Tipo de Serviço pré-natal		
Público	21 (81,5%)	
Não-público	5 (18,5%)	
Total	27 (100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

A vacina contra a rubéola foi aplicada, no início da gestação, em média nas primeiras três semanas e apenas uma mãe engravidou após a vacinação. As coletas de amostras sanguíneas das gestantes foram realizadas em média 61 dias após a vacinação, variando de 10 a 251 dias (Tabela.2).

Em relação à informação da contra-indicação da vacina contra rubéola durante a gestação, observou-se que a maioria (81,5%) relatava ter sido avisada. No entanto foram vacinadas por não conhecer seu estado de gravidez no dia da vacinação. (Tabela.3)

Tabela 3: Características das mães dos RN infectados pelo vírus vacinal, com referência a vacinação. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Mães dos RN (N=27)
IG na vacinação (em semanas)	
Média	3,6
mediana	3,5
Mínimo-máximo	3 - 10 *
Intervalo entre vacina e coleta (em dias)	
Média	61,5
mediana	52
Mínimo-máximo	10 - 251
Foi informada da contra-indicação	
Sim	23 (81, 5%)
Não	4 (18,5%)
Total	27 (100,0%)
Sabia estar grávida no dia da vacina	
Não	27 (100%)
Sim	0 (0,0%)
Total	27 (100,0%)

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

IG: Idade gestacional

* uma mãe engravidou três semanas após ter sido vacinada

Em relação às complicações apresentadas durante a gestação, 11 (40,7%) mães apresentaram alguma intercorrência, sendo a mais comum a infecção urinária. Com relação às características biológicas e sociais, as mães tinham em média 61 kg antes de engravidar e 1,62 m de altura. Quase a metade delas (44,4%) era nulípara, oito (30,3%) eram fumantes, cinco (18,5%) apresentaram infecção urinária, duas (7,4%) tinham pressão alta e duas (7,4%) apresentaram ameaça de parto prematuro. Nenhuma sofreu agressão física (Tabela..4).

Tabela 4: Características biológicas e complicações durante a gestação das mães dos RN infectados pelo vírus vacinal. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Mães dos RN (N=27)
Peso anterior a gravidez (em kg)	
Média	61,2
mediana	59,5
Mínimo-máximo	45,0 – 87,9
Altura (em centímetros)	
Média	1,62
mediana	1,61
Mínimo-máximo	1,5 -1,7
Paridade	
Nulípara	12 (44,4%)
1-3	13 (48,2%)
4 e +	2 (7,4%)
Total	27 (100,0%)
Tabagismo	
Não	18 (69,2%)
Sim	8 (30,8%)
Total	26 (100,0%)
Álcool	
Não	22 (88,5%)
Sim	3 (11,5%)
Total	27 (100,0%)
Agressão	
Não	26(100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	26 (100,0%)
Infecção urinária	
Não	22 (81,5%)
Sim	5 (18,5%)
Total	27 (100,0%)
Hipertensão Arterial	
Não	23 (92,6%)
Sim	2 (7,4%)
Total	27 (100,0%)
Ameaça de parto prematuro	
Não	25(92,6%)
Sim	2 (7,4%)
Total	27 (100,0%)

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

Com relação às características dos 27 RN tivemos: 16 (59,3%) nascidos de parto normal, 16 (59,3%) do sexo masculino, altura média de 48 cm, perímetro cefálico médio de 33cm, 7 (25,9%) eram prematuros e 6 (22,2%) nasceram com baixo peso. O Apgar no 5º. minuto de todos os 27 RN foi superior a 7. (Tabela 5)

Os RN que nasceram de baixo peso ou prematuros, apenas um necessitou permanecer no berçário, para receber antibioticoterapia devido a infecção. Os outros RN não apresentaram intercorrências.

Do total de 9 crianças que nasceram prematuras e/ou com baixo peso, duas tinham baixo peso e não eram prematuras, três eram apenas prematuras, as outras quatro, eram prematuras e com baixo peso.

Dentre as mães dos sete prematuros observou-se que três apresentaram alguma complicação durante a gestação. A primeira era hipertensa, necessitando receber medicação específica, a segunda apresentou sangramento vaginal necessitando de repouso domiciliar e uso de corticóide, , a terceira apresentou infecção urinária sendo tratada com antibiótico específico.

Em relação as mães dos RN com baixo peso, duas apresentaram complicações durante a gestação, uma com hipertensão necessitando medicação específica e a outra com infecção urinária sendo tratada com antibiótico específico.

Tabela 5 : Características biológicas dos RN infectados pelo vírus vacinal . Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Recém Nascidos (n=27)
Intervalo de coleta após o nascimento	19,6 dias
Tipo de parto	
Normal	16(59,3%)
Fórceps	0 (0,0%)
Cesárea	11 (40,7%)
Total	27 (100,0%)
Sexo	
Feminino	11 (40,7%)
Masculino	16 (59,3%)
Total	27 (100,0%)
Altura (em centímetros)	
Média	47,7
mediana	48,0
Mínimo-máximo	41 - 53
Perímetro cefálico (em centímetros)	
Média	33,3
mediana	33,0
Mínimo-máximo	30 - 37
Apgar no 5o. minuto	
< 7	0 (0,0%)
= 7	27 (100,0%)
Total	27 (100,0%)
Peso (em gramas)	
Média (mediana)	2,94 g (2,96)
Mínimo-máximo	1,7- 4,7g
= 1500 g	0 (0,0%)
1501-1999 g	3 (11,1%)
2000 -2499 g	3 (11,1%)
= 2500 g	21 (77,8%)
Total	27 (100,0%)
Idade Gestacional (em semanas)	
< 30 (extrema)	0 (0,0%)
31 a 34 (moderada)	2 (7,4%)
35 a 36 (limítrofe)	5 (18,5%)
= 37	20 (74,1%)
Total	27 (100,0%)

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

Nenhum dos 27 RN apresentou qualquer das manifestações clínicas transitórias descritas na SRC, ou seja, hepatoesplenomegalia, púrpura, meningoencefalite aguda ou icterícia com predomínio de bilirrubina direta (Tabela 6)

A avaliação das crianças infectadas ocorreu ao longo dos dois primeiros anos de vida. Nenhum dos 24 RN que realizaram radiografias para avaliação de presença de radioluscências ósseas, apresentou alterações radiológicas.

Nenhum dos 21 RN submetidos a exames específicos para avaliação de deficiência auditiva, como emissão de ondas otoacústicas e/ou BERA, apresentou deficiência auditiva.

Dos 21 RN que realizaram ecocardiograma apenas uma criança apresentou comunicação interatrial, com cerca de 0,5 cm de diâmetro, que fechou ainda no primeiro ano de vida.

Os 22 RN que foram avaliados por oftalmologistas, foram considerados normais e nenhuma criança apresentou catarata ou glaucoma, manifestações clínicas encontradas na SRC.

Nenhuma das 11 crianças avaliadas por geneticistas, apresentou dismorfismo evidente.

Dos 27 RN que foram avaliados ao longo dos dois primeiros anos de vida, nenhum apresentava comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor.

A maioria dos RN infectados (18/27, 66,6%) foi submetida a todos os exames previstos no protocolo de investigação (Tabela.6).

Tabela 6 : Distribuição das avaliações realizadas nos RN infectados pelo vírus vacinal. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Manifestações clínicas	Recém Nascidos (n=27)
	N (%)
Hepatoesplenomegalia	
Não	27 (100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	27 (100,0%)
Púrpura	
Não	27(100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	27 (100,0%)
Meningoencefalite	
Não	27 (100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	27 (100,0%)
Radioluscência óssea	
Não	24 (100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	24 (100,0%)
Deficiência auditiva	
Não	21 (100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	21 (100,0%)
Malformação congênita cardíaca	
Não	21 (94,5%)
Sim	1 * (4,5%)
Total	22 (100,0%)
Retinopatia, catarata, microftalmia	
Não	22 (100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	22 (100,0%)
Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	
Não	27(100,0%)
Sim	0 (0,0%)
Total	27 (100,0%)

* um paciente apresentou Comunicação Interatrial (CIA) ao nascer, que posteriorm ente fechou.
Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

4.4. Características das gestantes suscetíveis e imunes.

4.4.1. Entrevistas realizadas

Do total de 2 946 gestantes (811 suscetíveis e 2 135 imunes), foram realizadas 2 077 entrevistas sendo: 644 (79,4%) suscetíveis e 1433 (70,5%) imunes. Em 832 (28,2%) as entrevistas não foram realizadas pois as gestantes não foram localizadas, devido a mudança de endereço ou endereço não localizado. Apenas 37(1,2%) gestantes recusaram-se a responder o questionário (Tabela 7).

Tabela 7: Distribuição das entrevistas realizadas entre as gestantes suscetíveis e imunes. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Entrevistas	Suscetíveis		Imunes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Realizadas	644	79,4	1433	67,2	2.077	70,5
Não realizadas*	150	18,5	682	31,9	832	28,2
Recusas	17	2,1	20	0,9	37	1,3
Total	811	100,0	2.135	100,0	2946	100,0

* mudança de endereço, não localizado.

4.4.2. Características das gestantes suscetíveis e imunes.

Na tabela 8 encontra-se a distribuição das variáveis sócio-demográficas estudadas nos grupos das gestantes suscetíveis e imunes. Em relação as variáveis raça/etnia, estado civil e local de pré-natal, não se observou diferença entre os grupos. Em ambos, houve o predomínio da cor branca, o convívio com o seu parceiro e a realização de pré-natal, a maioria no serviço público.

Entre as suscetíveis houve uma maior proporção de gestantes na faixa etária maior ou igual a 20 anos de idade ($p < 0,000$). Inversamente no grupo das imunes houve uma maior proporção de gestantes com oito anos ou mais de estudo ($p < 0,001$).

Tabela 8 : Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes, segundo características sócio-demográficas. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Suscetíveis (N=644)	Imunes (N=1433)	Valor de p
Idade (em anos)			
Média	24,4	23,3	
mediana	24	23,0	
Mínimo-Máximo	15,2 - 34,5	14,7 - 40,9	
= 20 anos	546 (87,8%)	986 (68,9%)	<0,0001
<20anos	98 (15,2%)	447 (31,2%)	
Total	644 (100,0%)	1433 (100,0%)	
Raça/etnia			0,489
Branca	427 (67,3%)	977 (68,9%)	
Não branca	207 (32,7%)	439 (31,1%)	
Total	634 (100,0%)	1416 (100,0%)	
Anos de estudo formal			
Média	7,8	8,3	
mediana	8,0	8,0	
Mínimo-Máximo	0 - 16	0 - 18	
= 8 anos	361 (56,1%)	909 (63,5%)	0,001
< 8 anos	282 (43,9%)	523 (36,5%)	
Total	643 (100,0%)	1432 (100,0%)	
Estado civil			0,956
com união conjugal	492 (76,4%)	1.094 (76,4%)	
sem união conjugal	152 (23,6%)	338 (23,6%)	
Total	644 (100,0%)	1432 (100,0%)	
Tipo de Serviço do pré-natal			0,901
Público	558 (88,2%)	1243(87,8%)	
Não-público	75 (11,8%)	172 (12,2%)	
Total	633 (100,0%)	1415(100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

A vacina contra a rubéola, em ambos os grupos foi aplicada no início do primeiro trimestre da gestação. Em algumas a vacinação se deu antes da concepção, sendo 14,4% (92/638) no grupo das suscetíveis e 5,6% (79/1408) no das imunes. Em ambos os grupos a coleta de amostras de sangue para realização de sorologia para rubéola, ocorreu em média cerca de 40 a 50 dias após a vacinação (Tabela.9.).

Em relação a informação da contra-indicação da vacina contra rubéola durante a gestação, observa-se em ambos os grupos, que a maioria tinha sido informada. No entanto, apesar da informação, as mulheres foram vacinadas pois não sabiam que estavam grávidas no momento da vacinação (Tabela.9..).

Tabela 9: Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes segundo características relativas a vacinação. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Suscetíveis (N=644)	Imunes (N=1433)	Valor de p
IG na vacinação (em semanas)			
Média	3,1	3,9	
mediana	2,0	3,0	
Mínimo- Máximo	16 - 36	14 – 27	
Antes da concepção	92(14,4%)	79 (5,6%)	
Após a concepção	546(85,6%)	1329 (94,4%)	
Total	638 (100,%)	1408 (100,0%)	
Intervalo entre a vacina e coleta (em dias)			
Média	62,4	40,1	
mediana	56s	40	
Mínimo - Máximo	0 - 264	0 - 165	
Foi informada da CI			0,646
Sim	513 (80,1%)	1131 (79,0%)	
Não	128 (19,9%)	300 (21,0%)	
Total	641 (100,0%)	1431(100,0%)	
Sabia que estava grávida no dia da vacina			0,156
Não			
Sim	634 (98,9%)	1399(97,9%)	
Total	7 (1,1%)	30 (2,1%)	
	641 (100,0%)	1429 100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

IG: Idade gestacional; CI: Contra-indicação

A distribuição de gestantes suscetíveis e imunes não apresentou diferenças estatisticamente significantes quando analisadas segundo altura materna, peso anterior a gravidez, paridade, tabagismo, hábito de consumir bebida alcoólica ou ocorrência de alguma agressão doméstica. A infecção urinária foi a complicação mais freqüente em ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles. A hipertensão durante a gestação foi mais freqüente nas imunes ($p < 0,003$) e a ameaça de parto prematuro mais prevalente no grupo das suscetíveis ($p < 0,002$) (Tabela.10..).

Tabela 10 : Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes segundo características biológicas e complicações durante a gestação. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Suscetíveis (N=644)	Imunes (N=1433)	p valor
Peso anterior a gestação (kg)			
Média	58,9	58,7	
Mediana	56,0	57,0	
Mínimo-Máximo	36-112 Kg	34-115 kg	
Altura anterior a gestação (metros)			
Média	1,60	1,61	
Mediana	1,60	1,61	
Mínimo-Máximo	1,43 - 1,85 m	1,42 - 1,90 m	
Paridade			0,316
Nulíparas	293 (45,5%)	697 (48,6%)	
1 – 3	336 (52,2%)	697 (48,6%)	
4 e +	15 (2,3%)	39 (2,8%)	
Total	644 (100,0%)	1433(100,0%)	
Fumo			0,159
Não	563 (87,6%)	1218 (85,1%)	
Sim	80 (12,4%)	213 (14,9%)	
Total	643 (100,0%)	1431 (100,0%)	
Álcool			0,220
Não	587 (91,3%)	1330 (92,9%)	
Sim	56 (8,7%)	101 (7,1%)	
Total	643 (100,0%)	1431 (100,0%)	
Agressão			0,736
Não	626 (97,5%)	1389 (97,2%)	
Sim	16 (2,5)	41 (2,8%)	
Total	642 (100,0%)	1430 (100,0%)	
Infecção urinária			0,999
Não	513 (80,1%)	1148 (80,2%)	
Sim	128 (19,9%)	284(19,8%)	
Total	641 (100,0%)	1432 (100,0%)	
Pressão alta			0,003
Não	597 (93,1%)	1273 (88,9%)	
Sim	44 (6,9%)	159 (11,1%)	
Total	641 (100,0%)	1432 (100,0%)	
Ameaça de parto prematuro			0,002*
Não	613 (95,6%)	1316 (91,9%)	
Sim	28 (9,8)	116 (8,1%)	
Total	641 (100,0%)	1432 (100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

4.4.3. Características dos RN das gestantes suscetíveis e imunes e tipo de parto.

Em relação ao tipo de parto, cerca da metade das gestantes suscetíveis e imunes, tiveram parto normal. Os conceitos de ambos os grupos ao nascer foram comparáveis em relação ao sexo, altura, perímetro cefálico e Apgar no quinto minuto, parâmetros estes comparáveis aos de RN normais (Tabela 11...).

Tabela 11: Distribuição das gestantes suscetíveis e imunes, segundo tipo de parto e características biológicas dos conceptos. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Características	Suscetíveis (N=644)	Imunes (N=1433)	Valor de p
Tipo de parto			
Normal	341 (55,9%)	706 (53,2%)	0,467
Fórceps	20 (3,3%)	41 (3,1%)	
Cesárea	248 (40,8%)	580 (43,7%)	
Total	609 (100,0%)	1327 (100,0%)	
Sexo			0,965
Feminino	300 (49,3%)	653 (49,4%)	
Masculino	308 (50,7%)	670 (50,6%)	
Total	608 (100,0%)	1323 (100,0%)	
Altura (em cm)			
Média	48,3	47,9	
mediana	49,0	48	
Mínimo - máximo	34 - 56cm	23-59 cm	
Perímetro cefálico (em cm)			
Média	34,2	34,2	
mediana	34	34	
Mínimo - máximo	27,5 – 51,0 cm	22,5 – 50,0 cm	
Apgar no quinto Minuto			0,253
< 7	4 (0,7%)	18 (1,4%)	
= 7	594 (99,3%)	1269 (98,6%)	
Total	598 (100,0%)	1287 (100,0%)	
Aborto			0,127
Não	610 (94,7%)	1330 (92,8%)	
Sim	34 (5,3%)	103 (7,2%)	
Total	644 (100,0%)	1433 (100,0%)	
Peso (kg)			0,219
Média	3,2	3,2	
mediana	3,2	3,2	
Mínimo-máximo	1,3-4,8	0,7-3,2	
<2500 g	36 (5,9%)	100 (7,6%)	
>2500 g	572 (94,1%)	1219 (92,4%)	
Total	608 (100,0%)	1319 (100,0%)	
Idade gestacional			0,388
= 37 sem	550 (90,9%)	1205 (92,2%)	
< 37 sem	55 (9,1%)	102 (7,8%)	
Total	605 (100,0%)	1307 (100,0%)	
Natimorto			0,362
Não	642 (99,7%)	1430 (99,3%)	
Sim	2 (0,3%)	10 (0,7%)	
Total	644	1433 (100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

4.4.4 Risco de aborto, prematuridade e baixo peso entre as suscetíveis e imunes

As taxas de aborto foram 5,3% nas suscetíveis e 7,2% nas imunes ($p=0,127$), para prematuridade 9,1% para as suscetíveis e 7,8% para as imunes ($p=0,388$) e para baixo peso ao nascer 5,9% nas suscetíveis e 7,6% nas imunes ($p=0,219$).

Quando as gestantes são comparadas, não foram observadas associações entre vacinação de grávidas suscetíveis e ocorrência de aborto, com $RR=0,73$, (IC 95%: 0,50-1,07, $p=0,127$); de prematuridade, com $RR=1,16$ (IC95%: 0,85-1,59, $p=0,388$) e de baixo peso também não foi observado associação com a suscetibilidade, com $RR= 0,78$, (IC 95%: 0,54-1,13, $p=0,219$).

4.4.5. Análise das perdas

A partir do banco de dados do SINASC, foi possível identificar 100 gestantes suscetíveis (59,9%, 100/167), e 469 (66,8%, 469/702) gestantes imunes que não puderam ser entrevistadas pois não foram localizadas (Figura 4)

Figura 4: Distribuição das notificações, questionários realizados e das perdas. Estado de São Paulo, 2001- 2002.

Comparando-se o grupo das gestantes suscetíveis e imunes do estudo com as identificadas no SINASC, observa-se que não há diferença estatisticamente significativa entre as variáveis, exceto na comparação entre as imunes para estado civil e sexo do RN ($p=0,000$). Tal fato sugere que os resultados obtidos na pesquisa não foram influenciados pelas perdas. Não foi possível avaliar a taxa de abortamento, pois não há o registro de abortos no banco de dados do SINASC (Tabela.12, 13, 14 e 15).

Tabela 12: Distribuição das gestantes suscetíveis do estudo e das identificadas no SINASC, segundo características sócio-demográficas e paridade. Estado de São Paulo, 2001- 2002.

Características	Suscetíveis do estudo N= 644	Suscetíveis Sinasc N=100	p valor
Idade anos			
Média	24,4	23,6	
Mediana	24	23,0	
Mínimo-máximo	15,2 – 34,5	16-38	
= 20 anos	546 (87,8%)	83 (83,0%)	0,000
< 20 anos	98 (15,2%)	17 (17,0%)	
Total	644 (100,0%)	100 (100,0%)	
Anos de estudo formal			0,900
= 8 anos	361 (56,1%)	51(54,8%)	
< 8 anos	282 (43,9%)	42 (45,2%)	
Total	643 (100,0%)	93 (100,0)	
Estado civil			0,050
Com união	492 (76,4%)	67 (67,0%)	
Sem união	152 (23,6%)	33 (33,0%)	
Total	644 (100,0%)	100 (100,0)	
Paridade			0,950
Múltipara	351(54,5%)	46 (53,5%)	
Nulípara	293(45,5%)	40 (46,5%)	
Total	644 (100,0%)	86 (100,0%)	

Fonte: SEADE

Tabela 13: Distribuição das gestantes imunes do estudo e das identificadas no SINASC, segundo características sócio-demográficas e paridade. Estado de São Paulo, 2001- 2002.

Características	Imunes do estudo N=1433	Imunes Sinasc N=469	p valor
Idade em anos			
Média	23,3	22,8	
Mediana	23,0	22,0	
Mínimo-máximo	14,7 – 40,9	15 - 39	
= 20 anos	986(68,9%)	341 (72,9%)	0,109
< 20 anos	447 (31,2%)	127 (27,1%)	
Total	1433 (100,0%)	468 (100,0%)	
Anos de estudo formal			0,110
= 8 anos	909 (63,5%)	268(59,2%)	
< 8 anos	523 (36,5%)	185 (40,8%)	
Total	1432 (100,0%)	453 (100,0)	
Estado civil			0,000
Com união	1094 (76,4%)	295 (63,6%)	
Sem união	338 (23,6%)	169 (36,4%)	
Total	1432 (100,0%)	464 (100,0)	
Paridade			0,542
Múltipara	736(51,4%)	215 (49,5%)	
Nulípara	697(48,6%)	219 (50,5%)	
Total	1433 (100,0%)	434 (100,0%)	

Fonte: SEADE

Tabela 14: Distribuição dos RN das gestantes suscetíveis do estudo e identificadas no SINASC, de acordo com o tipo de parto e características biológicas. Estado de São Paulo. 2001-2002. características

Características	Suscetíveis do estudo N=644	Suscetíveis Sinasc N=100	p valor
Tipo de parto			0,536
Normal	341 (57,9%)	54 (54,0%)	
Cesárea	248 (42,1%)	46 (46,0%)	
Total	589 (100,0%)	100 (100,0%)	
Sexo			0,609
Fem	300 (49,3%)	46 (46,0%)	
Masc	308 (50,7%)	54 (54,0%)	
Total	608 (100,0%)	100 (100,0%)	
Duração da gestação em semanas			0,137
= 37 sem			
< 37 sem			
Total			
	550 (90,9%)	95 (96,0%)	
	55 (9,1%)	4 (4,0%)	
	605 (100,0%)	99 (100,0%)	
Peso do RN em gramas			0,565
= 2500	572 (94,1%)	92 (92,0%)	
< 2500	36 (5,9%)	8 (8,05)	
Total	608 (100,0%)	100 (100,0%)	

Fonte: SEADE

Tabela 15: Distribuição dos RN das gestantes imunes do estudo e identificadas no SINASC, segundo tipo de parto e características do RN.

Características	Imunes do estudo N=1433	Imunes Sinasc N=469	p valor
Tipo de parto			0,047
Normal	706 (54,9%)	283 (60,3%)	
Cesárea	580(45,1%)	186(39,7%)	
Total	1285 (100,0%)	469 (100,0%)	
Sexo			0,000*
Fem	653(49,4%)	186 (39,7%)	
Masc	670 (50,6%)	283(60,3%)	
Total	1323 (100,0%)	469 (100,0%)	
Duração da gestação em semanas			0,486
= 37 sem			
< 37 sem			
Total			
	1205 (92,2%)	432 (93,5%)	
	102 (7,8%)	30 (6,5%)	
	1307 (100,0%)	462 (100,0%)	
Peso do RN em gramas			0,919
= 2500	1219(92,2%)	432 (92,3%)	
< 2500	100 (7,6%)	36 (7,7%)	
Total	1319 (100,0%)	468 (100,0%)	

Fonte: SEADE

4.4.6. Análise comparativa dos desfechos prematuridade e baixo peso entre o grupo dos RN infectados pelo vírus vacinal, RN de mães suscetíveis e RN de mães imunes (Tabelas 16,17,18 e 19).

A incidência de baixo peso foi maior no grupo dos 27 recém nascidos infectados, quer seja quando comparados com os demais RN filhos de mães suscetíveis e não infectados - RR=4,5 (IC95%: 1,95-10.54, p=0,001; quer seja comparando-se com os RN das mães imunes - RR=3,3 (IC 95%:1,38-8,10, p=0,014).

Tabela 16: Distribuição dos RN infectados e RN não infectados de mães suscetíveis segundo o peso. Estado de São Paulo. 2001-2002.

Variável	RN infectado	RN não infectados de	Valor de p
Baixo Peso			p=0,001
Não	21 (77,8%)	551 (94,8%)	
Sim	6 (22,2%)	30 (5,2%)	
Total	27 (100,0%)	581 (100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

Tabela 17: Distribuição dos RN infectados e RN de mães imunes segundo peso. Estado de São Paulo. 2001-2002.

Variável	RN infectado	RN de mães imunes	Valor de p
Baixo Peso			p=0,014
Não	21(77,8%)	1219 (92,4%)	
Sim	6 (22,2%)	100 (7,6%)	
Total	27(100,0%)	1319 (100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

O mesmo ocorreu em relação à prematuridade. Comparando-se as incidências de prematuridade entre o grupo dos RN infectados pelo vírus vacinal e os demais RN de mães suscetíveis, observa-se que o risco foi mais elevado entre os infectados $RR=3,5$ ($IC_{95\%}: 1,55-7,91$, $p=0,005$). Comparando-se com os RN de mães imunes, as incidências também são mais elevadas com $RR=3,93$ ($IC_{95\%}: 1,70-9,09$, $p=0,002$), entre os infectados.

Tabela 18: Distribuição dos RN infectados e RN de mães suscetíveis, segundo prematuridade. Estado de São Paulo. 2001-2002.

Variável	RN infectado	RN de mães suscetíveis	Valor de p
Prematuro			p=0,005
Não	20 (74,1%)	530 (91,7%)	
Sim	7 (25,9%)	48 (8,3%)	
Total	27 (100,0%)	578 (100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

Tabela 19 : Distribuição de RN infectados e RN de mães imunes, segundo prematuridade. Estado de São Paulo. 2001-2002.

Variável	RN infectado	RN de mães imunes	Valor de p
Prematuro			0,002
Não	20(74,1%)	1205 (92,2%)	
Sim	7 (25,9%)	102 (7,8%)	
Total	27 (100,0%)	1307 (100,0%)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

4.4.7 Análise univariada e multivariada.

As análise univariadas e multivariadas utilizando o modelo de regressão logística, para estudo dos fatores associados ao abortamento, prematuridade e baixo peso, estão apresentadas nas tabelas 20 a 25.

Nestas análise univariadas e multivariadas, o objetivo era estimar se havia associação entre vacinar contra rubéola três meses antes ou após a concepção e ocorrência de aborto, prematuridade e baixo peso, independentemente de fatores de risco já conhecidos.

Os fatores associados à ocorrência de abortos, no modelo final de regressão logística, que mantiveram associação mesmo após o ajuste pelas demais variáveis foram: realização do pré-natal em local público com OR=2,7 (IC 95%: 1,17-6,22, p=0,02) e ameaça de parto prematuro com OR= 2,21 (IC 95%:1,21-4,03, p=0,01). Não se verificou associação entre o número de abortos e a suscetibilidade para rubéola com OR=0,68 (IC95%:0,44-1,06, p=0,093) e nem em relação ao período de concepção com OR=1,71 (IC95%:0,61-4,74, p=0,305) (Tabelas 20 e 23.)

Os fatores associados à prematuridade, no modelo final das análises utilizando a regressão logística multivariada foram: ser primigesta com OR=1,57 (IC 95%:1,11-2,22, p=0,011), ameaça de parto prematuro com OR= 3,57 (IC 95%:2,22-5,75, p=0,000) e ser fumante com OR=1,84 (IC95%:1,22-2,78, p=0,004). Na prematuridade também não se observou associação entre suscetibilidade para rubéola,

com OR=1,26 (IC95%:0,88-1,79, p=0,196) e o período de concepção com OR=1,15 (IC95%:0,54-2,45, p=0,715) (Tabela 21 e 24).

Os fatores de risco associados a ocorrência de baixo peso, na análise multivariada independente das demais foram: peso da mãe <50kg antes de engravidar, com OR=1,58 (IC95%:1,01-2,46, p=0,044), pressão alta com OR=2,25 (IC 95%:1,34-3,77; p=0,002), ameaça de parto prematuro com OR=2,37 (IC 95%:1,36-4,14, p=0,002) e prematuridade com OR=15,16 (IC95%:9,85-23,34, p=0,000). Não se observou associação entre suscetibilidade para rubéola, com OR=0,70 (IC95%:0,45-1,10; p=0,123) e o período de concepção com OR=0,60 (IC95%:0,28-1,25, p=0,171) (Tabela 22 e 25).

Tabela 20 : Análise univariada para fatores associados ao aborto. Estado de São Paulo, 2001-2002

Variável	Total	Aborto		OR não ajustado	Valor de p
		Sim	Não		
Idade materna em anos					0,227
≥20 anos	1531	107(7,0%)	1424(93,0%)	1,00	
<20 anos	546	30 (5,5%)	516 (94,5%)	0,77(0,51-1,17)	
Raça/etnia					0,777
Branca	1405	91(6,5%)	1314 (93,5%)	1,00	
Não branca	646	44 (6,8%)	602 (93,2%)	1,05(0,72-1,53)	
União conjugal					0,992
Sim	1586	104 (6,6%)	1482 (93,4%)	1,00 (Ref)	
Não	489	32 (6,5%)	457(93,5%)	0,99(0,66-1,50)	
Tipo de Serviço Pré-Natal					0,017
Conv/part	248	6 (2,4%)	242 (97,6%)	1,00 (Ref)	
Público	1804	111(6,2%)	1693 (93,8%)	2,64(1,15-6,08)	
Peso mãe					0,301
≥50 kg	1642	107 (6,5%)	1535(93,5%)	1,00(Ref)	
<50 kg	409	21 (5,1%)	388 (94,9%)	0,77(0,48-1,26)	
Altura da mãe em metros					0,961
≥1,50 m	1917	119 (6,2%)	1798(93,8%)	1,00(Ref)	
<1,50 m	66	4 (6,1%)	62 (93,9%)	0,97(0,35-2,72)	
Primigesta					0,68
Não	1087	82(7,5%)	1005 (92,5%)	1,00(Ref)	
Sim	990	55(5,6%)	935(94,4%)	0,72(0,51-1,03)	
Hipertensão					0,334
Não	1869	125 (6,7%)	1744(93,3%)	1,00(Ref)	
Sim	203	10 (4,9%)	193(95,1%)	0,72(0,37-1,40)	
Infecção Urinária					0,002
Não	1659	122 (7,4%)	1537(92,6%)	1,00(Ref)	
Sim	413	13 (3,1%)	400(96,9%)	0,41(0,23-0,73)	
Ameaça de parto prematuro					0,106
Não	1928	121(6,3%)	1807(93,7%)	1,00 (Ref)	
Sim	144	14 (9,7%)	130(90,3%)	1,61(0,89-2,87)	
Tabagismo					0,161
Não	1779	123 (6,9%)	1656 (93,1%)	1,00 (Ref)	
Sim	296	14 (4,7%)	282(95,3%)	0,67(0,38-1,18)	
Alcoolismo					0,648
Não	1918	128 (6,7%)	1790(93,3%)	1,00	
Sim	157	9 (5,7%)	148(94,3%)	0,85(0,42-1,71)	
Agressão					0,675
Não	2015	132 (6,6%)	1833(93,4%)	1,00 (Ref)	
Sim	58	3 (5,2%)	55(94,8%)	1,78(0,24-2,52)	
Vac-12/+12 sem*					0,206
Não	109	4 (3,7%)	105(96,3%)	1,00 (Ref)	
Sim	1939	131 (6,8%)	1808(93,2%)	1,90(0,69-5,24)	
Suscetibilidade**					0,105
Não	1433	103 (7,2%)	1330(92,8%)	1,00 (Ref)	
Sim	644	34 (5,3%)	610(94,7%)	0,72(0,48-1,07)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

* vacina aplicada 12 semanas antes e e até 12 após a concepção;** suscetibilidade a rubéola

Tabela 21 :Análise univariada para fatores associados a prematuridade, Estado de São Paulo, 2001- 2002.

Variável	Total	Prematuridade		Odds Ratio não ajustado	Valor de p
		SIM	Não		
Idade materna					0,661
=20 anos	1407	112(7,9%)	1295(94,1%)	1,00 (Ref)	
<20 anos	507	45(8,9%)	462(91,1%)	1,08(0,76-1,55)	
Raça/etnia					0,383
Branca	1297	112(8,6%)	1185(91,4%)	1,00 (Ref)	
Não Branca	593	45(7,6%)	548(92,4%)	0,85(0,59-1,22)	
Escolaridade (em anos)					0,542
= 8 anos	1176	99(8,4%)	1077(91,6%)	1,00 (Ref)	
<8 anos	736	58(7,9%)	678(92,1%)	0,90(0,64-1,26)	
União conjugal					0,888
Sim	1462	120 (8,2%)	1342(91,8%)	1,00(Ref)	
Não	451	37(8,2%)	414(91,8%)	0,97(0,66-1,43)	
Tipo de Serviço Pré-natal					0,327
Público	1671	133(7,9%)	1538(92,1%)	0,79(0,50-1,26)	
Conv/part	238	24(10,1%)	214(89,9%)	1,00(Ref)	
Peso da mãe					0,897
=50 kg	1514	124(8,2%)	1390(91,8%)	1,00(Ref)	
<50 kg	384	33(8,6%)	351(91,4%)	1,03(0,69-1,53)	
Altura da mãe					0,884
= 1,50 m	1775	152(8,6%)	1623(91,4%)	1,00(Ref)	
<1,50 m	61	5(8,2%)	56(91,8%)	0,93(0,37-2,37)	
Primigesta					0,126
Não	990	74(7,5%)	916(92,5%)	1,00 (Ref)	
Sim	924	83(9,0%)	841(91,0%)	1,28(0,93-1,78)	
Hipertensão					0,032
Não	1719	133(7,7%)	1586(92,3%)	1,00(Ref)	
Sim	192	24(12,5%)	168(87,5%)	1,65(1,04-2,62)	
Infecção Urinária					0,753
Não	1514	122(8,0%)	1392(92,0%)	1,00 (Ref)	
Sim	397	35(8,8%)	362(91,2%)	1,06(0,72-1,57)	
Ameaça de parto prematuro					0,000
Não	1786	129(7,2%)	1657(92,8%)	1,00	
Sim	125	28(22,4%)	97(77,6%)	3,59(2,27-5,66)	
Tabagismo					0,012
Não	1636	123 (7,5%)	1513(92,5%)	1,00	
Sim	276	34(12,3%)	242(87,7%)	1,67(1,12-2,49)	
Álcoolismo					0,263
Não	1765	141(8,0%)	1624(92,0%)	1,00	
Sim	147	16(10,9%)	131(89,1%)	1,36(0,79-2,36)	
Agressão					0,223
Não	1858	150(8,1%)	1708(91,9%)	1,00	
Sim	54	7(13,0%)	47(87,0%)	1,65(0,73-3,71)	
Vac-12/+12 sem*					0,845
Não	102	8(7,8%)	94(92,2%)	1,00(Ref)	
Sim	1799	149(8,3%)	1650(91,7%)	1,08(0,51-2,25)	
Suscetibilidade**					0,448
Não	1311	102(7,8%)	1209(92,2%)	1,00	
Sim	603	55(9,1%)	548(90,9%)	1,14(0,81-1,60)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

* vacina aplicada 12 semanas antes e e até 12 após a concepção; ** suscetibilidade a rubéola

Tabela 22 : Análise univariada para fatores associados a baixo peso. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Variável	Total	Baixo Peso		OR não ajustado	Valor de p
		Sim	Não		
Idade materna					0,926
= 20 anos	1419	99 (7,0%)	1320(93,0%)	1,00 (Ref)	
<20 anos	511	37 (7,2%)	474(92,8%)	1,02(0,69-1,51)	
Raça/etnia					0,507
Branca	1311	97(7,4%)	1214(92,6%)	1,00(Ref)	
Não branca	595	39(6,6%)	556(93,4%)	0,88(0,58-1,29)	
Escolaridade (anos)					0,688
= 8 anos	1185	82(6,9%)	1103(93,1%)	1,00(Ref)	
< 8 anos	743	55(7,4%)	688(92,6%)	1,07(0,75-1,53)	
União conjugal					0,415
Sim	1477	100(6,8%)	1377(93,2%)	1,00 (Ref)	
Não	452	36(8,0%)	416(92,0%)	1,18(0,79-1,75)	
Tipo de Serviço pré-natal					0,200
Público	1685	114(6,8%)	1571(93,2%)	1,00(Ref)	
Conv/part	240	22(9,2%)	218(90,8%)	0,73(0,45-1,18)	
Peso da mãe					0,159*
≥50	1528	102(6,7%)	1426(93,3%)	1,00(Ref)	
<50 kg	386	34(8,8%)	352(91,2%)	1,34(0,89-2,00)	
Altura da mãe					0,474
≥1,50m	1789	130(7,3%)	1659(92,7%)	1,00 (Ref)	
<1,50m	62	6(9,7%)	56(90,3%)	1,37(0,58-3,23)	
Primigesta					0,64
Não	1002	69(6,9%)	933(93,1%)	1,00	
Sim	928	66(7,1%)	862(92,9%)	1,09(0,77-1,53)	
Hipertensão					0,000
Não	1734	107(6,2%)	1627(93,8%)	1,00	
Sim	193	29(15,0%)	164(85,0%)	2,66(1,71-4,13)	
Infecção Urinária					0,605
Não	1528	110(7,2%)	1418(92,8%)	1,00	
Sim	399	26(6,5%)	373(93,5%)	0,89(0,57-1,38)	
Ameaça de parto prematuro					0,000
Não	1799	108(6,0%)	1691(94,0%)	1,00	
Sim	128	28(21,9%)	100(78,1%)	4,34(2,74-6,89)	
Tabagismo					0,022
Não	1648	107(6,5%)	1541(93,5%)	1,00	
Sim	280	29(10,4%)	251(89,6%)	1,65(1,07-2,53)	
Álcool					0,250
Não	1781	129(7,2%)	1652(92,8%)	1,00	
Sim	147	7(4,8%)	140(95,2%)	0,64(0,29-1,38)	
Agressão					0,253
Não	1874	130(6,9%)	1744(93,1%)	1,00	
Sim	54	6(11,1%)	48(88,9%)	1,65(0,69-3,92)	
Tipo de parto					0,233
Normal	1103	84(7,6%)	1019(92,4%)	1,00(Ref)	
Cesárea	826	52(6,3%)	774(93,7%)	0,80(0,56-1,15)	
Prematuridade					0,000
Não	1770	77(4,3%)	1693(95,7%)	1,00 (Ref)	
Sim	157	59(37,6%)	98(62,4%)	13,24(8,74-20,04)	
Vac-12/+12*					0,131
Não	103	11(10,7%)	92(89,3%)	1,00	
Sim	1800	122(6,8%)	1678(93,2%)	0,61(0,32-1,17)	
Suscetibilidade**					0,110
Não	1323	100(7,6%)	1223(92,4%)	1,00	
Sim	607	36(5,9%)	571(94,1%)	0,72(0,49-1,08)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

* vacina aplicada 12 semanas antes e e até 12 após a concepção; ** suscetibilidade a rubéola

Tabela 23: Modelo final da análise multivariada relativa aos fatores de risco associados ao abortamento. Estado de São Paulo, 2001-2002.

Variável	OR _{ajust}	IC 95%	Valor de p
Tipo de Serviço			0,020
Pré-natal			
Não Público	1,0 (Ref)		
Público	2,70	(1,17-6,22)	
Infecção Urinária			0,005
Não	1,0 (Ref)		
Sim	0,42	(0,22-0,77)	
Ameaça de parto prematuro			0,010
Não	1,0 (Ref)		
Sim	2,21	(1,21-4,03)	
Vac-12/+12 sem*			0,305
Não	1,0 (Ref)		
Sim	1,71	(0,61-4,74)	
Suscetibilidade**			0,093
Não	1,0 (Ref)		
Sim	0,68	(0,44-1,06)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

* vacina aplicada 12 semanas antes e e até 12 após a concepção; ** suscetibilidade a rubéola

Tabela 24: Modelo final da análise multivariada relativa aos fatores de risco associados a prematuridade. Estado de São Paulo. 2001- 2002.

Variável	OR _{ajust}	IC 95%	Valor de p
Primigesta			0,011
Não	1,0 (Ref)		
Sim	1,57	(1,11-2,22)	
Hipertensão			0,198
Não	1,0 (Ref)		
Sim	1,35	(0,83-2,21)	
Ameaça de parto prematuro			0,000
Não	1,0 (Ref)		
Sim	3,57	(2,22-5,75)	
Tabagismo			0,004
Não	1,0 (Ref)		
Sim	1,84	(1,22-2,78)	
Vac-12/+12 sem*			0,715
Não	1,0 (Ref)		
Sim	1,15	(0,54-2,45)	
Suscetibilidade**			0,196
Não	1,0 (Ref)		
Sim	1,26	(0,88-1,79)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

* vacina aplicada 12 semanas antes e e até 12 após a concepção; ** suscetibilidade a rubéola

Tabela 25 : Modelo final da análise multivariada relativa aos fatores de risco associados ao baixo peso. Estado de São Paulo. 2001- 2002

Variável	OR _{ajust}	IC 95%	Valor de p
Peso da mãe			0,044
≥50 kg	1.0 (Ref)		
<50 kg	1,58	(1,01-2,46)	
Hipertensão			0,002
Não	1.0 (Ref)		
Sim	2,25	(1,34-3,77)	
Ameaça de parto prematuro			0,002
Não	1.0 (Ref)		
Sim	2,37)	(1,36-4,14	
Prematuridade			0,000
Não	1.0 (Ref)		
Sim	15,16	(9,85-23,34)	
Vac-12/+12*			0,171
Não	1.0 (Ref)		
Sim	0,60	(0,28-1,25)	
Suscetibilidade**			0,123
Não	1.0 (Ref)		
Sim	0,70	(0,45-1,10)	

Fonte: SENG/CVE/CCD/SES-SP

* vacina aplicada 12 semanas antes e até 12 após a concepção.

** suscetibilidade a rubéola

5 - DISCUSSÃO

5.1. Infecção fetal pelo vírus vacinal atenuado

O risco de infecção fetal pelo vírus da rubéola selvagem no primeiro trimestre de gravidez é em média 80%, caindo para 39% no segundo trimestre e elevando-se novamente para 53% no terceiro trimestre (MILLER et al., 1982). As gestantes suscetíveis à rubéola, quando vacinadas apresentam viremia que pode resultar em infecção dos conceptos (CDC, 2001).

As gestantes imunes teoricamente não apresentariam viremia quando vacinadas e o desfecho da gravidez nesse grupo, pode ser comparado com o das gestantes suscetíveis vacinadas.

Neste estudo a maioria das gestantes foram expostas ao vírus vacinal ainda no primeiro trimestre da gestação, período de embriogênese e de formação do RN. O risco de infecção pelo vírus vacinal de acordo com os trabalhos publicados na literatura é de 1,6%. Provavelmente por tratar-se de um vírus atenuado e com menor patogenicidade.

A taxa de infecção pelo vírus vacinal observado neste estudo é (4,7%), superior à dos estudos já publicados até 2004 (BAR-OZ et al., 2004), possivelmente devido aos exames laboratoriais disponíveis atualmente como o ELISA e a técnica de captura para IgM, mais sensíveis que o teste de hemaglutinação, habitualmente utilizado em outras avaliações anteriores. Estudos utilizando o método de ELISA para determinação de anticorpos contra a rubéola, têm demonstrado elevados níveis de sensibilidade (90,4%-99,7%), especificidade (98,0%-100%) e

reprodutibilidade (97,0% - 99,0%) (VOLLER; BIDWELL, 1976; GRAVELL et al., 1977; VIAL et al., 1986).

O método de ELISA além da elevada sensibilidade e especificidade, oferece a vantagem de ser desnecessário qualquer pré-tratamento do soro para remoção dos fatores inibitórios não específicos, como ocorre nas técnicas de inibição da hemaglutinação (HI) (GRAVELL et al., 1977; KASUSPKI et al., 1984). O método de HI mostrou-se menos sensível e específico que o método de ELISA (KASUPSKI et al., 1984; ENDERS-RUCKLE, 1985; VIAL ET AL., 1986; CRADOCK-WATSON, 1991).

O teste de avidéz de anticorpos permite distinguir uma infecção primária recente de uma infecção passada ou reinfeção. Tem-se empregado mais frequentemente a reação imunoenzimática (ELISA) e a uréia como agente dissociante do complexo antígeno anticorpo. A identificação de anticorpos de baixa avidéz (índice de avidéz igual ou inferior a 30%), sugere infecção primária recente.

Souza et al. (1997), utilizaram a técnica de avidéz para avaliação sorológica após vacinação contra o sarampo e observaram baixos índices de avidéz, em quase 100% das amostras colhidas até 70 dias após imunização de crianças de nove meses de idade. Nenhuma criança vacinada no passado, ou há mais de 70 dias, apresentou anticorpos IgG de baixa avidéz.

O teste de avidéz, mostrou-se adequado para distinção entre infecção primária e secundária, nas infecções pelo vírus da rubéola. Após a vacinação contra rubéola, baixos índices de avidéz foram observados nas amostras colhidas até 70 dias após a vacinação (ENDERS; KNOTEL, 1989).

A inclusão do teste de avidéz, na seleção das gestantes suscetíveis, foi muito importante, pois possibilitou a coleta de sangue e avaliar a suscetibilidade para rubéola das gestantes, que compareceram às unidade até 70 dias após a aplicação da vacina. Foram encaminhadas para realização do teste de avidéz, 1 686 gestantes; destas, 116 (7,0%) apresentaram baixa avidéz e foram orientadas quantos aos possíveis riscos teóricos da vacinação durante a gestação. Para as outras gestantes que apresentaram elevada avidéz, foi dada a informação que já eram imunes para rubéola.

5.2. Síndrome da rubéola congênita após vacinação de gestantes

Apesar de já comprovada a infecção fetal pelo vírus vacinal atenuado, não há nenhum caso descrito na literatura de RN infectado pelo vírus vacinal que tenha apresentado defeitos congênitos compatíveis com a SRC.

O CDC publicou dados considerados até agora os mais importantes na literatura mundial, referentes a 212 RN de mães sabidamente suscetíveis à rubéola e vacinadas durante a gestação. A infecção assintomática foi diagnosticada em dois desses RN (2/154) e nenhum apresentava qualquer evidência clínica de SRC (CDC, 1987).

Neste estudo pudemos avaliar 580 RN de mães sabidamente suscetíveis para rubéola, vacinadas pouco antes ou nas primeiras semanas de gestação, o que permitiu a identificação de 27 (4,7%) de RN infectados pelo vírus vacinal. Nenhum desses RN apresentou nos primeiros dias após o nascimento, qualquer das manifestações transitórias associadas a SRC, como a hepatoesplenomegalia, púrpura, meningoencefalite ou icterícia com predomínio de bilirrubina direta. Além disso, 18 dos 27 RN (66,6%) foram submetidos nos primeiros dois anos de vida a uma extensa avaliação clínico-laboratorial incluindo radiografias, avaliações cardíacas, da audição, oftalmológicas e do desenvolvimento neuropsicomotor, que não revelaram, também, qualquer das manifestações clínicas compatíveis com a SRC.

Não consideramos a ocorrência de CIA como manifestação clínica compatível com a SRC, pois era uma comunicação pequena que fechou posteriormente, não acarretando quaisquer conseqüências para a criança. Descreve-se na literatura que as malformações cardíacas são defeitos estruturais e as mais freqüentes são: persistência do ducto arterial e estenose pulmonar periférica (CHERRY 2000; REEF, 2000, BANATVALA; BROWN, 2004).

As taxas encontradas nesse estudo para baixo peso e prematuridade são semelhantes às das observadas no estado de São Paulo (SILVA 2001, SILVA,2003, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2004). Comparando-se a ocorrência de aborto, prematuridade e baixo peso ao nascer entre as crianças nascidas de mães suscetíveis e imunes, não foi observada diferença estatisticamente significativa. No modelo final das análises utilizando a regressão logística multivariada, a suscetibilidade para rubéola não esteve associada com a ocorrência de baixo peso e nem com a prematuridade.

No entanto, neste estudo identificou-se um maior risco de RN de baixo peso ao nascer no grupo de RN infectados pelo vírus vacinal, comparando-se com o grupo de RN de mães suscetíveis (RR=4,5 , IC95%:1,95-10,54, p=0,001). Em comparação com o grupo de RN de mães imunes, o risco também foi maior (RR=3,3, IC 95%:1,38-8,10, p=0,014). Dos seis RN com baixo peso ao nascer, três apresentavam peso entre 1 501 e 1 999 g e os outros três entre 2 000 e 2 499 gramas.

Em relação a prematuridade, observou-se situação semelhante: comparando-se com o grupo de RN de mães suscetíveis o risco relativo foi de 3,5 (IC95%:1,55-7,91, p=0,005), comparando-se com o grupo de RN de mães imunes o risco também foi maior (RR=3,93; IC 95%:1,70-9,09, p=0,002). Dos sete RN prematuros, dois tinham prematuridade moderada (IG entre 31 a 34 semanas) e os outros cinco, prematuridade limítrofe (IG entre 35 a 36 semanas).

Embora a possível associação entre vacinação contra rubéola durante a gestação e infecção fetal e SRC tenha sido muito estudada, não encontramos na literatura referências quanto ao aumento da ocorrência de baixo peso e/ou prematuridade em RN infectados pelo vírus vacinal. É importante que novos resultados sejam confirmados por outros autores, especialmente porque é biologicamente plausível que um vírus, ainda que atenuado determine alterações fetais que resultem em prematuridade e/ou baixo peso ao nascer.

A idade gestacional do RN foi calculada a partir da data da última menstruação, e esta informação nem sempre é a melhor forma de calcularmos a idade gestacional, pois pode haver equívocos na lembrança da data ou até mesmo confusão com a data da implantação do blastocisto, quando pode ocorrer sangramento. Enquanto a informação do peso ao nascer é mais precisa (BUENKENS et al., 1984; KRAMER et al., 1987; SILVA et al., 2003).

Em relação aos abortos, não houve diferença na ocorrência de entre os grupos de gestantes suscetíveis e imunes (7,2% e 5,3%, $p=0,127$).

5.3. O controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita

Com o objetivo de controlar a Rubéola e a SRC, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS), recomenda uma estratégia denominada controle acelerado da rubéola. A estratégia constitui na introdução da vacina tríplice viral para as crianças, a partir de 12 meses de idade no calendário básico de vacinação e uma campanha de vacinação para mulheres em idade fértil, para uma queda mais rápida dos casos de SRC. Para os homens, que ainda permanecerão suscetíveis, recomenda-se uma vacinação posterior (PAHO, 1999; PAHO 2001; CASTILHO et al.; 2003).

Os 18 países do Caribe de Língua Inglesa, incluíram a vacina tríplice viral no calendário básico em 1995, para crianças com 12 meses de idade. Em 1997, observou-se uma epidemia, principalmente na Jamaica, Barbados, Trinidad Tobago, Belize e Guianas. Em 1995 a incidência era de 3,3 e elevou-se para 10,3 casos/100.000 habitantes, sendo a maior parte em pessoas com 15 anos de idade ou mais (53%). Antes da introdução da vacina, os casos ocorriam principalmente em crianças com menos de 9 anos de idade. Em uma campanha de vacinação de homens e mulheres na faixa etária de 20 a 39 anos de idade, realizada no período de 1998 a 2001, a cobertura vacinal atingida foi superior a 75%, sendo vacinadas cerca de 1,5 milhão de pessoas. O número de casos de rubéola caiu para 2 casos/ 100.000 habitantes e mais nenhum caso de SRC foi posteriormente notificado (CASTILHO et al.; 2003).

No Chile, na década de 80, ocorreram duas epidemias de Rubéola, a primeira em 1983 e a segunda em 1988. Em 1990, a vacina tríplice viral foi incluída no calendário básico para as crianças com 12 meses, em 1993, foi acrescentada uma segunda dose para as crianças com 6 anos de idade. Com a vacinação, observou-se uma queda no número de casos 41,4 para 7,6 casos/100 000 habitantes, no período entre 1992 e 1996. Entretanto, em 1997 uma nova epidemia ocorreu, e observou-se um aumento no número de casos para 30,2 casos/100000 habitantes, a maioria (>70%) nas pessoas entre 10 e 29 anos de idade. Antes da introdução da vacinação de rotina os casos ocorriam principalmente em crianças menores de 9 anos de idade.

Em 1999 foi realizada uma campanha nacional de vacinação para mulheres entre 10-29 anos de idade, com a vacina dupla viral (contra o sarampo e a rubéola), atingindo-se uma cobertura vacinal de 98%, com cerca de 2,4 milhões de mulheres vacinadas. A incidência de rubéola caiu para 2,8 casos/100.00 habitantes (PAHO, 1999).

Na Costa Rica, a vacina contra Rubéola foi introduzida no calendário vacinal em 1972. Em 1986, de monovalente passou a ser aplicada a vacina tríplice viral e em 1992 houve o acréscimo da segunda dose aos 7 anos de idade. No período de 1987 a 1999, observou-se três epidemias, sendo a última em 1999, com 42 casos/100.000 habitantes, especialmente nas pessoas entre 25 e 44 anos de idade. Foi realizada uma campanha nacional de vacinação para homens e mulheres em 2001, com a vacina dupla viral (contra o Sarampo e Rubéola), a cobertura vacinal

atingida, foi superior a 95%. Após a campanha houve uma brusca redução no número de casos (MORICE et al., 2000).

No Brasil, a vacina tríplice viral foi inicialmente introduzida no estado de São Paulo em 1992 e em 2000, todas as 27 unidades federadas já aplicavam esta vacina para as crianças a partir dos 12 meses de idade.. A partir de 2004, uma segunda dose foi introduzida para as crianças entre 4 e 6 anos de idade. Em 1992 a incidência de rubéola era de 1,5 casos/100 000 habitantes, mas em 1999 ocorreu uma epidemia que elevou a incidência para 20,6 casos/100.000 habitantes, com maior número de casos nas pessoas entre 15 as 29 anos de idade. Entre 2001 e 2002 foram vacinadas cerca de 29 milhões de mulheres entre 12 a 39 anos de idade, atingindo-se uma cobertura vacinal de 95,68% mulheres (PAHO, 2002).

A recomendação da OPAS, adotada no Brasil, envolve a vacinação de mulheres em idade fértil, com o risco inerente de vacinar gestantes, por maior que sejam os cuidados adotados no processo de organização, especialmente em Campanhas. Neste estado verificamos que apesar da recomendação de não vacinar gestantes, milhares foram vacinadas, a maioria (98%), por desconhecer a própria gravidez. Foi perguntado às gestantes se haviam sido informadas da contra-indicação da vacina tríplice viral em grávidas e a maioria (80%), havia sido informada. Essas gestantes foram vacinadas não pelo desconhecimento da informação, mas provavelmente por estarem muito no início do período gestacional (em média 3 a 4 semanas de gestação), não saberem que estavam grávidas.

Resultados semelhantes foram verificados em estudo realizado na DIR-XII Campinas, que acompanharam gestantes vacinadas contra a febre amarela, durante realização de uma campanha para todas as pessoas a partir de um ano de idade. Entre essas mulheres quase todas (95%, 406/427), não sabiam que estavam grávidas (SUZANO, 2003).

Neste estudo, identificamos uma ocorrência de 1,47 gestante vacinada para cada 1000 mulheres na faixa etária de 15 a 29 anos de idade. As regionais de saúde de Barretos (DIR-IX), Marília (DIR-XII), Ribeirão Preto (DIR-XVIII) e São João da Boa Vista (DIR-XX), foram as de maior taxa de notificação de gestantes vacinadas em comparação com as outras do estado, provavelmente por ter melhor implantado do SENGV, ou seja, as gestantes vacinadas procuraram as unidade de saúde e prontamente eram atendidas, notificadas e encaminhadas para coleta de amostra de sangue para realização de sorologia. Observou-se que em alguns municípios algumas gestantes procuram unidades de saúde, que desconheciam quais os procedimentos deveriam ser tomados ao receberem estas pacientes.

Para melhor avaliação dos possíveis efeitos da vacina contra Rubéola sobre o produto de concepção, é necessário a implantação de um sistema de notificação de gestantes vacinadas, para vigilância e investigação de possíveis eventos associados às vacinas aplicadas na gestante e sobre o produto da gestação.

A investigação é fundamental também para afastar outras possíveis causas de malformações congênitas, como toxoplasmose,

infecção pelo citomegalovírus e herpes vírus e doenças genéticas. Em qualquer gestação, independentemente da exposição a qualquer fator de risco para o feto, cerca de 2 a 3% dos RN poderão apresentar malformações sem causa definida (CDC, 2001). Nessas situações, é fundamental a investigação do caso, para afastar uma possível associação da vacina contra a rubéola e o evento observado.

Cabe salientar, que mesmo nos países onde não há limitações legais para o aborto, a vacinação contra a rubéola não é considerada indicação para interromper a gestação. Os dados deste estudo, reiteram o acerto desta conduta.

CONCLUSÕES

- O risco de infecção congênita pelo vírus da vacina contra rubéola foi de 4,7% (27/581).
- Dentre os 27 RN infectados pelo vírus vacinal, foi possível realizar uma avaliação completa de 18 RN e nenhum apresentava malformações compatíveis com a SRC.
- O risco de ocorrência de aborto no grupo das gestantes suscetíveis foi de 5,3% e nas imunes 7,2%, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p > 0,05$).
- O risco de prematuridade no grupo das gestantes suscetíveis foi de 9,1% e nas imunes 7,8%, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p > 0,05$).
- O risco de baixo peso no grupo das gestantes suscetíveis foi de 5,9% e nas imunes 7,6%, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p > 0,05$).
- O risco de prematuridade e de baixo peso ao nascer entre os RN infectados pelo vírus vacinal foi de, respectivamente, 25, 9% e de 22,2%.
- O risco de prematuridade e de baixo peso ao nascer entre os RN não infectados e filhos de mães suscetíveis foi de, respectivamente, 9,1% e de 5,9%.
- O risco de prematuridade e de baixo peso ao nascer entre os RN de mães imunes foi de, respectivamente, 7,8% 7,6%.

- Observou-se maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascer entre os RN infectados em comparação com os RN de mães suscetíveis e imunes com riscos relativos de, respectivamente, $RR=4,5$ (IC 95%, 1,95-10,54, $p=0,001$) e $RR=3,3$ (IC 95%, 1,38-8,10, $p=0,014$)
- Não se observou associação entre vacinar, três meses antes ou após a concepção, contra rubéola gestantes classificadas como suscetíveis, e a ocorrência de aborto ($OR=0,68$, IC 95%: 0,44-1,06, $p=0,093$).
- Não se observou associação entre vacinar, três meses antes ou após a concepção, contra rubéola gestantes classificadas como suscetíveis e a ocorrência de prematuridade ($OR=1,26$, IC 95%: 0,88-1,79, $p=0,196$).
- Não se observou associação entre vacinar, três meses antes ou após a concepção, contra rubéola gestantes classificadas como suscetíveis, e a ocorrência de baixo peso ($OR=0,70$, IC 95%: 0,45-1,10, $p=0,123$).
- O resultado apresentado aponta um baixo risco de infecção pelo vírus vacinal da rubéola entre RN de mães suscetíveis vacinadas no primeiro trimestre de gravidez, risco este expressivamente inferior quando comparado com o risco de infecção pelo vírus selvagem. Além disso, nenhum RN infectado apresentou malformações referidas na SRC..
- Entretanto, esses dados aliados a impossibilidade de afastar completamente o risco de SRC em RN infectados pelo vírus vacinal, justificam que se mantenha a atual contra-indicação de não vacinar mulheres grávidas e a orientação de não engravidar no mês seguinte à vacinação.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Disease. Red Book, 26th ed. Elk Grove Village, 2003.

Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. Lancet 2004;363:1127-37.

Bar-Oz, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. AJMG 2004;130A:52-4.

Bowden DS, Westway EG. Rubella virus: structural and non-structural proteins. J Gen Virol 1984;65:933.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas de vacinação. 4^a. ed. Brasília, 2001.

Buenkens P, Delvoye P, Wollast E, Robyn C. Epidemiology of pregnancies with unknown last menstrual period. J Epidemiol Community Health 1984;38:79-80

Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, Quadros CA. New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. JID 2003;187(Suppl1):146-152.

CDC. Current trends rubella vaccination during pregnancy. United States, 1971-1981. MMWR 1982;31(35):477-481.

CDC. Current trends rubella vaccination during pregnancy. United States, 1971-1982. MMWR 1983;32(33):429-32.

CDC. Current trends rubella vaccination during pregnancy. United States, 1971-1985. MMWR 1986;35(17):275-6.

CDC. Rubella vaccination during pregnancy. United States, 1971-1986. JAMA 1987;258(6):753-7.

CDC. Current trends rubella vaccination during pregnancy. United States, 1971-1988. MMWR 1989;38(17):289-93.

CDC. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR 2001;50(49):1117-8.

CDC. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR 2001;50(RR-12):1-23.

Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Plano de controle da rubéola. São Paulo, 1999.

Cherry JD. Rubella vírus. In Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 4th ed. Philadelphia, PA: WA Saunders Co, 1998.

Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. *Rev Infect Dis* 1985;7:2-9.

Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious disease of the fetus, newborn, infant*. Fourth ed. Philadelphia, PA:WA Saunders Co, 2000.

Cradock Watson JE. Laboratory diagnosis of rubella: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991;107:1-15.

CVE. Norma do Programa de Imunização. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2^a. ed. Revisada em novembro de 2000.

CVE. Campanha de vacinação contra a rubéola para mulheres 2001. Documento Técnico. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2001.

Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985;7(Supl 1):S103-7

Enders G, Miller E, Pacher UT, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988;1445-6.

Enders G, Knotel F. Rubella IgG total antibody avidity and IgG sub-class-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection* 1989;4:218-26.

Gravell M, Dorsett PH, Gutenson O, Ley AC. Detection of antibody to rubella virus by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Infect Dis* 1977;136:300-3.

Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941;3:35-46.

Hedman k, Lappalainen M, Soderliund M, Hedman L. Avidity of IgG in serodiagnosis of infectious diseases. *Rev Med Microbiol* 1993;4:123-9.

Horstmann DM, Jehangir E, Riordan JT, Payne M, Whittemore R, Opton EM,, Floreu CD. Maternal rubella and the rubella syndrome in infants. *Am J Dis Child* 1965;110:408-15.

Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ., eds. Rubella (German Measles). *Krugman s Infectious Diseases of Children*. 10th ed. St Louis: Mosby, 1998.

Kazupski GH, Lo P, Gobin G, Leera W. Clinical evolution of the rubella test. *Am J Clin Pathol* 1984;81(2):230-2.

Klein EB, Byrne T, Cooper LZ. Neonatal rubella in a breast-fed infant after pospartum. *J Pediatr* 1980;97:774-5.

Kramer MS, Mclean FH, Boyd ME, Usher RH. The validity of gestational age estimation by menstrual dating in term, preterm and postterm gestations. *JAMA* 1988;260:3306-8.

Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. Clin Microbiol Rev 2000;13:571-87.

Massad E, Azevedo-Neto RS, Burattini MN, Zanetta DMT, Coutinho, Yang HM, Moraes JC, Panutti CS et al. Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, Brazil. Intern J Epidemiol 1995;24:842-9.

McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. N Engl J Med 1985;312:82-90.

Meyer HM, Parkman PD, Hobbins TE. Attenuated rubella viruses: laboratory and clinical characteristics. Am J Dis Child 1969;118:155-69.

Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982;2:781-94.

Morice A, Castillo-Solórzano C, Sáenz E et al. Impact of vaccination on rubella and congenital rubella syndrome in Costa Rica. Technical report. San Jose, Costa Rica: Ministry of Health, 2000.

Orenstein WA, Bart KJ, Hinman AR et al. The opportunity and obligation to eliminate measles from the United States. JAMA 1984;251:1988.

PAHO. Division of vaccines and immunization. Final report. Conclusions and recommendations. 13th meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Disease, Canada. Washington, DC:PAHO, 1999.

PAHO. Division of vaccines and immunization. Final report. Conclusions and recommendations. 14th meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Disease, Brazil, Washington, DC:PAHO, 1999.

PAHO. Rubella campaign in Chile. EPI NewsI 1999;21:3-4.

PAHO. Brazil accelerates control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome program. EPI NewsI 2002;24:1-3.

Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. Proc Soc Exp Biol Med 1962;111:225-30.

Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS. Studies of rubella. I. Properties of the virus. J Immunol 1964;93:595.

Peckham C. Congenital rubella in the United Kingdom before 1970: the prevaccine era. Rev Infect Dis 1985;7(Suppl1):S11.

Plotkin SA, Farquhar J, Katz M, Buser F. Attenuation of RA 27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. Am J Dis Child 1969;118:178-185.

Plotkin S. Rubella vaccine. In: Plotkin AS, Orestein WA, eds. Vaccines. Third ed. Philadelphia, PA:WA Saunders Co, 2004, p409-39.

Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA27/3 rubella virus vaccine: a comparison with strains presently licensed in the United States. JAMA 1973; 225:585-90.

Pugachev KV, Frey TK. Rubella virus apoptosis in culture cells. Virlogy, 1998;250:359-70.

Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, Zimmerman-Swain L, Danovaro-Holliday MC, Wharton M. Preparing for 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.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Norma do Programa de Imunização, São Paulo, 1998.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Percentual de nascidos vivos prematuros e com baixo peso ao nascer. Disponível em <http://www.saude.sp.gov.br/dsaude/nascvivo>.

Silva AAM, Ribeiro VS, Borba Junior AF, Coimbra LC, Silva RA. Avaliação da qualidade dos dados do Sistema de Informação sobre nascidos vivos em 1997-98. Rev Saúde Pública 2001;35(6):508-14.

Silva MAS, Bettiol H, Barbieri MA, Ribeiro VS, Aragão VMF, Brito LGO, Pereira MM. Infant mortality and low birth weight incidences of Northeastern and Southeastern Brazil. Rev Saúde Pública 2003;37(6):693-8.

Silva JLP, Surita FGC. Abortamento espontâneo. In: Neme B. Obstetrícia Básica-2a. ed., SãoPaulo: Sarvier, 200, p.552-61.

Souza VAUF, Pannuti CS, Sumita LM, Andrade Jr HF. Enzyme-linked immunosorbent assay-IgG antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines. J Med Virol 1997;52:275-9.

Suzano CES. Estudo prospective de gestantes inadvertidamente vacinadas contra febre amarela na região de Campinas em fevereiro e março de 2000. Dissertação Mestrado Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

Thomas HIJ, Morgan-Capner P. The use of antibody avidity measurements for the diagnosis of rubella. Rev Med Virol 1991;1: 41-50.

Tookey PA, Jones G, Miller BHR, Peckham CS. Rubella vaccination in pregnancy. Commum Dis Rep CDR Wkly 1991;1:R86-88.

Vial P, Foradori A, Becerra M, Casas I, Vergara MI, Torres-Pereya, J, Stagno S, Ferres M. Evaluacion de três métodos de laboratório para el diagnostico serologico de rubéola. Rev Med Chile 1986;114:445-9.

Voller A, Bidwell DE. A simple method for detecting antibodies to rubella. Br J Exp Pathol 1075;56:338-9.

Webster SW. Teratogen update: congenital rubella. Teratology 1998;58:13-23.

Weller TH, Neva FA. P in tissue culture of cytopathic agents from patients

with rubella-like illness. Proc Soc Exp Biol Med 1962;111: 215-25.

Witte JJ, Karchmer AW. Epidemiology of rubella. Am J Dis Child 1969;118:107-12.

WHO. Department of Vaccines and Biologicals. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella. May 1999. Geneva. 40p.

ANEXOS