

**AVALIAÇÃO DE GESTANTES
INADVERTIDAMENTE VACINADAS
CONTRA A RUBÉOLA E DE SEUS
RECÉM-NASCIDOS**

Lenice Minussi Oliveira

UFRGS

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**AVALIAÇÃO DE GESTANTES INADVERTIDAMENTE VACINADAS
CONTRA A RUBÉOLA E DE SEUS RECÉM-NASCIDOS**

LENICE MINUSSI OLIVEIRA

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof^a Dra. Lavínia Schüler-Faccini
Co-orientadora: Prof^a Dra. Sídia Callegari-Jacques

PORTO ALEGRE

2006

Este trabalho foi realizado nas dependências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e subvencionado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Este trabalho é dedicado
à minha mãe e ao André,
com muito carinho.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, LENIR MINUSSI, por ter sido a principal responsável por esse momento, pelo apoio durante todos estes anos, sempre com muito carinho, amor e cuidado, fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Ao André por todo amor, compreensão, incentivo, companheirismo, ajuda e paciência em cada momento que precisei.

Aos meus irmãos Joice e Diego e aos meus sobrinhos: Michele e Flávio; Cristiano e Aline e Andrele por serem pessoas muito especiais em minha vida.

Aos queridos amigos Luís Fernando, Lilian, Ana Carolina, Alessandra e Vinícius pelo apoio, amizade e principalmente pelo amor e cuidado dedicados no momento mais delicado que enfrentei.

À Lavínia que durante todos esses anos de trabalho, me ajudou e me supriu em todas as necessidades acadêmicas, me despertando um sentimento de amor pela pesquisa em genética, sempre com muita atenção, humildade, competência, respeito e amizade, e a qual serei eternamente grata.

À Sídia pela atenção, disponibilidade, boa vontade e todo o auxílio prestado nos testes estatísticos utilizados neste trabalho.

À Marilina, Tani e Renati pelos dados referentes aos exames das pacientes e de seus recém-nascidos.

À Larissa e Maria Luiza, bolsistas do SIAT, que não mediram esforços para a realização deste trabalho. Também pelas excelentes apresentações no Salão de Iniciação Científica/UFRGS.

Ao Claiton pelas sugestões indispensáveis para o andamento e enriquecimento deste estudo.

Ao Dr. Paulo Recena Grassi pelos dados fornecidos sobre os nascidos vivos do RS.

À Rossana pela ajuda e disponibilidade no momento do exame clínico dos bebês.

À Maria Tereza pela valiosa contribuição, apoio e amizade. Excelente profissional, demonstrando sempre um exemplo de competência e simplicidade.

Ao Júlio César Leite pela ajuda e auxílio prestados para o desenvolvimento e enriquecimento deste trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Genética Elmo, Helen e Lúcia pelos auxílios prestados, competência infinita e pela atenção dedicados durante os nossos 11 anos de convivência.

Às amigas Wakana, Letícia e Viviane pelo companheirismo, incentivo, presença, apoio e sugestões durante a realização deste trabalho.

Aos colegas do Colégio Militar de Porto Alegre, principalmente ao meu grande amigo Maj Ferrugem o qual sempre esteve disposto a me ajudar em todos os momentos.

Aos meus novos colegas e amigos do Colégio Militar de Brasília: Cel Pires, Cel Veloso, Cel Teixeira, Christina, Silvia, Cap Rita, Eduardo, Zaira e Zailde que sempre apoiaram e me auxiliaram nos momentos que precisei me ausentar.

Aos amigos Aldo, Carolina e Rosane pela amizade e imensa ajuda prestada.

E a tantos outros que de alguma forma contribuíram para esta tese, os meus sinceros votos de agradecimento.

SUMÁRIO

Resumo	10
Abstract	12
Capítulo 1 – INTRODUÇÃO GERAL	14
1.1 Rubéola	15
1.1.1 Histórico.....	15
1.1.2 Características, transmissão e diagnóstico.....	16
1.1.3 Rubéola congênita.....	18
1.1.4 Fatores envolvidos e prognóstico da infecção fetal.....	19
1.1.5 Classificação de casos da SRC.....	19
1.1.6 Classificação dos sinais clínicos associados a SRC.....	21
1.2 Defeitos Congênitos	25
1.2.1 Histórico, definição, características e causas.....	25
1.3 Teratogênese	29
1.3.1 Definição e princípios.....	29
1.3.2 Mecanismos de teratogênese.....	30
1.4 Estratégias de Prevenção e Epidemiologia da Rubéola e SRC	32
1.4.1 Vacinas.....	32
1.4.2 Possíveis riscos teratogênicos da vacina para a rubéola.....	33
1.4.3 Epidemiologia e vigilância da rubéola e SRC.....	36
1.5 Justificativa e Objetivo Geral	39
1.6 Objetivos Específicos	40
1.7 Considerações éticas	41
Capítulo 2 - AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE GESTANTES VACINADAS CONTRA A RUBÉOLA NO SUL DO BRASIL	42
Capítulo 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 10 BEBÊS COM EVIDÊNCIA IMUNOLÓGICA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS VACINAL DA RUBÉOLA	59
Capítulo 4 – DISCUSSÃO GERAL	77
Capítulo 5 – BIBLIOGRAFIA GERAL	85
Anexo 1 – Fluxograma e ficha de acompanhamento das gestantes	98

Anexo 2 – Questionário para acompanhamento das gestantes.....	102
Anexo 3 – Fluxograma de acompanhamento de recém-nascidos e ficha para a avaliação e acompanhamento dos produtos das gestações.....	106
Anexo 4 – Carta fornecida às gestantes.....	111
Anexo 5 – Termo de consentimento para todas as gestantes.....	114
Anexo 6 – Termo de consentimento para as gestantes com acompanhamento.....	116
Anexo 7 – Versão em inglês do artigo: PROSPECTIVE EVALUATION OF PREGNANT WOMEN VACCINATED AGAINST RUBELLA IN SOUTHERN BRAZIL	118
Anexo 8 - Versão em inglês do artigo: CLINICAL CHARACTERISTICS OF 10 INFANTS WITH IMMUNOLOGICAL EVIDENCE OF RUBELLA VACCINE VIRUS INFECTION	134

Resumo e Abstract

RESUMO

A rubéola é uma doença virótica aguda cuja importância clínica e epidemiológica deve-se à possibilidade da transmissão vertical da mãe para o feto principalmente quando acomete a gestante no primeiro trimestre, podendo levar à morte fetal ou a ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), apresentando graves defeitos congênitos, como lesões oculares (retinopatia, catarata, glaucoma e microftalmia), perda da audição sensorineural, anomalias cardiovasculares (persistência do ducto arterial, estenose pulmonar e aórtica, defeitos do septo atrial e/ou ventricular) e retardo mental. As vacinas contra a rubéola foram introduzidas em 1969 e, desde então, aquela constituída pela cepa do vírus vivo atenuado RA 27/3 tem sido amplamente utilizada em muitos países. Devido ao fato da vacina ser constituída por vírus vivo, a principal preocupação é a possibilidade que sua administração, durante a gravidez, possa causar a SRC. Portanto, mulheres que receberam a vacina são recomendadas a evitar a concepção em até 1 mês após a imunização. Até o momento não existem relatos de casos observados de SRC após a vacinação na gravidez, mas há ainda um risco teórico de aproximadamente 1,6% dos fetos expostos, considerando o poder estatístico da amostra mundial disponível até o momento. No Brasil, o Ministério da Saúde realizou campanhas de vacinação, imunizando a população feminina entre os 12 e 39 anos de idade no período de 1998-2002. O objetivo principal deste trabalho foi fazer um acompanhamento especial e prospectivo das mulheres, que por não saberem que estavam grávidas foram imunizadas contra a rubéola ou engravidaram logo após a vacinação. O número total da população feminina vacinada, durante a campanha realizada no Rio Grande do Sul (RS), em 2002, foi de 1.878.308. Destas, 4.398 estavam grávidas ou engravidaram em até 30 dias após a vacinação e 421 (9,6%) foram classificadas como suscetíveis, pois tiveram sorologia com resultado positivo para IgM anti-rubéola após a vacinação. A coleta sorológica foi realizada em 152 bebês das gestantes suscetíveis e houve uma taxa de infecção pelo vírus vacinal em 10 deles. Os dados do presente trabalho foram comparados com resultados obtidos da população total de nascimentos do RS, fornecidos pelo Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

(SINASC/RS). Dos 152 bebês, 2,0% foram natimortos e entre os nascidos vivos, 8,7% tiveram baixo peso ao nascimento e houve uma taxa de prematuridade em 10,7%. Esses dados não diferem dos resultados obtidos da população total de nascimentos do RS. Da mesma forma, não foram encontradas diferenças entre os bebês IgM⁺ e o total de nascimentos do RS, quanto à média de peso ao nascimento e baixo peso. Todos os bebês IgM⁺ foram avaliados clinicamente, por um dismorfologista e oftalmologista, e exames complementares como ecocardiografia e triagem auditiva por emissão otoacústica foram realizados. Nenhum dos dez bebês IgM⁺ apresentou defeitos congênitos relacionados à SRC durante o exame físico ao nascimento e aos três meses de idade. Da mesma maneira, após a realização dos exames específicos, não foi encontrado nenhum bebê com defeitos cardíacos, déficit auditivo ou problemas oftalmológicos, tais como catarata, retinopatia pigmentosa e glaucoma. Foram realizados exames complementares para citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e herpes; todos tiveram resultados normais. Mesmo que nossos dados não possam excluir completamente o risco, pois ainda existe um risco teórico máximo de 0,4%, eles contribuem para aumentar o poder estatístico a respeito da segurança da vacina contra a rubéola durante a gravidez e, com isso, oferecem uma maior tranquilização àquelas mulheres que engravidaram logo após a vacinação contra rubéola ou que se vacinaram mesmo sem saber que estavam grávidas.

ABSTRACT

Rubella is an acute viral disease that is medically and epidemiologically important because it can be transmitted vertically from the mother to the fetus, especially during the first trimester. This may cause death of the fetus or Congenital Rubella Syndrome (CRS), severe congenital defects such as ocular lesions (retinopathy, cataract, glaucoma and microphthalmia), loss of sensorineural hearing, cardiovascular anomalies (persistent ductus arteriosus, pulmonary and aortic stenosis, atrial and/or ventricular septal defects) and mental retardation. Rubella vaccines were introduced in 1969 and, since then that made with the attenuated live virus strain RA 27/3 has been widely used in many countries. Since it uses live virus, the main concern is the possibility that it might cause CRS if given during pregnancy. Therefore, women who have received it are advised to avoid conceiving for up to 1 month after immunization. There have been no reports of cases of CRS observed following immunization during pregnancy, but there is still a theoretical risk of approximately 1.6% of fetuses exposed, considering the statistical power of the world sample available until now. In Brazil the Ministry of Health held campaigns, immunizing the female population aged 12 to 39 years during the 1998-2002 period. The main purpose of this study was to perform a special, prospective follow-up of the women who, because they did not know they were pregnant, were vaccinated against rubella or became pregnant right after vaccination. The total female population immunized during the campaign in the state of Rio Grande do Sul (RS), in 2002, was 1,878,308. Of these, 4,398 were pregnant or became pregnant within 30 days after vaccination, and 421 (9.6%) were classified as susceptible, since they had a serology result positive for anti-rubella IgM after vaccination. Collection for serology was performed on 152 infants of susceptible pregnant women, and 10 of them presented some infection by the vaccine virus. The data in this study were compared to the results of the total births in RS, supplied by the System of Information on Live Births (SINASC/RS- Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos). Of the 152 infants, 2.0% were stillborn 8.7% had low birth weight, and 10.7% were premature These data are not different from the results obtained for

the total population for births in RS. Likewise, no differences were found between IgM⁺ and the total number of births in RS regarding mean birth weight and low weight. All IgM⁺ infants were medically assessed by a dysmorphologist and ophthalmologist, and complementary exams were performed, such as echocardiography and auditory screening by otoacoustic emission. None of the ten IgM⁺ infants presented congenital defects due to CRS during the physical examination at birth and at three months of age. Likewise, after specific exams, no infant was found with cardiac defects, auditory deficit or ophthalmological problems such as cataracts, pigmentary retinopathy and glaucoma. Complementary tests for cytomegalovirus, toxoplasmosis, syphilis and herpes were performed with normal results. Even though our data do not exclude risk completely, since there is still a maximum theoretical risk of 0.4%, they help increase statistical power about the safety of the rubella vaccine during pregnancy and thus provide more peace of mind to women who became pregnant immediately after being vaccinated for rubella, or did not know that they were pregnant when they were vaccinated.

Capítulo 1

Introdução Geral

1.1 RUBÉOLA

1.1.1 Histórico

Embora a rubéola fosse conhecida por médicos árabes desde a remota antiguidade, ela foi considerada como uma forma de sarampo e escarlatina até meados do século XVIII. A partir de então, os médicos alemães Bergen, em 1752, e Orlow, em 1758, consideraram a doença como uma entidade clínica definida que recebeu a denominação de sarampo alemão até meados do século XIX. A rubéola foi reconhecida como entidade específica em 1815, sendo posteriormente caracterizada como doença benigna pelo médico escocês Veale, em 1866 (Tonelli e cols, 1992).

A rubéola foi conhecida como virose banal até o ano de 1941, quando o oftalmologista australiano Sir Norman McAlister Gregg, durante a epidemia de 1940-1941 na Austrália, observou em sua clínica um aumento súbito de recém nascidos com catarata e cardiopatia congênita, filhos de mães infectadas pelo vírus nas primeiras semanas de gestação.

A associação entre surdez congênita e rubéola materna foi reconhecida em 1943 por Swan e cols e por Gregg, em 1944 (Webster, 1998). A virulência do vírus para o feto não foi completamente definida até o início da década de 60, quando então, foram descobertos métodos para cultivar o vírus e para o diagnóstico preciso da infecção em mulheres grávidas. Entre 1963 e 1965 ocorreu uma pandemia nos Estados Unidos e Europa, que confirmou que a rubéola, durante o primeiro trimestre de gestação, representa um risco muito alto de causar danos fetais (Forrest e cols, 2002). Esta constatação foi de suma importância, pois demonstrava, pela primeira vez no homem, que um agente ambiental poderia interferir no desenvolvimento do embrião humano. Até este momento acreditava-se que o útero era uma barreira que protegia o embrião de agressões ambientais, e a rubéola foi o primeiro exemplo de infecção fetal transplacentária capaz de causar malformações.

1.1.2 Características, transmissão e diagnóstico

A rubéola é uma das principais doenças exantemáticas aguda em crianças e adultos, juntamente com o sarampo, varicela e febre escarlatina, de alta contagiosidade causada por um vírus de RNA, pertencente ao gênero *Rubivirus*, família *Togaviridae* (Signore, 2001). É uma doença humana encontrada no mundo inteiro, que não possui reservatório animal e sem qualquer evidência de transmissão por insetos. O ser humano parece ser o único hospedeiro para este vírus (Frey, 1994).

A rubéola adquirida, quando sintomática (50 a 70% dos casos) é, em geral, uma doença leve caracterizada por exantema brando do tipo maculopapular difuso, que surge inicialmente na face, no couro cabeludo e no pescoço e se espalha, posteriormente, para o tronco e membros. Geralmente acompanha-se de febre baixa e adenomegalia cervical, que dura tipicamente até 3 dias, linfadenopatia generalizada (particularmente pós-auricular) que pode preceder a erupção e uma artrite passageira (Josefson, 2001). Formas subclínicas são freqüentes, principalmente em crianças. Adolescentes e adultos podem apresentar um período prodromico com febre baixa, cefaléia, artralgia, mialgia, conjuntivite, coriza e tosse. A artralgia ocorre em 50 a 70% dos indivíduos com rubéola sintomática e é mais comum em mulheres idosas (Fraser e cols, 1983; Lee & Bowden, 2000; Mitchell e cols, 2000; Signore, 2001). As complicações incluem, raramente, neurite, púrpura trombocitopênica, e meningoencefalite. Os sintomas, geralmente persistem durante 3 a 4 dias, apesar de, ocasionalmente, durarem por 1 mês ou até mais tempo. A rubéola na gravidez não é mais grave do que nas mulheres não grávidas e nem está associada a um índice aumentado de complicações (CDC, 2001).

A transmissão ocorre, basicamente, através do trato respiratório, direto de pessoa para pessoa, através das secreções nasofaríngeas de indivíduos infectados e o período mais contagioso é o de alguns dias que precedem a erupção e, após este, se prolonga geralmente até o 5º dia, embora raramente o paciente possa eliminar o vírus até o 14º dia. É pouco freqüente o contágio pelo contato indireto com objetos recém contaminados por secreções respiratórias,

sangue, urina ou fezes. O período de incubação é de 14 a 21 dias, durando em média 17 dias e podendo variar de 12 a 23 dias (Secretaria de Saúde/ RS, 1997).

O diagnóstico clínico da rubéola não é totalmente confiável, e o diagnóstico diferencial deve ser feito com as seguintes doenças: sarampo, escarlatina, dengue, exantema súbito (crianças de até 5 anos de idade), eritema infeccioso (Parvovírus B19), enterovirose (cosaksiev e echo) e também com outras doenças que possam causar síndromes congênitas, como mononucleose infecciosa, toxoplasmose e infecção por citomegalovírus. A infecção causada pelo Parvovírus B19 é, freqüentemente, impossível de ser distinguida clinicamente da rubéola, pois febre, erupções e problemas nas articulações ocorrem em ambas as doenças. O Parvovírus B19 não é teratogênico, mas está relacionado com uma alta incidência de perdas gestacionais, geralmente no segundo trimestre (Miller e cols, 1998). Resultados obtidos em um estudo realizado no Brasil mostram que no período entre 1994-1998, houve certa dificuldade em distinguir clinicamente os exantemas maculopapulares induzidos pela rubéola, parvovírus B19, dengue e sarampo (Oliveira e cols, 2001).

Como a rubéola não tem um quadro clínico característico e as infecções subclínicas, que não apresentam sinais e sintomas clássicos da doença, apresentam freqüência elevada (30%-50%), o diagnóstico laboratorial é muito importante. A pesquisa de anticorpos para rubéola tem sido realizada por diversos métodos, os quais detectam não só anticorpos IgG como também IgM (Chantler e cols, 1982; Hudson & Morgan-Capner, 1996). Os anticorpos IgM estão presentes no soro dos doentes entre 7 a 10 dias a partir do início dos sintomas e a sua presença indica infecção recente (Signore, 2001). Os anticorpos IgG aparecem após o término do exantema, alcançam o pico máximo em 10 a 20 dias para em seguida diminuir e estabilizar por anos (Bottiger & Jensen, 1997; Secretaria de Saúde/RS, 1997).

A detecção de IgM fetal confirma o diagnóstico de infecção da rubéola congênita, uma vez que a IgM materna não atravessa a placenta. Entretanto os anticorpos IgG são passivamente transferidos por via transplacentária. A confirmação do diagnóstico na criança só ocorre após a demonstração de títulos elevados de IgG por um período de tempo maior do que o esperado, já que a

queda dos níveis de IgG provenientes da mãe por transferência passiva esperada é de um título duas vezes menor a cada mês (Terry e cols, 1986; D'Alton & DeCherney, 1993).

1.1.3 Rubéola congênita

A rubéola congênita ocorre quando a mulher contrai o vírus durante a gestação e aproximadamente 90% das gestantes infectadas no primeiro trimestre o transmitem para seu feto (Josefson, 2001). Este se encontra, então, em risco de infecção transplacentária por rubéola com um dos seguintes prognósticos possíveis: aborto espontâneo, natimortalidade, defeitos congênitos por ocasião do nascimento, ou uma criança de aspecto normal.

A patogênese da síndrome da rubéola congênita (SRC) inicia com a viremia materna, que infecta a placenta, e subseqüentemente, provavelmente pela migração de células infectadas, a infecção rapidamente passa para o feto. Supõe-se que as células fetais infectadas deixam de se multiplicar na velocidade normal, produzindo órgãos menores com menos células. Essa organogênese atrasada e perturbada leva ao desenvolvimento hipoplásico do órgão, produzindo os defeitos estruturais característicos (Miller e cols., 1982; Lee & Bowden, 2000). O mecanismo exato ainda não está bem determinado, mas parece ser dependente do início da replicação viral, dentro de 12 horas após a infecção (Hofmann e cols, 1999; Cooray e cols, 2003).

In vitro, as culturas de células humanas infectadas com o vírus da rubéola apresentam um crescimento mais lento, um potencial de duplicação limitado e uma freqüência aumentada de rupturas cromossômicas (Plotkin e cols., 1965; Nielsen e cols., 1995).

1.1.4 Fatores envolvidos e prognóstico da infecção fetal

Os fatores envolvidos na determinação do prognóstico, depois da infecção, fetal não são totalmente conhecidos, mas podem estar relacionados ao período de gestação no qual ocorre a infecção materna e à carga de vírus infectantes no feto. Dentre estes, o fator mais importante que determina a extensão do envolvimento fetal ou neonatal é a idade gestacional na qual a infecção materna ocorre (De Santis e cols, 2006). Ghidini & Lynch (1993) estimaram que quando a infecção materna ocorre nas primeiras 4 a 6 semanas de gestação, esta resulta na SRC em aproximadamente 90% dos indivíduos; ocorrendo a partir da 7ª até a 12ª semana, em cerca de 80%; na 13ª até a 16ª semana, em 45 a 50%; e até a 20ª semana, em 6%. Não foi observado nenhum caso quando a doença materna ocorre após 20 semanas de gestação.

Próximo à metade do segundo trimestre, o feto é capaz de desenvolver uma resposta imune primária independente. Além disso, trocas placentárias permitem o aumento da transferência de anticorpos maternos. Este fenômeno pode explicar porque a incidência da SRC diminui tão drasticamente quando a infecção materna ocorre depois da metade do segundo trimestre (Miller, 1982; South & Sever, 1985; Webster, 1998; Coulter e cols, 1999). Desta maneira, a idade gestacional na qual a infecção ocorre é inversamente proporcional à taxa de transmissão fetal da doença.

É importante salientar que a infecção fetal pode ocorrer sem quaisquer seqüelas da SRC após a infecção materna em qualquer período da gestação (CDC, 1998).

1.1.5 Classificação de casos da SRC

Todo recém-nascido de uma gestação que teve como intercorrência a infecção pelo vírus vacinal ou selvagem da rubéola, deve ser considerado como potencialmente portador da SRC, sendo necessária a investigação clínica e laboratorial, para afastar ou confirmar este diagnóstico.

De acordo com o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), 1997, frente a um caso suspeito de SRC este poderá ser classificado como:

Caso suspeito – é quando a criança apresenta sinais clínicos que sugerem rubéola congênita (tabela 1), mas não preenchem critérios satisfatórios para classificá-la como um caso provável.

Caso provável – é quando não há uma confirmação laboratorial, mas a criança apresenta dois sinais clínicos principais, ou um principal e um secundário, sem qualquer evidência de outro fator causal.

Caso confirmado – é quando a criança possui tanto evidência clínica, quanto confirmação laboratorial para SRC.

Infecção congênita – é aquela criança que não apresenta sinais clínicos ou sintomas da doença, mas com exames laboratoriais positivos para rubéola.

A tabela 1 apresenta as principais manifestações clínicas da síndrome da rubéola congênita.

Tabela 1. Sinais clínicos da SRC

Principais	Secundários
Catarata	Púrpura
Glaucoma congênito	Hepatoesplenomegalia
Retinopatia pigmentar	Microcefalia
Cardiopatía congênita	Retardo mental
Surdez	Meningoencefalite
	Retardo do crescimento
	Radioluscências ósseas

Fonte: Reef e cols, 2000

A confirmação laboratorial é feita através da análise sorológica, baseada principalmente na pesquisa de anticorpos específicos para a rubéola, ou seja, na presença de anticorpos IgM positivos; ou pela persistência de anticorpos IgG positivos.

As abordagens sobre o nível de acometimento e quais os órgãos envolvidos, são de máxima importância, para que se instalem imediatamente medidas terapêuticas apropriadas, quando possíveis, como nos casos de catarata congênita, onde o diagnóstico precoce e o tratamento adequado nas primeiras semanas de vida podem evitar a cegueira. Crianças com problemas de audição, quando identificadas e tratadas precocemente, demonstram um melhor desenvolvimento da fala e da linguagem, bem como também o sucesso eventual na escola (Yoshinaga-Itano e cols, 1998). A estimulação precoce desempenha também papel fundamental nessas crianças para impedir a instalação de seqüelas ainda maiores, tão logo seja levantada a suspeita de atraso do desenvolvimento psicomotor.

1.1.6 Classificação dos sinais clínicos associados a SRC

As anomalias associadas à infecção congênita por rubéola são classificadas em manifestações passageiras, permanentes e tardias (Webster, 1998; Sever, 1978). Estas podem ser detectadas ao nascimento, ou posteriormente com o desenvolvimento da criança (Cooper & Krugman, 1967; Webster, 1998). As características clínicas da SRC, incluindo algumas manifestações tardias da doença, as quais podem não estar presentes até a adolescência ou mesmo quando adultos estão listadas na tabela 2. As manifestações transitórias, que podem persistir por até 6 meses, estão presentes na fase de infecção ativa e incluem hepatoesplenomegalia, icterícia, hepatite, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, pneumonia e radiotransparências estriadas nos ossos. Já as permanentes são defeitos estruturais e resultam de falhas na organogênese ou da destruição dos tecidos, tais como lesões oculares, incluindo cataratas, microftalmia e glaucoma; perda da audição sensorioneural; anomalias cardíacas congênicas (persistência do ducto arterial, estenose pulmonar e aórtica, defeitos do septo atrial e/ou ventricular); e encefalopatia produzindo retardo mental ou profundo distúrbio motor. As manifestações de início tardio são resultantes da evolução da doença ou que se manifestam com o desenvolvimento, sendo as mais freqüentes: perda da audição sensorioneural,

endocrinopatias, retardo mental e retardo do crescimento (Cooper e cols, 1969; Armstrong & O'donnell, 2004; Chakravarti & Jain, 2006). Algumas destas manifestações tardias tais como surdez, podem não estar aparentes por meses ou até anos, mas podem persistir indefinidamente (Banatvala & Brown, 2004).

Tabela 2. Manifestações transitórias e permanentes da SRC

Anomalias	Passageiras	Permanentes
Lesões oculares		
Catarata (unilateral ou bilateral)		+
Glaucoma		+

Retinopatia pigmentar		+
Microftalmia		+
Defeitos auditivos		
Surdez sensorineural (unilateral ou bilateral)		+
Anomalias cardiovasculares		
Persistência do ducto arterial		+
Estenose pulmonar arterial		+
Defeitos do septo ventricular		+
Miocardite	+	
Sistema nervoso central		
Microcefalia		+
Retardo psicomotor		+
Meningoencefalite	+	
Retardo de crescimento intrauterino	+	
Púrpura trombocitopênica	+	
Hepatoesplenomegalia	+	
Lesões ósseas	+	
Pneumonia	+	
Linfadenopatia	+	
Diabetes mellitus		+

Fonte: Cutts e cols, 1997

A reinfecção com rubéola ocorre mais freqüentemente após a infecção induzida pela vacinação do que quando adquirida naturalmente (Bullens e cols 2000; Andrews e cols, 2004). Geralmente é assintomática e é reconhecida através de investigação sorológica após o contato com o vírus. Alguns estudos têm tentado definir o risco de reinfecção durante o primeiro trimestre, o qual é considerado menor do que 10% e provavelmente ainda menor do que 5% (Morgan-Capner e cols 1991; Bullens e cols, 2000). Não existem relatos associando a SRC à reinfecção após 12 semanas de gestação (Robinson e cols, 1994).

Estudos experimentais realizados em macacos, coelhos e ratos infectados com o vírus da rubéola, revelaram as mesmas malformações congênitas presentes em humanos tais como: defeitos oculares, anomalias esqueléticas e cardiovasculares características, retardo de crescimento e morte fetal (Delahunt & Rieser, 1967; Kono e cols, 1969).

1.2 DEFEITOS CONGÊNITOS

1.2.1 Histórico, definição, características e causas

O nascimento de crianças malformadas parece ter impressionado o homem desde os tempos mais remotos. Entre as esculturas e desenhos de povos primitivos, como, por exemplo, os encontrados na Austrália e ilhas vizinhas, há figuras humanas com duas cabeças, seis dedos e gêmeos ligados com extremidades acondroplásicas. As explicações atribuídas a estes nascimentos mudaram ao longo do tempo e variaram de acordo com a civilização. Consideradas como presságios pelos povos antigos ou como prova de ligações com o demônio na Idade Média, as malformações congênitas fizeram com que muitas crianças e mães fossem sacrificadas (Monteleone-Neto e cols, 1991). No início do século XX o nascimento de crianças malformadas era explicado com base nos conhecimentos da genética, ciência que estava em evidência com a redescoberta das leis de Mendel (Brent, 1986).

Uma das primeiras observações sobre a teratogenicidade ambiental foi observada pelo oftalmologista australiano, Gregg, em 1941, que associou a infecção materna com o vírus da rubéola à catarata congênita. A surdez e as malformações cardíacas foram logo reconhecidas como efeitos teratogênicos adicionais da rubéola materna (Webster, 1998).

Do ponto de vista científico, mais especificamente do teratológico, o conceito de congênito se refere a defeitos que estão presentes ao nascimento, independente de causa ou patogênese e da idade gestacional. Em relação à patogenia, seus mecanismos de produção são especificamente pré-natais e sua ocorrência pode se dar antes da concepção, resultando em um zigoto afetado; durante o primeiro trimestre, afetando o desenvolvimento do embrião; ou ainda em etapas mais avançadas da gestação, prejudicando o feto mais desenvolvido (Kalter, 2003).

As anomalias estruturais presentes ao nascimento e responsáveis por alterações durante o período da organogênese, ou seja, até a 8ª semana de gestação, são denominadas malformações. Neste estágio, o desenvolvimento

dos tecidos e órgãos pode ser interrompido, retardado ou alterado, resultando em anormalidades persistentes que podem limitar-se a uma única região anatômica, envolver um único sistema ou causar uma síndrome de malformações, a qual afeta vários sistemas (Baldasso, 2002).

As anomalias congênitas podem ser divididas em dois grupos: o das malformações maiores e menores. Aquelas que necessitam de tratamento médico-cirúrgico e, geralmente, são responsáveis por uma grande parcela de óbitos neonatais e infantis são consideradas como maiores (Kalter, 2003). Essas malformações congênitas clinicamente importantes ocorrem em 3% dos nascimentos (Simpson, 1980). Um total de aproximadamente 15% dos nascimentos resulta em malformações menores e, embora estas não apresentem um comprometimento significativo, freqüentemente podem estar associadas às anomalias maiores (Kalter, 2003).

A partir da tragédia da talidomida no início dos anos 60, a prevenção e o tratamento das malformações associadas ao desenvolvimento humano têm aumentado progressivamente. O problema é que não se sabe, com certeza, as causas de todas as malformações congênitas, abortos espontâneos e outros efeitos reprodutivos em todos os recém-nascidos e crianças (tabela 3). Somente para um terço de todas as crianças malformadas pode ser fornecido um diagnóstico e etiologia definitivos (Brent, 2001; Brent, 2004).

Tabela 3. Etiologia das malformações congênitas observadas durante o primeiro ano de vida.

Causas suspeitas	%
Desconhecidas	65-75
Poligênicas	
Multifatoriais (interações gene-ambiente)	
Erros espontâneos de desenvolvimento	
Interações sinérgicas de teratógenos	
Genéticas	15-25
Doenças genéticas autossômicas e ligadas ao sexo	
Anomalias cromossômicas	
Novas mutações	
Ambientais	10
Condições maternas: alcoolismo, diabetes, endocrinopatias, fenilcetonúria, fumo, fome, déficit nutricional	4
Agentes infecciosos: rubéola, toxoplasmose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus, varicela-zoster, parvovírus B19	3
Problemas mecânicos (deformações): bandas amnióticas, cordão umbilical curto, constrição uterina	1-2
Agentes químicos, drogas altas doses de radiação ionizante, hipertermia	<1

Fonte: Brent, 2006

As causas das malformações congênitas são variadas, intrínsecas e inespecíficas, porém muitas dessas anomalias poderiam ser evitadas através de medidas simples, efetivas e econômicas. As medidas preventivas podem ser tomadas em três momentos (Castilla e cols, 1996):

Prevenção primária – ocorre, fundamentalmente, antes da concepção, evitando a ocorrência de defeitos congênitos principalmente em gestações de mulheres que tenham uma probabilidade aumentada, quando comparada com a da população.

Prevenção secundária – ocorre durante o período pré-natal e evita o nascimento de um embrião e/ou feto defeituosos, através de procedimentos como o aborto terapêutico.

Prevenção terciária – ocorre, basicamente, depois do nascimento e procura evitar as complicações dos defeitos congênitos, melhorando a qualidade de vida de seus portadores, bem como suas possibilidades de sobrevivência.

1.3 TERATOGENESE

1.3.1 Definição e princípios

O termo “teratígeno” deriva do grego *terato*, que significa monstro (Hays, 1981). Um agente teratogênico, ou simplesmente teratígeno, é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou na função da descendência (Dick, 1989).

Os teratógenos são raramente restritivos em sua ação disruptiva, já que eles provavelmente afetam mais do que um tecido e produzem mais do que um processo anormal. O dano resultante de um teratígeno pode ser expresso em uma ou mais das seguintes categorias: perda fetal, deficiência no desenvolvimento pré-natal, defeitos ao nascimento e alterações na função do sistema nervoso (Robinson & Linden, 1993). A ação de um agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento depende de diversos fatores, conforme sintetizado por Schardein, 2000:

Estágio de desenvolvimento do conceito – a suscetibilidade ao teratígeno varia de acordo com o período de desenvolvimento embrio-fetal. As malformações compatíveis com a vida não são produzidas antes da implantação (segunda semana no ser humano). Cada órgão tem seus próprios períodos de vulnerabilidade, que diferem para órgãos e teratógenos diferentes. Presumivelmente, estes períodos representam momentos críticos para a organogênese. No caso da rubéola, na qual a infecção materna é transmitida para o embrião ou feto, as malformações causadas num estágio inicial (antes da 8ª semana de gestação) são mais intensas do que aquelas produzidas após a 14ª semana.

Relação entre dose e efeito – a indução da teratogenicidade é diretamente proporcional ao aumento da dose do agente, variando desde a ausência do efeito até um nível totalmente letal.

Genótipo materno-fetal – a suscetibilidade ou a resistência à manifestação de um potencial teratígeno é influenciada pela absorção,

metabolismo e distribuição na circulação materna, bem como pela transferência placentária e metabolismo fetal. A relevância clínica desse fenômeno é que para o mesmo teratígeno alguns indivíduos são altamente suscetíveis enquanto outros são resistentes.

Mecanismo patogênico específico de cada agente – os teratógenos atuam em células e tecidos através de mecanismos específicos para iniciar uma seqüência de eventos de desenvolvimento anormal. Alguns agentes possuem potencial teratogênico maior do que outros, devido em parte a fatores como dosagem, metabolismo materno e transferência placentária. Certas drogas e vírus causam malformações e padrões de malformações típicos (focomelia da talidomida e persistência do canal arterial do coração, surdez e catarata por vírus da rubéola). Tais padrões devem ser relacionados a propriedades especiais dos teratógenos: no caso de drogas, há efeitos metabólicos específicos; no caso do vírus da rubéola, a proliferação continuada interfere nos processos normais de crescimento e desenvolvimento do hospedeiro.

1.3.2 Mecanismos de teratogênese

Os agentes teratogênicos exercem suas atividades através de maneiras específicas no desenvolvimento de células e tecidos para iniciar uma seqüência de eventos de progressão anormal (patogênese). Seus mecanismos atuam direta ou indiretamente no funcionamento celular, através de interferências relacionadas com o processo mitótico, interações intercelulares, biossíntese de enzimas, modulação da expressão gênica, pH celular, balanço osmótico, matriz extracelular, crescimento tecidual, deficiência nutricional, aumento excessivo da morte celular e com os controles de metilação do DNA (Welsh, 1992; Rutledge, 1997). Segundo McElhatton, 1999, estes mecanismos afetam eventos básicos do organismo em desenvolvimento podendo levar a anormalidades cromossômicas, malformações estruturais, reabsorção ou aborto do embrião, interrupção da implantação do conceito, retardo de crescimento intra-uterino,

deterioração funcional do neonato, anormalidades comportamentais, retardo mental e morte fetal.

1.4 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA RUBÉOLA E SRC

1.4.1 Vacinas

A vacina contra a rubéola foi primeiramente disponível nos Estados Unidos em 1969. Nesta época três tipos de vacinas atenuadas foram licenciados: a HPV-77:DE-5 (Cendevax), desenvolvida em embriões de patos, a HPV-77:DK-12 (Rubelogen), desenvolvida em rins de cachorros e a GMK-3:RK-53 (Meruvax), desenvolvida em rins de coelhos. A HPV-77:DK-12 foi retirada do mercado, pois estavam ocorrendo muitos casos de complicações articulares seguidas da vacinação com essa cepa. A partir de 1979, a vacina constituída por vírus atenuado, RA 27/3 (Meruvax II), desenvolvida em células de fibroblastos humanos, se tornou disponível. Com exceção da China e do Japão, todos os outros países utilizam essa cepa (Banatvala & Brown, 2004). A vacina RA 27/3 pode estar disponível na forma monovalente, combinada com o sarampo (MR - dupla viral) ou combinada com o sarampo e caxumba (MMR - tripla viral). A combinação com outras combinações não reduz sua imunogenicidade.

A imunogenicidade da cepa RA 27/3 é alta, produzindo a soroconversão em aproximadamente 100% das pessoas vacinadas, e embora o título médio dos anticorpos seja mais baixo após a vacinação, a imunidade produzida parece ser similar àquela ocorrida depois de uma infecção natural (Weibel e cols, 1989; Horstmann e cols, 1985). Dados relativos à persistência dos anticorpos após a vacinação são de alguma maneira variáveis, mas a maioria dos estudos parece mostrar manutenção dos anticorpos por no mínimo 20 anos (Plotkin & Buser, 1985; O'Shea e cols, 1988; Christenson & Bottiger, 1994).

Assim como com qualquer vacina, as reações adversas podem ocorrer. Os efeitos são geralmente leves e os mais comuns observados, seguidos à vacinação, são febre de baixo grau, linfadenopatia e artralgia. Essas reações ocorrem somente em pessoas suscetíveis e são mais comuns em adultos, principalmente em mulheres. Segundo Peltola & Heinonem, 1986, os sintomas mais comuns em crianças são febre e exantema. Já em adolescentes, artralgia pode ser observada, porém com uma taxa baixa (Rowlands & Freestone, 1971).

Entretanto, em mulheres adultas a artralgia e a artrite de forma significativa são comuns, onde taxas de cerca de 40% têm sido encontradas (Fraser e cols, 1983; Schattner, 2005).

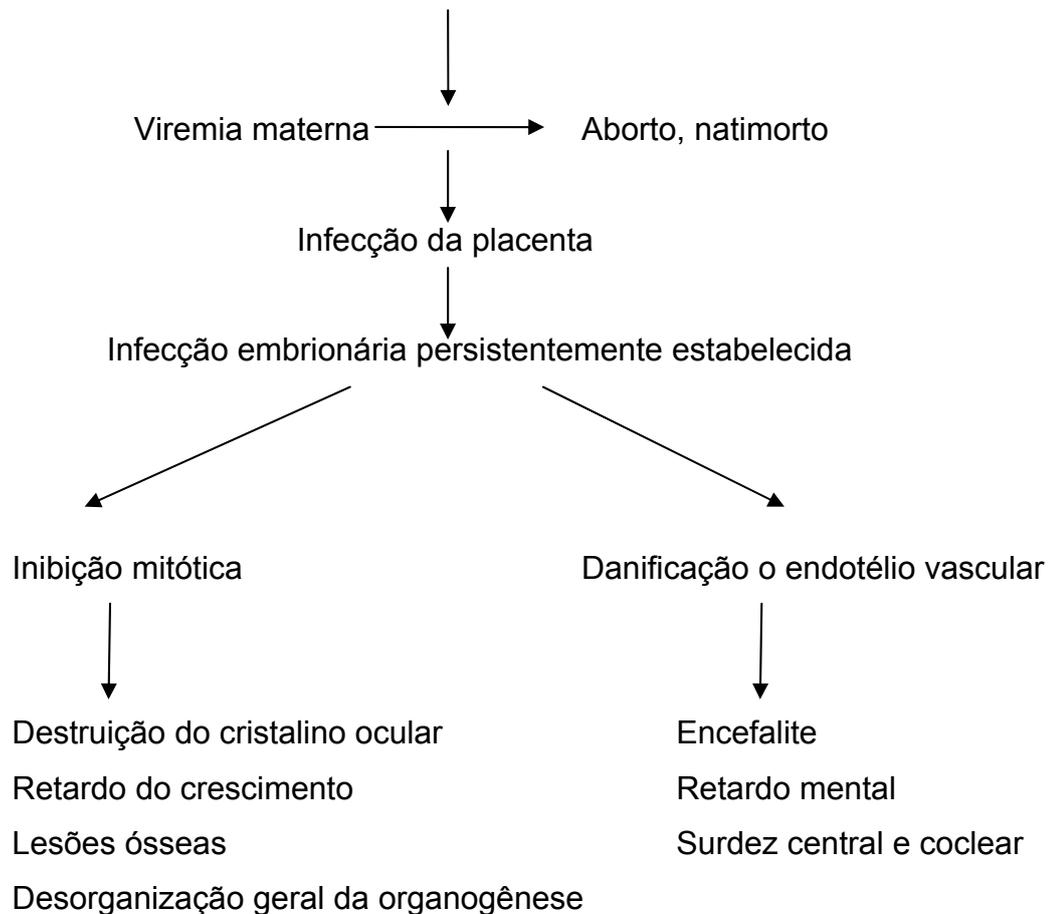
A principal preocupação a respeito da segurança da vacina é a possibilidade que a sua administração, durante a gravidez, possa levar ao nascimento de uma criança portadora da SRC (Hackley, 1999; Schrag e cols, 2003; Brent, 2006)

1.4.2 Possíveis riscos teratogênicos da vacina para a rubéola

Embora a infecção adquirida pela rubéola cause encefalite, artrite e trombocitopenia, a raridade destas manifestações provavelmente poderá ser insuficiente para justificar a vacinação. É certamente a propensão do vírus em causar danos ao feto o principal problema médico associado à rubéola (Bedford & Tookey, 2006; Chacravarti & Jain, 2006). A patogênese da SRC, demonstrada na figura 1, inicia com viremia materna, a qual então afeta a placenta, e subseqüentemente, provavelmente pela migração das células infectadas, a infecção passa rapidamente para o feto. Neste, todos os órgãos são infectados, porém suas respostas variam e são dependentes do estágio de maturação do órgão, com a infecção precoce causando os maiores danos (Plotkin, 2001).

Fig 1. Patogenia da rubéola congênita

Infecção materna através do trato respiratório



Desta maneira, a gravidez constitui a maior contra-indicação à administração da vacina anti-rubéola. Com a vacinação ocorre viremia, porém de menor duração que a provocada pela infecção natural. Embora o vírus não seja detectável na maioria dos casos, o mesmo pode atravessar a barreira placentária e atingir o feto, em aproximadamente 5% dos casos e é considerado potencialmente teratogênico (Landes e cols, 1980; Bass & Landes, 1981; Zeffer & Sauer, 1988; MMWR, 1989; CDC, 2001).

Evidências retrospectivas, no entanto, sugerem que o risco de desenvolvimento da síndrome após a vacinação no início da gestação é pequeno, se existente (Bass & Lands 1981; Lerman, 1981; Preblud e cols, 1981). O CDC possui um registro de 683 mulheres grávidas que receberam inadvertidamente a vacina entre os anos de 1979 a 1988 e encontrou os seguintes resultados: entre as 272 mulheres suscetíveis na vacinação, houveram 212 bebês nascidos vivos;

ocorreram 13 abortos espontâneos ou natimortos; 31 abortos induzidos e 18 nascimentos com resultados desconhecidos (CDC, 1989).

Um estudo desenvolvido na Universidade de Toronto no Canadá comparou as taxas de malformações fetais em crianças nascidas de 94 mulheres que receberam inadvertidamente a vacina contra a rubéola com 94 mulheres grávidas que não foram vacinadas durante a gestação. Entre as expostas, 59,5% receberam a vacina antes da concepção e 40,4% foram vacinadas no primeiro trimestre de gestação. A taxa de anormalidades fetais foi similar em ambos os grupos. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa na taxa de prematuridade, natimortalidade, baixo peso ao nascimento, ou problemas de desenvolvimento entre os dois grupos. Os resultados dos testes relacionados à audição também foram equivalentes nos dois grupos. A única diferença significativa foi a alta taxa de abortos terapêuticos que ocorreu no grupo que recebeu a vacina durante a gestação. A justificativa para o aborto foi relacionada com o medo da possível teratogenicidade induzida pela imunização inadvertida. Nenhuma das crianças apresentou sinais compatíveis com a SRC (Bar-Oz e cols, 2004).

Em 2003 foi realizada uma campanha de vacinação em massa no Irã nos quais 810 mulheres grávidas foram vacinadas contra a rubéola. Destas, 117 (14,5%) se encontravam suscetíveis no momento e 4 bebês tiveram resultado positivo para IgM. Todas as gestações ocorreram à termo e os bebês nasceram sem qualquer característica, geralmente presente nas primeiras semanas de vida (baixo peso, púrpura trombocitopênica, hepatoesplenomegalia, lesões ósseas e meningoencefalite) associada à SRC. Após 1 ano de acompanhamento dessas crianças, nenhum sintoma como perda de audição, defeitos cardíacos, retardo mental, catarata, microcefalia e retardo psicomotor foram observados (Hamkar e cols, 2006).

Entretanto, devido ao fato do vírus da rubéola ser altamente teratogênico no início da gravidez, a vacina, que é composta pelo vírus vivo atenuado, não é recomendada durante a gestação. Por isso, mulheres que receberam a vacina são recomendadas a evitar a concepção até 1 mês após a vacinação (CDC, 2002; Tookey, 2001; Robinson e cols, 2006).

Embora não existam relatos de casos observados para malformações congênitas seguidas da vacinação contra a rubéola, considerando o poder estatístico da amostra mundial disponível até o momento, o risco teórico ainda é de 1,6% dos fetos expostos. Desta forma, devido ao fato deste risco ser consideravelmente baixo, a vacinação inadvertida de gestantes não deve ser uma razão para a interrupção da gravidez (CDC, 2001; Sur e cols, 2003).

1.4.3 Epidemiologia e vigilância da rubéola e SRC

A rubéola e a SRC são onipresentes e ocorrem em todas as partes do mundo, porém com diferentes padrões epidemiológicos mostrando que, enquanto essas infecções diminuem significativamente em países industrializados, continuam a ocorrer em muitos países em desenvolvimento. A incidência da rubéola congênita depende do número de mulheres grávidas suscetíveis, da circulação do vírus da rubéola e da cobertura vacinal. O padrão existente em muitos países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América (EUA), Reino Unido e Escandinávia, é de incidência relativamente baixa de infecção até a idade escolar e com soroprevalência na faixa de 5-20% em mulheres em idade reprodutiva. Um segundo padrão epidemiológico, encontrado em países ilhas e em algumas áreas rurais de países em desenvolvimento, apresenta uma soroprevalência baixa entre epidemias e com 50% ou mais de mulheres que permanecem soronegativas. Quando a rubéola entra nesses países, ocorrem extensos surtos. O terceiro padrão é encontrado em países em desenvolvimento, onde a infecção durante a infância é comum e onde mulheres têm uma baixa taxa de soronegatividade (Reef e cols, 2000).

A epidemiologia natural da rubéola e, em particular, os casos de infecção durante a gravidez estão mudando desde a introdução de programas adequados de vacinação específica. De fato, um exemplo importante pode ser encontrado nos EUA, em que a rubéola e a SRC estão bem próximas de serem eliminadas, como resultado da vacinação e estratégias de controle e eliminação, instituídos há mais de 30 anos. Antes de 1969 (era pré-vacina), aproximadamente 20.000

crianças nascidas nos EUA apresentavam a SRC, mas após a licença da vacina, o número de casos reduziu drasticamente, sendo que em 2002 somente 18 casos foram notificados (De Santis e cols, 2006). A partir dos anos epidêmicos de 1964-1965 a 1998, o número de casos notificados de rubéola diminuiu cerca de 99% e o número de casos de SRC também decresceu cerca de 99%. Desde o início da década de 1990, a epidemiologia da rubéola nos EUA; previamente uma doença da infância, é agora notificada, principalmente, em adultos. Muitos desses casos ocorrem em filhos de mulheres hispânicas não vacinadas, que migraram de outros países. A rubéola afeta, de forma desproporcional, os hispânicos, porque muitos nasceram em países que não possuem rotinas de vacinação ou que implementaram seus programas recentemente (CDC, 2000).

Também servem como exemplos de locais com programas bem sucedidos de imunização, a Europa, Dinamarca e Finlândia, apresentando uma cobertura de praticamente 100% através da aplicação de duas doses de vacina, uma aos 14-18 meses e outra aos 6 anos de idade; em meninas dos 11-13 anos e em grupos de adultos (Davidkin e cols, 2000; WHO, 2000; Glisman, 2004). Na Finlândia, após a implementação das duas doses da vacina (MMR) tornou-se evidente a redução dos casos de rubéola. Após uma cobertura de vacinação suficientemente elevada (>95%) desde 1987, a circulação do vírus cessou no final dos anos 90. O programa também eliminou a SRC do país, onde o último caso foi registrado em 1986 (Davidkin e cols, 2004).

Na Grécia a estratégia de imunização com a vacina MMR, em crianças com 1 ano de idade, foi introduzida em 1970, porém sem qualquer método de vigilância apropriado e com baixa cobertura. Esse método utilizado diminuiu a circulação do vírus, mas aumentou a idade da infecção em pessoas suscetíveis. Então, em 1993, ocorreu um surto de rubéola que afetou adultos jovens e, como consequência, levou ao nascimento de um grande número de bebês com SRC (De Santis e cols, 2006). Atualmente, uma proporção muito elevada da população infantil é considerada imune, enquanto que os adolescentes apresentam uma cobertura inadequada (60 a 80%). Uma proporção significativa das mulheres em idade reprodutiva continua sendo suscetível (10 a 20% nas áreas urbanas) e esses resultados indicam que poderá haver mais epidemias nesta região

(Panagiotopoulos & Georgakopoulou, 2004). Na Itália, em 1996, aproximadamente 5% das mulheres em idade reprodutiva se encontravam suscetíveis e foram registrados 18 casos de SCR entre 1997 e 2002. Essas ocorrências foram registradas após a introdução de dois programas de vacinação; o primeiro introduzido em 1972 em meninas pré-adolescentes e outro a partir de 1990 em todas as crianças entre 1 e 2 anos de idade (Ciofi Degli Atti e cols, 2004).

No Brasil, no ano de 1986, foi realizado um inquérito sorológico em mulheres na faixa dos 10 aos 21 anos, em 5 capitais brasileiras, incluindo Porto Alegre; a prevalência de anticorpos anti-rubéola no total das amostras coletadas foi de 70,9%, e em Porto Alegre foi de 76,3%. No Rio Grande do Sul, a rubéola é uma doença endêmico-epidêmica, sendo que a última epidemia ocorreu em 1995. A notificação da doença, implantada em 1978, registrou um total de 113.870 casos de infecção até 1995. Segundo o CDC de Atlanta, em 0,13% dos casos relatados de rubéola ocorre a SRC; portanto, estima-se que no Rio Grande do Sul tenham ocorrido, até 1995, cerca de 148 casos de SRC. Este fato acarreta altos custos sociais ao Estado em decorrência de óbitos e acompanhamento de crianças que apresentem seqüelas. O controle da SRC pode ser alcançado através da adoção de estratégias de vacinação direcionadas às mulheres em idade reprodutiva (Secretaria de Saúde, 1997).

1.5 JUSTIFICATIVA E OBJETIVO GERAL

No Brasil a vacinação obrigatória em crianças começou a fazer parte do calendário vacinal a partir de 1992. Sendo assim, na hipótese de uma epidemia no presente em nosso país, a idade predominante da disseminação da infecção seria a partir da adolescência e incluindo os anos férteis.

Com o objetivo de eliminar a rubéola e a SRC no Brasil, o Ministério da Saúde implementou uma estratégia adicional de imunização através de campanhas de vacinação massiva em mulheres em idade reprodutiva, dos 12-39 anos. No Rio Grande do Sul esta campanha ocorreu entre os dias 15 de junho a 19 de julho de 2002, tendo sido vacinadas 1.878.308 mulheres no total.

Apesar de não ter sido documentado nenhum caso da SRC, nos filhos de mulheres grávidas suscetíveis que receberam a vacina com a cepa de vírus atenuado RA 27/3, em mais de 30 anos de experiência nos EUA, Reino Unido, Alemanha e outros países que fizeram campanhas com mulheres em idade fértil (Caribe, Chile, Costa Rica) (CDC, 2001), um risco inferior a 1,6% não pode ser excluído devido à limitações estatísticas do tamanho amostral disponível até o momento. Sendo assim, estudos prospectivos de mulheres inadvertidamente vacinadas durante a gravidez, com avaliação imunológica da gestante e do recém-nascido, bem como exame físico e acompanhamento evolutivo da criança potencialmente infectada são extremamente importantes e úteis. Essa importância não se deve somente ao fato de tentar eliminar a insegurança da vacinação durante a gestação, causando tranquilidade para o paciente e médico, bem como impedir a indicação de aborto para as mulheres inadvertidamente vacinadas, procedimento que ocorre com muita frequência.

O presente trabalho propõe-se a realizar um acompanhamento especial e prospectivo das mulheres, que por não saberem que estavam grávidas receberam a vacina contra a rubéola ou que engravidaram logo após a vacinação.

1.6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 – Avaliar imunologicamente, através da dosagem de IgM e IgG, a imunidade prévia ou susceptibilidade ao vírus da rubéola nas gestantes inadvertidamente vacinadas durante a campanha de vacinação e nas mulheres que engravidaram até 30 dias após a vacinação (Anexo 1).

2 – Identificar outros possíveis fatores de risco reprodutivo, que possam estar presentes, contribuindo para uma maior incidência de adversidades gestacionais nesta mesma amostra, através de aplicação de um questionário dirigido, por telefone a todas estas gestantes (Anexo 2).

3 – Avaliar a situação imunológica (IgM e IgG) dos recém-nascidos filhos de mães consideradas suscetíveis (IgG⁻) ou de imunidade prévia desconhecida com base nos resultados obtidos no objetivo 1 (Anexo 3).

4 – Avaliar clinicamente através de um protocolo estabelecido todos os recém-nascidos que tiverem IgM⁺ ou títulos de IgG continuamente altos, mesmo após seis meses ao nascimento dos bebês, com base nos resultados obtidos no objetivo 3 (Anexo 3).

5 – Avaliar clinicamente todos os bebês que nascerem com algum defeito congênito maior, independentemente do status imunológico da mãe, desde que ela tenha sido vacinada para rubéola durante a gravidez ou que tenha engravidado até 30 dias após a vacinação.

1.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Informações e tranquilização a respeito da segurança da vacina, foram fornecidas verbalmente, através de telefone, e também com envio de carta padrão (anexo 4), a todas as gestantes inadvertidamente vacinadas ou que engravidaram após a vacinação. Os objetivos do projeto foram informados a todas as pacientes no momento da entrevista, bem como a possível utilização das informações relativas à paciente e ao bebê em posteriores estudos epidemiológicos. O consentimento para a participação foi obtido, via telefone, sendo assegurada às puérperas a confidencialidade das informações fornecidas (anexo 5). Um segundo termo de consentimento que foi dado apenas para as gestantes consideradas suscetíveis ou de imunidade prévia ignorada, que continuaram participando do protocolo (objetivos 3, 4 e 5), foi obtido mediante termo assinado (anexo 6).

Este estudo foi previamente avaliado e aprovado pelo conselho de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Capítulo 2

Avaliação Prospectiva de Gestantes Vacinadas Contra a Rubéola no Sul do Brasil

AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE GESTANTES VACINADAS CONTRA RUBÉOLA NO SUL DO BRASIL

Artigo a ser submetido para a revista: Perspectives on Sexual and Reproductive Health

Lenice Minussi^{1,2}, Wakana Momino^{1,2}, Maria Luiza Conceição Sanhotene³, Larissa Valency Enéas³, Marilina Bercini⁴, Tani Ranieri⁴, Sidia M. Callegari-Jacques^{2,5}, Lavínia Schuler-Faccini^{1,2,3}

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

³SIAT – Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos , Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

⁴Divisão de Vigilância Epidemiológica/Centro Estadual de Vigilância em Saúde/Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil

⁵Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Correspondência:

Lavínia Schüler-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Fax: 55 51 3316-7311

RESUMO

O vírus da rubéola é um potente teratígeno humano. O maior risco desta infecção é quando ela ocorre durante a gestação, em que o vírus pode causar danos fetais, conhecidos pela Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). Pelo fato da vacina contra a rubéola ser preparada com vírus vivo, um alto nível de ansiedade envolve a exposição durante a gravidez. Apesar de não ter sido documentado nenhum caso da SRC em filhos de mulheres grávidas suscetíveis imunizadas, um risco inferior a 1,6% não pode ser excluído. Nosso principal objetivo foi avaliar a ocorrência de SRC em mulheres que foram vacinadas contra a rubéola e que não sabiam que estavam grávidas ou que engravidaram até 30 dias após a vacinação. Nós coletamos prospectivamente, dados de 171 gestantes que se encontravam suscetíveis no momento da vacinação e comparamos com os dados relativos a população total de mulheres grávidas no Rio Grande do Sul (RS). Amostra sorológica foi coletada em 152 bebês, filhos de mães suscetíveis. Um total de 10 bebês (6,5%) apresentou presença de anticorpos anti-rubéola. Quando estes foram comparados com os resultados obtidos da população total de nascimentos no RS, não houve diferença quanto à média de peso ao nascimento, baixo peso e sexo. Nenhum dos dez bebês com IgM⁺ apresentou defeitos congênitos, relacionados à SRC, aos exames físicos realizados no momento do nascimento e aos três meses de idade. Nosso estudo permite ampliar a segurança da vacinação para rubéola em mulheres grávidas.

Palavras-chave: rubéola, síndrome da rubéola congênita, efeito teratogênico, vacinação, gravidez.

INTRODUÇÃO

A rubéola é uma doença exantemática aguda em crianças e adultos, de alta contagiosidade causada por um vírus de RNA, pertencente ao gênero *Rubivirus*, família *Togaviridae* (Frey, 1994; Signore, 2001). A principal preocupação da infecção pela rubéola é quando a mulher contrai o vírus durante a gestação. Aproximadamente 90% das mulheres que contraem rubéola no primeiro trimestre a transmitem para seu feto (Josefson, 2001). Este se encontra então em risco de infecção transplacentária por rubéola com um dos seguintes prognósticos possíveis: aborto espontâneo, natimortalidade, defeitos congênitos por ocasião do nascimento ou uma criança de aspecto normal. As principais manifestações clínicas da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) são catarata, glaucoma, retinopatia, surdez, cardiopatia e retardo mental (Cutts e cols, 1997; Bloom e cols, 2005).

No Brasil a vacinação obrigatória em crianças, a partir de 1 ano de idade, começou a fazer parte do calendário vacinal a partir de 1992. Esta pode ser administrada na forma monovalente ou, mais comumente, associada com sarampo e caxumba (MMR). Visando eliminar a síndrome da rubéola congênita no Brasil, o Ministério da Saúde implementou campanhas de vacinação de mulheres em idade reprodutiva em todo o país. A vacina utilizada contra a rubéola é constituída com a cepa de vírus vivo atenuado RA 27/3, sendo por isso, contra-indicada na gravidez. Então, mulheres que receberam a vacina são recomendadas a evitar a concepção até 1 mês após a vacinação (CDC, 2002; Tookey, 2001, Robinson e cols, 2006). Com a vacinação ocorre viremia, porém de menor duração que a provocada pela infecção natural. Embora o vírus não seja detectável na maioria dos casos, o mesmo pode atravessar a barreira placentária

e atingir o feto, em aproximadamente 5% dos casos (Bart e cols, 1985; Enders, 1985; Shepard e cols, 1986; Preblud e cols, 1981; CDC, 1989; CDC, 2001).

Apesar de não ter sido documentado nenhum caso da síndrome de rubéola congênita em filhos de mulheres grávidas suscetíveis, que receberam a vacina com a cepa de vírus atenuado RA 27/3, em mais de 30 anos de experiência nos EUA, Reino Unido, Alemanha e outros países que fizeram campanhas com mulheres em idade fértil (Caribe, Chile, Costa Rica), um risco inferior a 1,6% não pode ser excluído por limitações estatísticas do tamanho amostral disponível até o momento. Desta forma, devido ao fato deste risco ser consideravelmente baixo, a vacinação inadvertida de gestantes, não deve ser uma razão para a interrupção da gravidez (Enders, 1985; CDC, 2001; Sur e cols, 2003).

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a ocorrência de síndrome da rubéola congênita em bebês filhos de mulheres que foram vacinadas contra a rubéola e que não sabiam que estavam grávidas ou que engravidaram até 30 dias após a vacinação.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, baseado em mulheres que participaram da campanha de vacinação contra a rubéola realizada no Estado do

Rio Grande do Sul (RS), entre 15 de junho a 19 de julho de 2002. A população alvo foi todas as mulheres em idade reprodutiva, dos 12 aos 39 anos.

No local da vacinação foram distribuídos cartões com instruções para que todas as mulheres que descobrissem que estavam grávidas no momento da imunização ou que engravidassem até 30 dias após, retornassem ao posto para orientações médicas. Em qualquer das situações levantadas acima foi colhida uma amostra sanguínea materna para pesquisa de anticorpos IgM e IgG específicos contra rubéola.

Todas as gestantes consideradas suscetíveis (IgM⁺) foram referidas ao SIAT (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos) do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um consentimento oral de cada participante foi recebido, via telefone, após a explicação sobre o objetivo do estudo. Neste momento era realizado um questionário específico para o presente estudo, onde detalhes da exposição foram obtidos, incluindo a data da vacinação, bem como história obstétrica e demográfica materna. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

No momento do parto foi colhido sangue do recém-nascido e enviado ao laboratório para determinação de anticorpos específicos. Todos os bebês IgM⁺ foram clinicamente avaliados conforme protocolo para detecção de seqüelas de SRC. Foi realizada a coleta de secreção nasofaríngea para isolamento e identificação viral.

A avaliação clínica constou de exame dirigido por um dismorfologista e por um oftalmologista. Além disto, foram realizados exames complementares como ecocardiografia e triagem auditiva por emissão otoacústica.

Os dados do nosso estudo foram comparados com dados relativos ao total de nascimentos, ocorridos no ano de 2002 no Rio Grande do Sul, registrados pelo SINASC/RS (Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos). Estes foram analisados através do programa estatístico WINPEPI, 2001, versão 4. Para testar a associação entre as variáveis de interesse do nosso estudo com o grupo de comparação foi realizado o Teste do Qui-Quadrado. O teste exato de Fisher (TEF) foi utilizado quando necessário. O nível de significância foi $\alpha=0,05$ com um intervalo de confiança de 95%, calculado através do teste de escore de Wilson (Newcombe & Altman, 2000).

RESULTADOS

O número total de mulheres vacinadas, na campanha realizada no Rio Grande do Sul (RS), em 2002, foi de 1.878.308. Destas, 4.398 estavam grávidas ou engravidaram até 30 dias após a vacinação e 421 (9,6%) foram classificadas como suscetíveis, pois tiveram sorologia com resultado positivo para IgM anti-

rubéola após a vacinação. O contato via telefone, foi feito com 171 gestantes. Dezenove gestações (11,1%) terminaram em aborto espontâneo.

A Tabela 1 mostra que houve similaridade entre a amostra coletada das mulheres expostas à vacina quando comparadas com a população total de mulheres grávidas no RS, quanto à idade materna. Entretanto, a escolaridade das gestantes inadvertidamente vacinadas foi significativamente inferior à média das gestantes do Rio Grande do Sul.

Foi coletada uma amostra sorológica de 152 bebês, filhos de mães suscetíveis. Em 10 destes bebês (6,5%), o teste sorológico mostrou presença de anticorpos anti-rubéola, um sinal de infecção pelo vírus vacinal durante a gravidez.

A Tabela 2 mostra que dos 152 bebês filhos de mulheres suscetíveis, 2,0% foram natimortos. Entre os nascidos vivos, 8,7% tiveram baixo peso ao nascimento e 10,7% dos bebês foram prematuros. Esses dados não diferem dos resultados obtidos da população total de nascimentos do RS ($p=1,000$ e $0,221$). Da mesma forma, não foram encontradas diferenças entre os bebês com resultado sorologia IgM⁺ do nosso trabalho e o total de nascimentos do RS, quanto à média de peso ao nascimento, baixo peso e o sexo ($p=0,90$) (Tabela 3).

Nenhum dos dez bebês IgM⁺ apresentou defeitos congênitos maiores ao exame físico ao nascimento e aos três meses de idade.

DISCUSSÃO

No Brasil, entre 1997 e 2001, foram notificados 876 casos suspeitos de SRC; destes, 132 foram confirmados no mesmo período. O número de casos confirmados aumentou de 38, em 1999, para 78 em 2000. Frente a esta constatação fez-se necessária uma tomada de decisão resultando no plano que definiu a estratégia de vacinar a população feminina em idade reprodutiva.

Evidências da literatura sugerem que o risco de desenvolvimento da síndrome após a vacinação no início da gestação é pequeno, se existente. O Centro de Controle de Doenças dos EUA (CDC) possui um registro de mulheres grávidas que receberam inadvertidamente a vacina entre os anos de 1979 a 1988 e encontrou os seguintes resultados: entre as 272 mulheres suscetíveis na vacinação, houve 212 bebês nascidos vivos; ocorreram 13 abortos espontâneos ou natimortos; 31 abortos induzidos e 18 nascimentos com resultados desconhecidos (MMWR, 1989).

Um estudo realizado no Canadá (Bar-Oz e cols, 2004), comparou as taxas de malformações fetais em crianças nascidas de 94 mulheres que receberam a vacina contra a rubéola com 94 mulheres grávidas que não foram vacinadas durante a gestação. A taxa de anormalidades fetais foi similar em ambos os grupos. Não foi encontrada nenhuma diferença na taxa de perdas fetais, baixo peso ao nascimento, ou problemas de desenvolvimento entre os dois grupos. Resultados de testes relacionados à audição também foram equivalentes nos dois grupos. A única diferença significativa foi a alta taxa de interrupções voluntárias da gravidez no grupo que recebeu a vacina durante a gestação.

Nosso estudo permite ampliar a segurança de vacinação para rubéola em mulheres grávidas. Na tabela 4 calcula-se o risco teórico máximo de SRC após vacinação considerando os dados disponíveis na literatura somados ao observado nesta investigação. A inexistência de casos de SRC após a vacinação em 906 gestantes mostra que a vacina para rubéola não parece ter efeito teratogênico, mas um risco teórico máximo de 0,4% (IC95%) não pode ser excluído.

Tabela 1 - Características demográficas maternas

Variável	Mulheres grávidas suscetíveis vacinadas (148)		População total de mulheres grávidas no RS (155.012)		p*
	N	%	N	%	
Idade jovem (<20 anos)	30	20,3	30.537	19,7	0,943
Escolaridade baixa (médio incompleto)	113	76,3	81.226	52,4	<0,001

* Teste do Qui-quadrado

Tabela 2 - Comparação entre os desfechos nas gestações de mulheres suscetíveis com a população total de nascimentos no RS em 2002.

Variável	Bebês filhos de mulheres suscetíveis (152)		População total de nascimentos no RS (155.012)		Teste exato de Fisher (p)	Risco relativo (intervalo de confiança de 95%)
	N	%	N	%		
Nativos	149	98,0	153.927	99,3	-	-
Natimortos	3	2,0	1.085	0,7	0,092	2,82 (0,92-8,66)
Baixo peso < 2.500 g	13	8,7	14.315	9,3	1,000	0,94 (0,56-1,58)
IG<37 semanas	16	10,7	12.160	7,9	0,221	1,36 (0,86-2,16)

Tabela 3 - Características ao nascer de bebês IgM + para rubéola com a população total de nascimentos no RS em 2002.

Variável	Bebês IgM+ (10)		População total de nascimentos no RS (155,012)		Teste	P	Risco relativo (95% intervalo de confiança)
	N	%	N	%			
Sexo feminine	5/10	50	75.800	48,9	TEF	1,000	-
Média de peso ao nascer (g)	3145 ± 474,7	-	3153	-	t	0,957	-
Baixo peso (<2,500g)	1/10	10	14.315	9,2	TEF	1,000	1,08 (0,17-6,95)

Tabela 4 - Risco teórico máximo de Síndrome de Rubéola Congênita pela vacina considerando os trabalhos disponíveis na literatura.

Estudos	N	SRC	Teste de Escore de Wilson	
			95% de confiança	99% de confiança
MMWR (1989)	272	0	1,4%	2,4%
Bar-Oz e cols (2004)	94	0	3,9%	6,6%
Hamkar e cols (2006)	117	0	3,2%	5,4%
Presente estudo	423	0	0,9%	1,5%
Soma total	906	0	0,4%	0,7%

BIBLIOGRAFIA

1. FREY TK, Molecular biology of rubella virus, *Adv Virus Res*, 1994, 44: 69-170.
2. SIGNORE C, Rubella, *Prim Care Update Ob/Gyns*, 2001, 8:133-137.
3. JOSEFSON D, Rubella vaccine may be safe in early pregnancy, *BMJ*, 2001, 322: 695.
4. CUTTS FT; ROBERTSON SE; SAMUEL R; DIAZ-ORTEGA J.L. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ*, 1997, 75: 55-68.
5. BLOOM S; RGUIG A; BERRAHO A; ZNIBER L; BOUAZZAOUI N; ZAGHLOUL K; FEEF S; ZIDOUH A; PAPANIA M; SEWARD J, Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment. *Lancet*, 2005, 365: 135-141.
6. CDC, Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine, *JAMA*, 2002, 287: 311-312.
7. TOOKEY P, Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ*, 2001, 322:1489.
8. ROBINSON JL; LEE BE; PREIKSAITIS JK; PLITT S; TIPPLES GA, Prevention of congenital rubella syndrome – what makes sense in 2006, *Epidemiol Rev*, 2006, 28:81-87.
9. BART, S.W.; STETLER, H.C.; PREBLUD, S.R, Fetal risk associated with rubella vaccine: an update, *Infect Dis*, 1985, 7: 95-102.
10. ENDERS G, Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy, *Infect Dis*, 1985, 7: 103-107.

11. SHEPPARD S; SMITHELLS RW; DICKSON A, Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey. *BMJ*, 1986, 292: 727.
12. PREBLUD SR; STETLER HC; FRANK JA JR; GREAVES WL; HINMANN AR; HERRMANN KL, Fetal risk associated with rubella vaccine, *JAMA*, 1981, 246:1413-1417.
13. MMWR, Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971–1988, *JAMA*, 1989, 261: 3374-3376.
14. CDC, Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome, *MMWR*, 2001, 50:1-23.
15. SUR DK; WALLIS DH; O`CONNEL TX, Vaccinations in pregnancy, *Am Fam Physician*, 2003, 68:299-309.
16. NEWCOMBE RG; ALTMAN DG Proportions and their differences. . In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, eds (2000) *Statistics with confidence*, 2nd edn. BMJ Books, pp 45-56.
17. BAR-OZ B; LEVICHECK Z; MORETTI ME; MAH C; ANDREOU S; KOREN G, Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Gen*, 2004, 130: 52-54.

Capítulo 3

Características Clínicas de 10 Bebês com Evidência Imunológica de Infecção pelo Vírus Vacinal da Rubéola

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 10 BEBÊS COM EVIDÊNCIA
IMUNOLÓGICA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS VACINAL DA RUBÉOLA**

Lenice Minussi^{1,2,3}, Renati Mohrdieck⁴, Maria Teresa Vieira Sanseverino³,
Rossana Mizunski Peres³, Jacobo Mellamed Cattan⁵, Patrícia Barrios⁶, Lavínia
Schüler-Faccini^{1,2,3}

Artigo a ser submetido para a revista: Vaccine

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

³SIAT – Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos , Serviço de
Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

⁴Divisão de Vigilância Epidemiológica/Centro Estadual de Vigilância em
Saúde/Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil

⁵Serviço de Oftalmologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

⁶Serviço de Pediatria – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência:

Lavínia Schüler-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Fax: 55 51 3316-7311

Resumo

A infecção pelo vírus da rubéola, durante os estágios iniciais da gravidez, em mulheres que não apresentam imunidade prévia, freqüentemente causa a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) em seus recém-nascidos. Esta síndrome pode ser prevenida através de estratégias adequadas de vacinação. Entretanto, a principal discussão a respeito da segurança da vacina constituída por vírus vivo é que esta possa causar a SRC, quando administrada durante a gestação. Entre os meses de junho e julho de 2002 realizou-se no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, uma campanha de vacinação em massa contra a rubéola cujo público alvo foi todas as mulheres em idade reprodutiva, dos 12 aos 39 anos, excluindo-se as gestantes. O principal objetivo desse estudo foi avaliar todos os recém-nascidos de mulheres que se encontravam grávidas ou que engravidaram em até 30 dias após a campanha de vacinação contra a rubéola e que apresentaram títulos imunológicos positivos para esta infecção. Dentre as 421 mulheres suscetíveis vacinadas, houve uma taxa de infecção pelo vírus vacinal em 6,5% de seus bebês. Todos os recém-nascidos foram avaliados clinicamente por um geneticista e por um oftalmologista. Além disto, foram realizados exames complementares por ecocardiografia e triagem auditiva por emissão otoacústica. Não foi observada nenhuma característica clínica relacionada com a SRC nos bebês com infecção congênita. Da mesma forma, não foi encontrada nenhuma criança com defeitos cardíacos, déficit auditivo ou problemas oftalmológicos. Nossos resultados contribuem para aumentar o poder estatístico a respeito da segurança da vacina contra a rubéola durante a gravidez.

Palavras-chave: rubéola, síndrome da rubéola congênita, gravidez, vacina.

1. Introdução

A rubéola é uma das principais doenças exantemáticas na infância, juntamente com o sarampo, varicela e a febre escarlatina. Embora reconhecida desde o século XVIII, a rubéola era considerada uma infecção relativamente benigna até a descoberta de sua teratogenicidade pelo oftalmologista Norman McAlister Gregg, na Austrália (Plotkin, 2001). A virulência do vírus da rubéola para o feto foi completamente definida entre 1963 e 1965 quando ocorreu uma epidemia na Europa e Estados Unidos, seguida por uma onda de bebês com anomalias. A necessidade de profilaxia foi então confirmada.

A vacinação foi primeiramente disponível nos EUA em 1968. Desde a autorização da vacina contra a rubéola em 1969, o número de casos nos Estados Unidos diminuiu 99%, de 57.686 casos em 1969 para 271 casos em 1999 (CDC, 2000).

Com exceção do Japão, a vacina mais amplamente difundida contém vírus vivo atenuado da cepa RA 27/3 e é produzida em células de fibroblastos humanos. A imunogenicidade deste vírus é alta, produzindo a soroconversão em aproximadamente 100% das pessoas vacinadas, e embora o título médio dos anticorpos seja mais baixo após a vacinação, a imunidade produzida parece ser similar àquela ocorrida depois de uma infecção natural (Banatvala & Brown, 2004). Dados relativos à persistência dos anticorpos, após a vacinação, são de alguma maneira variáveis, mas a maioria dos estudos parece mostrar manutenção destes por no mínimo 20 anos (Plotkin, 1985; Christenson & Bottiger, 1994).

A gravidez constitui a maior contra-indicação à administração da vacina anti-rubéola. A principal preocupação com a segurança a respeito da vacina é a possibilidade que ela possa causar a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) se administrada durante a gravidez (Plotkin, 2001). Com a vacinação ocorre viremia, porém de menor duração que a provocada pela infecção natural. Embora o vírus não seja detectável na maioria dos casos, o mesmo pode atravessar a barreira placentária e atingir o feto, em aproximadamente 5% dos casos e é considerado potencialmente teratogênico (Preblud e cols, 1981; MMWR, 1989; CDC, 2001).

Evidências retrospectivas, no entanto, sugerem que o risco do desenvolvimento da síndrome após a vacinação no início da gestação é pequeno, se existente. Desta forma, a vacinação inadvertida de gestantes não deve ser uma razão para a interrupção da gravidez (Enders, 1985; CDC, 1989; CDC, 2001; Hofman e cols 2000; Sur & Wallis, 2003).

No Brasil, entre 1997 e 2001, foram notificados 876 casos suspeitos da SRC; destes, 132 foram confirmados no mesmo período. O número de casos confirmados aumentou de 38, em 1999, para 78 em 2000. Frente a esta constatação, no período de 2002, fez-se necessária uma tomada de decisão de vacinar a população feminina dos 12 aos 39 anos.

O objetivo principal deste estudo prospectivo foi avaliar através de um protocolo estabelecido, todos os recém-nascidos de mulheres que se encontravam grávidas ou que engravidaram em até 30 dias após a campanha de vacinação contra a rubéola e que apresentaram títulos imunológicos positivos para esta infecção.

2. Métodos

2.1 Descrição da campanha de vacinação e critérios de inclusão para o estudo:

Entre os dias 15 de junho e 19 de julho de 2002 realizou-se no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, uma campanha de vacinação contra a rubéola cujo público alvo foram todas as mulheres em idade reprodutiva, dos 12 aos 39 anos, excluindo-se as gestantes.

A vacina utilizada foi a dupla viral, preparada a partir da cepa viva atenuada do vírus do sarampo Edmonston-Zagreb e, da rubéola Wistar RA 27/3, cultivados em células diplóides humanas e que satisfaz as exigências da Organização Mundial de Saúde (OMS).

No local da vacinação foram distribuídos cartões com instruções para que todas as mulheres que descobrissem que estavam grávidas no momento da imunização ou que engravidassem em até 30 dias após, retornassem ao posto para orientações médicas. Em qualquer das situações levantadas acima foi colhida uma amostra sangüínea materna para pesquisa de anticorpos IgM e IgG específicos contra rubéola.

Todas as gestantes consideradas suscetíveis (IgM⁺) foram referidas ao SIAT (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos) do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um consentimento oral de cada participante foi recebido, via telefone, após a explicação sobre o objetivo do estudo. Neste momento era preenchido um questionário específico para o presente estudo, onde detalhes da exposição foram obtidos, incluindo a data da vacinação, bem como história obstétrica e demográfica materna. No

momento do parto foi colhido sangue do recém-nascido, a partir do cordão-umbilical, e enviado ao laboratório para determinação de anticorpos específicos. Todos os bebês IgM⁺ foram clinicamente avaliados conforme protocolo para detecção de seqüelas de SRC.

2.2 Métodos laboratoriais:

Os títulos de IgM e IgG maternos e fetais foram realizados em um único laboratório central do governo do estado do RS (LACEN/RS), através do método de Ensaio Imunoenzimático (ELISA).

2.3 Avaliação clínica:

O protocolo clínico foi realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A avaliação clínica constou de exames dirigidos por um geneticista clínico e por um oftalmologista. Além disto, foram realizados em todos os bebês exames complementares por ecocardiografia e triagem auditiva por emissão otoacústica. Também foram realizados exames complementares para citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e herpes e todos tiveram resultados normais.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um Termo de Consentimento Informado foi assinado, após a explicação completa do objetivo do trabalho, por todas as mulheres que fizeram parte deste estudo.

Os critérios para classificação diagnóstica e os sinais clínicos principais e secundários compatíveis com a SRC foram estabelecidos segundo as tabelas 1 e 2, de acordo com Reef e cols, 2000.

3. Resultados

Durante a Campanha de Vacinação contra a Rubéola no Rio Grande do Sul, foram vacinadas 1.878.308 mulheres. Deste total, 4.398 se encontravam grávidas ou engravidaram até 30 dias após a vacina e 421 eram suscetíveis (IgM⁺ para os anticorpos da rubéola). Foi possível realizar teste sorológico de apenas 152 bebês (36,1%) filhos dessas mulheres. A principal razão da perda foi a dificuldade no contato com todas as mães, por troca de endereço ou endereço mal informado.

Nessa amostra, a porcentagem total de bebês nascidos vivos filhos das mulheres suscetíveis foi de 98%, sendo 2% dos bebês nascidos mortos e um total de 11,1% das gestações resultaram em aborto espontâneo. Em dez destes 152 bebês (6,5%) foram detectados títulos de IgM⁺ para o vírus da rubéola, indicando infecção congênita pelo vírus vacinal.

Não foi observada nenhuma característica clínica relacionada com a SRC nos dez bebês com infecção congênita. Da mesma maneira, após a realização dos exames específicos, não foi encontrado nenhum bebê com defeitos cardíacos, déficit auditivo ou problemas oftalmológicos. O desenvolvimento neuro-psico-motor aos seis meses de idade se encontrava dentro do esperado. A tabela 3 mostra as características destas crianças.

4. Discussão

Embora estudos prévios não tenham demonstrado aumento do risco teratogênico da vacina da rubéola aplicada durante a gravidez, a maioria destes está baseada em evidências retrospectivas e pode ser influenciada por vícios de amostragem ou seleção (Enders, 1985; CDC, 1989; Tookey e cols, 2001). Em um estudo prospectivo, realizado pelo The Motherisk Program, não foi encontrada nenhuma evidência da SRC associada à vacina contra a rubéola realizada nos 3 meses antes da concepção ou durante a gravidez (Bar-Oz e cols., 2004). Da mesma forma, durante uma campanha em massa realizada no Irã, muitas mulheres grávidas foram inadvertidamente vacinadas contra a rubéola. Todas aquelas consideradas suscetíveis tiveram a gestação acompanhada, com as taxas de crescimento fetal e possíveis anomalias relacionadas à SRC examinadas durante a gravidez. Todas as mulheres tiveram a gestação normal e nenhum bebê nasceu com qualquer característica associada à SRC (Hamkar e cols, 2006). Evidências coletadas a partir de estudos realizados no Reino Unido e Alemanha, somadas aos dados do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), mostram que dos 680 recém-nascidos de mães expostas à vacina da rubéola em até 3 meses antes da concepção ou durante a gravidez, não houve nenhum caso de malformação compatível com a SRC.

O objetivo principal deste trabalho prospectivo foi verificar a possibilidade da ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita em bebês, com infecção comprovada pelo vírus vacinal, filhos de mulheres que receberam a vacina contra a rubéola, o qual não foi observado nenhum caso.

A vacina é a única forma de prevenir a ocorrência da rubéola na população e a principal medida de controle. Assim como com qualquer medicamento,

algumas reações adversas seguidas da vacinação podem ocorrer; as mais freqüentes são erupção cutânea, febre e linfadenopatia, encontradas em aproximadamente 5% das crianças (CDC, 1998). As complicações da vacina são mais comuns em adultos, principalmente em mulheres acima dos 25 anos, onde as conseqüências mais freqüentes são: febre, adenopatia, artrite e artralgia (Schattner, 2005; Robinson e cols, 2006). Entretanto a principal preocupação associada à vacina, quando administrada durante a gestação, é a possibilidade do vírus cruzar a placenta e causar danos ao feto. O nosso trabalho encontrou uma taxa de 6,5% de infecção fetal, que é consistente com os resultados encontrados por Hamkar e cols, 2006, que mostram uma taxa de infecção viral de 5,7% nos bebês filhos das mulheres suscetíveis que receberam a vacina contra a rubéola durante a gravidez. Após a realização do exame físico, de ecocardiografia, de triagem por emissão otoacústica e exames oftalmológicos, não houve nenhum resultado positivo para qualquer dessas características associadas à SRC.

Muitas das mulheres inadvertidamente vacinadas durante a campanha da vacinação contra a rubéola no RS, no momento do acompanhamento pré-natal, foram informadas sobre a possibilidade de praticarem o aborto terapêutico, com a justificativa de que seus bebês iriam nascer com defeitos graves como surdez e cegueira. Além de o aborto ser uma prática proibida no Brasil, isto refletiu um alto nível da falta de informação sobre o risco teratogênico da vacina, no qual esses profissionais acreditavam existir. Também causou uma grande ansiedade nas mães, que foi diminuída quando informamos do risco teórico mínimo existente.

Mesmo que nossos dados não possam excluir completamente o risco, eles contribuem para aumentar o poder estatístico a respeito da segurança da vacina

contra a rubéola durante a gravidez e, com isso, oferecem uma maior tranquilização àquelas mulheres que engravidaram logo após a vacinação contra rubéola ou que se vacinaram mesmo sem saber que estavam grávidas. Entretanto, devido ao fato de existir um risco teórico, por menor que seja (0,4%), mulheres que reconheçam a gravidez não devem se vacinar e mulheres em idade reprodutiva devem evitar a concepção em até 1 mês após a vacinação.

Tabela 1. Classificação dos casos de síndrome de rubéola congênita.

CLASSIFICAÇÃO DE CASO	CONCEITO
CONFIRMADO	Criança que apresenta clínica compatível e confirmação laboratorial.
PROVÁVEL	Criança que apresenta sinais clínicos que sugerem rubéola congênita, mas que são insuficientes para preencher os critérios de caso compatível e cujos dados laboratoriais também não permitem a confirmação.
COMPATÍVEL	Criança que não tem confirmação laboratorial da doença, mas apresenta dois sinais maiores, ou um sinal maior e um menor, sem evidência de outro fator causal.
INFECÇÃO RUBEÓLICA (IRC)	Criança que não apresenta sinal ou sintoma da doença, mas com exames laboratoriais positivos para rubéola.

Tabela 2. Critérios Clínicos da SRC.

PRINCIPAIS	SECUNDÁRIOS
Catarata	Púrpura
Glaucoma	Hepatoesplenomegalia
Retinopatia	Microcefalia
Cardiopatía	Retardo Mental
Surdez	Meningoencefalite
	Radioluscências Ósseas

Tabela 3. Dados dos bebês IgM⁺ para o vírus da rubéola

Caso	Data de	Sexo	Idade	Peso ao	Estatura ao	Perímetro
-------------	----------------	-------------	--------------	----------------	--------------------	------------------

	Nascimento		Materna	Nascimento	Nascimento	Cefálico ao
				(g)	(cm)	Nascimento
						(cm)
1	06/03/2003	feminino	24	3150	47	33
2	24/02/2003	feminino	25	3140	47	33,5
3	23/01/2003	masculino	28	2100	46	33
4	10/03/2003	feminino	20	3145	49	34,5
5	28/02/2003	masculino	25	3530	49	33
6	04/03/2003	feminino	31	3705	52	35
7	18/03/2003	masculino	21	3070	50	35
8	28/02/2003	feminino	25	3050	51	36
9	12/02/2003	masculino	20	2820	47	33,5
10	24/03/2003	masculino	27	3740	52	34

Bibliografia

1. Plotkin SA (2001) Rubella eradication. *Vaccine* 19: 3311-3319.
2. CDC (2000) Rubella among hispanic adults – Kansas, 1998, and Nebraska, 1999. *MMWR* 49:225-228.
3. Banatvala JE and Brown DWG (2004) Rubella. *Lancet* 363:1127-1137.
4. Plotkin SA and Buser F (1985) History of RA 27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 7:S77-78.
5. Christenson B and Bottiger M (1994) Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 12: 41-45.
6. Preblud SR, Stetler HC, Frank JA Jr, Greaves WL, Hinmann AR and Herrmann KL (1981) Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA* 246:1413-1417.
7. *MMWR* (1989) Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971–1988. *JAMA* 261: 3374-3376.
8. CDC (2001) Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR* 50: 1-23.
9. Enders G (1985) Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 7:103-107.

10. Centers for Disease Control (CDC) (1989) Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. *MMWR* 38:289-293.
11. Hofman J, Kortung M, Pustowitz B, Faber R, Piskazeck U and Liebert UG (2000) Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *J Med Virol* 61:155-168.
12. Sur DK and Wallis DH (2003) Vaccinations in Pregnancy. *Am Fam Physician* 68:299-309.
13. Reef S, Plotkin SA and Cordero JF (2000) Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 31:85-95.
14. Tookey P (2001) Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ* 322:1489.
15. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S and Koren G (2004). Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Gen* 130: 52-54.
16. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, Mohktari-Azad T, Zahraei M and Nategh R (2006) Inadvertent rubella

vaccination of pregnant women: Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 24:3558-3563.

17. Centers for Disease Control (CDC) (1998) Measles, mumps, and rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 47:1-67.

18. Schattner A (2005) Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 23:3876-3886.

19. Robinson JL, Lee BE, Preiksaitis JK, Plitt S and Tipples GA (2006) Prevention of congenital rubella syndrome – what makes sense in 2006. *Epidemiol Rev* 28:81-87.

Capítulo 4

Discussão geral

A rubéola é uma infecção viral que, geralmente, causa uma doença leve. Entretanto, ela pode ter um forte impacto na população afetada, devido aos seus potenciais efeitos teratogênicos que podem ocorrer nos bebês de mulheres infectadas durante a gestação, particularmente no primeiro trimestre. Neste estágio, a rubéola freqüentemente causa morte fetal, malformações ou defeitos congênitos graves associados à Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). Segundo Robertson e cols (2003), 60% das crianças sindrômicas possuem deficiências auditivas, 45% nascem com doenças cardiovasculares, 27% com microcefalia, 25% com catarata, 23% com baixo peso ao nascimento (<2.500g), 17% com púrpura, 19% possuem hepatoesplenomegalia, 13% têm retardo mental e 10% apresentam meningoencefalite.

Não há tratamento específico para a rubéola. Os sinais e sintomas apresentados devem ser tratados de acordo com a sintomatologia e terapêutica adequada, sendo importante o diagnóstico precoce das deficiências auditivas e a intervenção no caso de medidas de reabilitação nos casos de SRC. A única maneira de evitar a rubéola e, conseqüentemente, a SRC é a partir da vacinação.

A epidemia americana, causada pela rubéola, em 1964, deixou um saldo de 20.000 crianças afetadas pela rubéola congênita e 10.000 gestações resultaram em morte fetal ou aborto terapêutico. Até a introdução da vacina em 1969, a doença era encontrada amplamente distribuída em todo o mundo. Nos países que implantaram a vacinação, a incidência da enfermidade foi drasticamente reduzida. Nos EUA e em outros países com altas taxas de imunização, houve uma redução de cerca de 99% e a maioria dos casos, atualmente, atinge adultos jovens não vacinados (Ross, 1995; Reef e cols, 2002; Katow, 2004).

Apesar da introdução de uma vacina eficaz ter sido implementada em países desenvolvidos, em 1969, e em alguns países em desenvolvimento, a partir de 1974, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2001, notificou 836.356 casos de rubéola (Robertson e cols, 2003). A maior parte desses casos foi encontrada na Bulgária, Cazaquistão, Polônia, Ucrânia, Argentina, Brasil, México e Venezuela. Mas pode ser possível que existam taxas mais altas em alguns

países africanos e asiáticos que não têm programas eficientes de vigilância e imunização (Cutts e cols, 1997).

Após a implantação do Plano de Eliminação do Sarampo em âmbito nacional, a magnitude da situação epidemiológica da rubéola passou a ser conhecida e considerada como problema de saúde pública no Brasil. Em 1996, a rubéola pós-natal e a SRC foram definidas, pelo Ministério da Saúde, como doenças de notificação compulsória.

De acordo com o Ministério da Saúde, estratégias diversas como campanhas, varreduras, rotina e bloqueios erradicaram a febre amarela urbana em 1942, a varíola em 1973 e a poliomelite em 1989, controlaram o sarampo, o tétano neonatal, as formas graves da tuberculose, a difteria, o tétano acidental e a coqueluche. Mais recentemente foram implementadas medidas para o controle das infecções pelo *Haemophilus influenzae* tipo b, da hepatite B, da influenza e suas complicações nos idosos, também das infecções pneumocócicas, da rubéola e, conseqüentemente, da SRC. (Ministério da Saúde, 2003). A implantação da vacina tríplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola) foi desenvolvida, de forma gradual, a partir de 1992 até 2000. No Rio Grande do Sul (RS), a Campanha com a Vacina Tríplice Viral, voltada para crianças de 1 a 11 anos de idade, ocorreu em 1997.

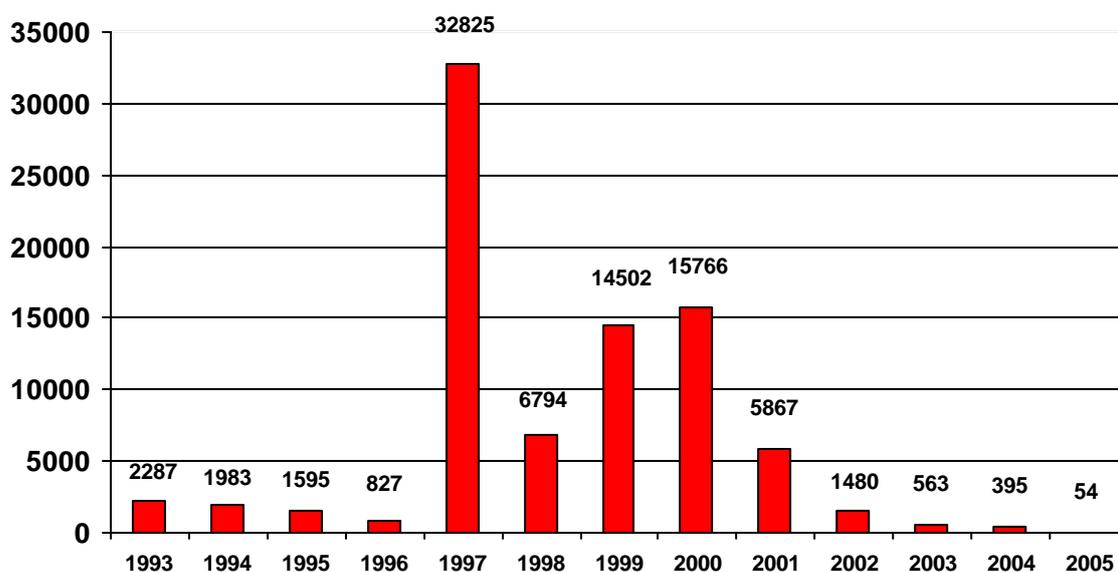
No nosso país, entre 1997 e 2001, observou-se um aumento progressivo no número de casos de SRC, no qual foram notificados 876 casos suspeitos da síndrome; destes, 132 foram confirmados no mesmo período. O número de casos confirmados de SRC aumentou de 38, no ano de 1999, para 78 em 2000. Isso reflete tanto um crescimento da circulação do vírus quanto o incremento de estratégias de vigilância para a detecção de casos. O RS confirmou 228 casos de rubéola em 1999, sendo que 3 destes ocorreram em gestantes; 173 no ano de 2000 (4 casos em gestantes) e 86 casos em 2001 (2 em gestantes).

Frente a essa constatação, com o objetivo de erradicar a ocorrência da infecção materna e a conseqüente exposição do feto à mesma, fez-se necessária uma tomada de decisão resultando no plano que definiu a estratégia de realizar campanhas de vacinação em massa em todos os estados da Federação. A população alvo foi as mulheres em idade fértil, na faixa etária dos 12 aos 39 anos

e as campanhas foram realizadas no período de 1998 a 2002. Neste período foram vacinadas 29 milhões de mulheres, o que correspondeu a uma cobertura de 95,7%.

A campanha é uma estratégia utilizada quando há necessidade de se obter determinado resultado, para controlar mais rapidamente certa doença e a realização dessas, no nosso país, se mostrou notoriamente eficiente. De acordo com dados do Ministério da Saúde, no ano de 1997 foram notificados cerca de 30.000 casos de rubéola e no período de 1999/2001 ocorreram surtos da doença em diversos estados brasileiros. Já, em 2003, após a realização das campanhas de vacinação, o número de casos de rubéola no Brasil diminuiu para 563, o que corresponde a uma grande redução quando comparados com os ocorridos em 1997 (Fig 1).

Fig 1. Número de casos de rubéola na Brasil, 1993-2005



Fonte: Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde, 2003

Nos últimos anos têm-se alcançado metas muito importantes na luta contra as doenças infecciosas que podem ser prevenidas pela vacinação. Em países em desenvolvimento, antes da introdução dos programas de vacinação, era encontrada uma incidência de SRC de 100/100.000 nascidos vivos por ano. Já

nos países desenvolvidos, no início da introdução dessas atividades, a incidência era de aproximadamente 100/100.000 nascidos vivos em anos epidêmicos e de 10/100.000 nascidos vivos em anos não epidêmicos (Kadoya e cols, 1998; Katow, 2004). Essa incidência diminuiu consideravelmente após a introdução da vacina da rubéola nos programas de imunização. Em 1997 foram notificados mais de 126.000 casos de rubéola nas Américas. Após a implementação de estratégias de imunização para a rubéola e prevenção da SRC, que tiveram início em 1998 (Castillo-Solorzano e cols, 2003; Hinman e cols, 1998; De Quadros e cols, 1996; Hersh e cols, 2000) este valor diminuiu, em 2002, em aproximadamente 90%, ou seja, foi menor que 12.000 casos. Em 2003, durante o encontro anual da Organização Pan-americana de Saúde (OPS), ficou estabelecido um prazo para a erradicação da rubéola e prevenção da SRC na Região até 2010 (WHO, 2003).

Experiências com vacinação massiva na Costa Rica, Honduras, Brasil e nos países do Caribe, têm fornecido dados muito úteis quanto à relação entre o custo-benefício da vacinação. As análises dessas experiências indicam que os benefícios do controle acelerado da rubéola, mediante a vacinação, excedem muito aos custos associados ao tratamento e a reabilitação de crianças com a SRC. No Caribe, a cada caso evitado de SRC, se economiza em média US\$ 2.900,00, graças a essas campanhas de vacinação em massa. O custo estimado, durante a pandemia da rubéola que ocorreu nos EUA, foi de aproximadamente 2 bilhões de dólares (WHO, 2003; Sadighi e cols, 2005).

De acordo com todos esses dados, é inquestionável que a vacinação é muito importante para o controle de doenças e que programas de imunização têm conseguido prevenir muitas doenças infecciosas em crianças e adultos imunizados. Mediante a esta estratégia combinada de vacinação, além de se atingir uma rápida redução na circulação do vírus, também evita, ao mesmo tempo, um aumento na média de idade da infecção nos adultos suscetíveis, em particular nas mulheres em idade fértil. A maioria dos países da Região possui, como parte do calendário vacinal, a vacinação obrigatória em crianças com 1 ano de idade. No entanto, com essa única estratégia, poderia levar mais de 20 anos (tempo médio estimado da persistência dos anticorpos após a vacinação) para controlar a SRC, pois várias mulheres em idade reprodutiva continuariam

permanecendo suscetíveis ao vírus. Por isso a importância dessas estratégias adicionais de imunizações. Entretanto, muitos médicos e pacientes exitam, muitas vezes, em se valer desses métodos, devido ao fato que vacinas podem causar eventos adversos, complicações na gestação e no desenvolvimento do bebê.

Nenhuma vacina está totalmente livre de provocar algum efeito adverso apesar do aprimoramento dos processos utilizados em sua produção e purificação. Mas a principal discussão a respeito da segurança da vacina constituída pelo vírus vivo e atenuado da rubéola é a possibilidade que ela possa causar a SRC se administrada durante a gestação. Porém, existem estudos mostrando que embora o vírus atenuado infecte o feto a uma taxa de aproximadamente 5% (Shepard e cols, 1986; Preblud e cols, 1981; CDC, 1989; CDC, 2001), a consequência da infecção é assintomática devida à atenuação da cepa da vacina. Até o presente momento não foi observado nenhum caso de SRC relacionado à vacinação, antes ou durante a gravidez, em campanhas de imunização em massa (CDC, 2005). O Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunizações (ACIP), em 2001, revisou os dados de registros disponíveis nos Estados Unidos, Reino Unido, Suíça e Alemanha, e não encontrou nenhum caso de SRC entre 293 crianças nascidas de mães suscetíveis, que receberam inadvertidamente a vacina com a cepa RA 27/3 contra a rubéola entre 1-2 semanas antes e 4-6 semanas após a concepção. Entretanto existe ainda um risco máximo teórico de 1,6% (que é, consideravelmente menor que o risco da SRC, nos recém-nascidos de mães infectadas pelo vírus selvagem nas primeiras 20 semanas de gestação, que é superior a 20%). Isto pode ser possível devido ao fato da cepa do vírus da vacina ser tão bem atenuada que a SRC não resulta da infecção viral. Com base nesses dados, o ACIP (Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunizações) encurtou o período recomendado para evitar a gestação, após ter recebido a vacina contra a rubéola, de 3 meses para 28 dias (CDC, 2001). Já, o vírus da rubéola é um dos agentes teratogênicos mais importantes capazes de atingir o feto e embrião em mais de 80% dos casos de transmissão vertical.

Devido à existência de um risco teórico, por mais baixo que seja, a gravidez continua sendo uma contra-indicação para a administração da vacina contra a rubéola, mas se a mulher engravidar logo após ou estiver grávida no

momento da vacinação, essas não são razões para a prática do aborto terapêutico.

O controle, a eliminação e a erradicação da rubéola e SRC continuam sendo um desafio muito grande para os profissionais de saúde, mas as campanhas de imunização têm se mostrado eficientes para o controle dessas doenças. Entretanto uma vigilância adequada deve ser implementada para documentar a ocorrência de SRC como uma indicação da circulação recente do vírus e para identificar soluções de continuidade na estratégia da eliminação da rubéola. O controle só será obtido se as coberturas alcançarem índices homogêneos para todos os subgrupos da população, especialmente em mulheres no período pós-puberal, e em níveis considerados suficientes para reduzir a morbimortalidade causada por essas doenças. Essas recomendações devem ser levadas em consideração para evitar a ocorrência do deslocamento dos casos de infecção por rubéola para faixas etárias mais elevadas, acontecimento esse que traria mais prejuízos que benefícios. As campanhas nacionais de vacinação devem proporcionar o crescimento da conscientização social a respeito da cultura em saúde.

O nosso trabalho apresentou algumas limitações como, por exemplo, as perdas de algumas pacientes por dificuldade de contato. Muitas mulheres eram de baixa renda e não possuíam telefone para contato ou, no momento do retorno ao posto de saúde (orientação distribuída a todas as mulheres, caso fossem vacinadas durante a gravidez ou engravidassem logo após a vacinação), informavam um número de celular que, passado algum tempo, não correspondia ao cadastrado. Outro motivo foi a distância enfrentada por algumas mães que residiam muito longe do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde os exames eram realizados. Embora o transporte e a alimentação fossem subsidiados pelos municípios em que moravam e pelo nosso estudo, respectivamente, as longas jornadas e o tempo despendido acarretavam transtornos às mães, causando-lhes desânimo e fazendo com que não retornassem para uma nova consulta.

Finalmente tivemos problemas, também, para a realização de alguns testes laboratoriais. Apesar de ter sido colhida a secreção nasofaríngea dos bebês com infecção viral, não foi possível isolar o vírus devido ao alto custo do exame. Da

mesma forma, não foram realizados os testes de avidéz para a classe de anticorpos IgG. Como alguns testes utilizados podem detectar a persistência de IgM por muitos meses após o início da infecção (IgM residual), sua presença não significa, obrigatoriamente, infecção aguda – que pode traduzir risco para o feto – ou se a infecção ocorreu há vários meses, antes mesmo da paciente engravidar – situação em que o feto não seria comprometido. O teste de avidéz é, então, uma ferramenta auxiliar diagnóstica mais precisa para tentar estabelecer o período mais provável no qual a infecção ocorreu (Wosnicova, 2004; Hamkar e cols, 2005). Nele é detectada a interação de um anticorpo com um antígeno e, em qualquer resposta imunológica primária, os anticorpos desencadeados por um estímulo antigênico, inicialmente apresentam baixa avidéz. À medida que a resposta imunológica vai se maturando com o tempo, os anticorpos da classe IgG vão apresentando avidéz cada vez maior.

Concluimos, portanto, que o nosso trabalho forneceu dados muito importantes que contribuem para aumentar o poder estatístico a respeito da segurança da vacina contra a rubéola durante a gravidez, demonstrando que o risco para o feto exposto ao vírus vacinal é mínimo; permitindo, com isto, uma maior tranquilização a todas as mulheres que, eventualmente, engravidem logo após a vacinação ou que se vacinem mesmo desconhecendo a própria gravidez.

Capítulo 5

Bibliografia geral

Andrews J, Tang JW, Hesketh L, Pandya P and Brink NS (2004) Symptomatic rubella reinfection in pregnancy with no evidence of fetal infection. *Prenat Diagn* 24:227-228.

Armstrong N and O'donnell N (2004) Anniversary of rubella epidemic. *Lancet* 364:328.

Baldasso E (2002) Dismorfologia: termos e conceitos. In Leite JCL, Comunello LN e Giuliani R (org) *Tópicos em defeitos congênitos*. ed. Universidade/UFRGS, Porto Alegre, pp 15-21.

Banatvala JE and Brown DWG (2004) Rubella. *Lancet* 363:1127-1137.

Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S and Koren G (2004) Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Gen* 130:52-54.

Bass JW and Landes RD (1981) Neonatal rubella following maternal immunization. *Reply J Pediatr* 98:668-669.

Bedford H and Tookey P (2006) Rubella and the MMR vaccine. *Nurs Times* 102:55-57.

Bottiger B and Jensen IP (1997) Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol* 8:105-111.

Brent RL (1986) The complexities of solving the problem os human malformations. In Brent RL and Beckman DA (eds) *Clinics in perinatology*. 3rd edition. W B Saunders Company, Philadelphia, pp 491-503.

Brent RL (2001) The cause and prevention of human birth defects: what have we learned in the past 50 years? *Congenital Anomalies* 41:3-21.

Brent RL (2004) Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetics factors. *Suppl Pediatr* 113:957-968.

Brent RL (2006) Risks and benefits of immunizing pregnant women: The risk of doing nothing. *Reproductive Toxicology* 21:383-389.

Bullens D, Smets K and Vanhaesebrouck P (2000) Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr*39:113-116.

Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Paz JE and Orioli IM (1996) Prevención primaria de los defectos congénitos (Dutra, M.G., org). FIOCRUZ, Rio de Janeiro. 150pp.

Castillo-Solorzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M and de Quadros CA. (2003) New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 187:146-152.

Centers for Disease Control (CDC) (1989) Measles prevention: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 38:1-18.

Centers for Disease Control (CDC) (1997) *MMWR* rubella and congenital rubella syndrome, United States, 1994-1997. *MMWR* 46: 350-354.

Centers for Disease Control (CDC) (1998) Measles, mumps, and rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 47:1-67.

Centers for Disease Control (CDC) (2000) Rubella among hispanic adults – Kansas, 1998, and Nebraska, 1999. *MMWR* 49:225-228.

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

Centers for Disease Control (CDC) (2002) Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. JAMA 287:311-312.

Centers for Disease Control (CDC) (2005) Achievements in public health: Elimination of rubella and congenital rubella syndrome – United States, 1969-2004. MMWR 54:279-282.

Chacravarti A and Jain M (2006) Rubella prevalence and its transmission in children. Indian J Pathol Microbiol 49:54-56.

Chantler S, Evans CJ, Mortimer PP, Craddock-Watson JE and Ridehalgh MK (1982) A comparison of antibody capture ratio-ad enzyme immunoassays with immunofluorescence for detecting IgM antibody in infants with congenital rubella. J Virol Methods 4:305-313.

Christenson B and Bottiger M (1994) Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. Vaccine 12:41-45.

Ciofi Degli Atti M, Filia A, Revello MG, Buffolano W and Salmaso S (2004) Rubella control in Italy. Eur Surveill 9:17-18.

Cooper LZ and Krugman S (1967) Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. Arch Ophthalmol 77:434-439.

Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, Fedun BA, Kiely B and Krugman S (1969) Rubella: clinical manifestations and management. Amer J Dis Child 118:18-29.

Cooray S, Best JM and Jin L (2003) Time-course induction of apoptosis by wild type and attenuated strains of rubella vaccine. *J Gen Virol* 84:1275-1279.

Coulter C, Wood R and Robson J (1999) Rubella infection in pregnancy. *Commun Dis Intell* 23:93-96.

Cutts FT, Robertson SE, Samuel R and Diaz-Ortega JL (1997) Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part I: burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ* 75:55-68.

Davidkin I, Peltola H, Leinikki P and Valle M (2000) Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 18:3106-3112.

Davidkin I, Peltola H and Leinikki P (2004) Epidemiology of rubella in Finland. *Eur Surveill* 9:13-14.

D'alton ME and DeCherney AH (1993) Prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 328:114-120.

Delahunt CS and Rieser N (1967) Rubella-induced embryopaties in monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 99:580-588.

De Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandlin-Bennett D and Alleyne GA (1996) Measles elimination in the Americas: Evolving strategies. *JAMA* 275:224-229.

De Santis M, Cavaliere AF, Straface G and Caruso A (2006) Rubella infection in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 21:390-398.

Dick JM (1989) Teratology: principles and practice. *Medical Clinics of North America* 73:567-582.

Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF, Hawker RE, Martin FJ, Doran TT and Burgess MA (2002) Gregg's congenital rubella patients 60 years later. *MJA* 177:664-667.

Fraser JR, Cunningham AL, Hayes K, Leach R and Lunt R (1983) Rubella arthritis in adults: isolation of virus, cytology and other aspects of the synovial reaction. *Clin Exp Rheumatol* 1:287-293.

Frey TK (1994) Molecular biology of rubella virus. *Adv Virus Res* 44:69-160.

Ghidini A and Lynch L (1993) Prenatal diagnosis and significance of fetal infections. *West J Med* 159:366-373.

Glisman S (2004) Rubella in Denmark. *Eur Surveill* 9:9-10.

Hackley BK (1999) Immunizations in pregnancy. *J Nurs Mid* 44:106-117.

Hamkar R, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Jelyani KN, Dahi-Far H, Soleimanjahi H and Nategh R (2005) Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine. *J Virol Meth* 130:59-65.

Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, Mokhtari-Azad T, Zahraei M and Nategh R (2006) Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 24:3558-3563.

Hays DP (1981) Teratogenesis: a review of the basic principles with a discussion of selected agents: Part I. *J Pediatr* 106:922-927.

Hersh BS, Tambini G, Nogueira AC, Carrasco P and de Quadros CA (2000) Review of regional measles surveillance data in the Americas, 1996-1999. *Lancet* 355:1943-1948.

Hinman AR, Hersh BS and de Quadros CA (1998) Rational use of rubella vaccine for prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 4:156-160.

Hofmann J, Pletz MW and Liebert UG (1999) Rubella virus-induced cytopathic effect in vitro is caused by apoptosis. *J Gen Virol* 80:1657-1664.

Horstmann DM, Schluederberg A, Emmons JE, Evans BK, Randolph MF and Andiman WA (1985) Persistence of vaccine-induced immune responses to rubella: comparison with natural infection. *Rev Infect Dis* 7:580-585.

Hudson P and Morgan-Capner P (1996) Evaluation of 15 commercial enzyme immunoassays for the detection of rubella-specific IgM. *Clin Diagn Lab Immunol* 5:21-26.

Josefson D (2001) Rubella vaccine may be safe in early pregnancy. *BMJ* 322:695.

Kadoya R, Ueda K, Miyazaki C, Hidaka Y and Tokugawa (1998) Incidence of congenital rubella syndrome and influence of the rubella vaccination program for schoolgirls in Japan, 1981-1989. *Am J Epidemiol* 148:263-268.

Kalter H (2003) Teratology in the 20th century – Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 25:131-282.

Katow S (2004) Surveillance of congenital rubella syndrome in Japan, 1978-2002: effect of revision of the immunization law. *Vaccine* 22:4084-4091.

Kono R, Hayakawa Y, Hibi M and Ishii K (1969) Experimental vertical transmission of rubella virus in rabbits. *Lancet* 1:343-347.

Landes RD, Bass JW, Millunchick EN and Oetgn WT (1980) Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. *J Pediatr* 97:465-467.

Lee JY and Bowden DS (2000) Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 13:571-587.

Lerman SJ (1981) Neonatal rubella following maternal immunization. *J Pediatr* 98:668.

McElhatton PR (1999) Principles of teratogenicity. *Current Obstetrics & Gynaecology* 9:163-169.

Miller E, Cradock-Watson JE and Pollock TM (1982) Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1:783-784.

Miller E, Fairley CK, Cohen BJ and Seng C (1998) Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 105:174-178.

Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde (2003) http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=22341

Mitchell LA, Tingle AJ, Grace M, Middleton P and Chalmers AC (2000) Rubella virus vaccine associated arthropathy in postpartum immunized women: influence of preimmunization serologic status on development of joint manifestations. *J Rheumatol* 27:418-423.

MMWR (1989) Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971–1988. *JAMA* 261:3374-3376.

Monteleone-Neto R, Castilla EC and Lopez-Camelo JS (1991) Reconhecimento do efeito teratogênico sobre o homem. In Rabello-Gay MN, Rodrigues MALR, Monteleone-Neto R (eds) Mutagênese, Teratogênese e Carcinogênese: Métodos e Critérios de Avaliação. Sociedade Brasileira de Genética/ Revista Brasileira de Genética p197-271.

Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE and Ramsay ME (1991) Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. CDR (Lond Engl Rev) 1:57-59.

Nielsen K, Garakian A, Frenkel LM and Cherry JD (1995) The in vitro growth and serial passage of RA 27/3 rubella vaccine virus in cord mononuclear leukocytes from normal babies. *Pediatr Res* 37:623-625.

Oliveira SA, Siqueira MM and Camacho LA (2001) The aetiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. *Epidemiol Infect* 127:509-516.

O'shea S, Woodward S, Best JM, Banatvala JE, Holzel H and Dudgeon JA (1988) Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10-21 years. *Lancet* 2:909.

Panagiotopoulos T and Georgakopoulou T (2004) Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994-2003. *Euro Surveill* 9:17-19.

Peltola H and Heinonem OP (1986) Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1:939-942.

Plotkin SA, Boue A and Boue JG (1965) The in vitro growth of rubella virus in human embryo cells. *Am J Epidemiol* 81:71-76.

Plotkin SA and Buser F (1985) History of RA 27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 7:77-78.

Plotkin SA (2001) Rubella eradication. *Vaccine* 19:3311-3319.

Preblud SR, Stetler HC, Frank JA Jr, Greaves WL, Hinmann AR and Herrmann KL (1981) Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA* 246:1413-1417.

Reef S, Plotkin SA and Cordero JF (2000) Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 31:85-95.

Reef S, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J, McCaulley MM and Wharton M (2002) The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 287:464-472.

Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M and Hersh BS (2003) Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica* 14:306-315.

Robinson A and Linden MG (1993) Teratogenesis. In Robinson A and Linden MG (ed) *Clinical Genetics Handbook*. 2nd edition. Boston, Blackwell Scientific Publications pp 491-510.

Robinson JL, Lemay M and Vaundry WL (1994) Congenital rubella after anticipated maternal immunity: two cases and a review of the literature. *J Pediatr Infect Dis* 13:812-815.

Robinson JL, Lee BE, Preiksaitis JK, Plitt S and Tipples GA (2006) Prevention of congenital rubella syndrome – what makes sense in 2006. *Epidemiol Rev* 28:81-87.

Ross LA (1995) Rubella. *Adolsc Med* 6:15-26.

Rowlands DF and Freestone DS (1971) Vaccination against rubella os susceptible schoolgirls in reading. *J Hyg* 69:579-586.

Rutledge JC (1997) Developmental toxicity induced during early stages of mammalian embryogenesis. *Mutation Res* 396:113-127.

Sadighi J, Eftekhar H and Mohammad K (2005) Congenital rubella syndrome in Iran. *BMC Infectious Diseases* 5:44-50.

Schardein JL (2000) Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. In *Chemically Induced Birth Defects* (Schardein JL ed). 3rd edition Rev & ex, Marcel Dekker Inc, New York, pp1-67.

Schattner A (2005) Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 23:3876-3886.

Schrag SJ, Fiore AE, Gonik B, Malik T, Reef S, Singleton JA, Schuchat A and Schulkin J (2003) Vaccination and perinatal infection prevention practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 101:704-710.

Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (1997) Programa de controle da rubéola e síndrome da rubéola congênita. Normas técnicas e operacionais 28p.

Sever J (1978) Viral infections in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 21:477-483.

Sheppard S, Smithells RW and Dickson A (1986) Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey. *BMJ* 292:727.

Signore C (2001) Rubella. *Prim Care Update Ob/Gyns* 8:133-137.

Simpson JL (1980) Genes, chromosomes and reproductive failure. *Fertil Steril* 33:116-178.

South MA and Sever JL (1985) Teratogen update: the congenital rubella syndrome. *Teratology* 31:297-307.

Sur DK, Wallis DH and O'Connell TX (2003) Vaccinations in pregnancy. *Am Fam Physician* 68:299-309.

Terry GM, Ho-Terry L, Warren RC, Rodeck CH, Cohen A and Rees KR (1986) First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: a laboratory investigation. *Br Med J* 292:930-933.

Tonelli E, Andrade GMQ and Martins M A (1992) Rubéola. In Farhat and Kopelman (eds) *Infecções perinatais*. 2nd edition. Rio de Janeiro, pp149-165.

Tookey P (2001) Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ* 322:1489.

Webster WS (1998) Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 58:13-23.

Weibel RE, Vellarejos VM and Klein EB (1989) Clinical and laboratory studies of live attenuated RA 27/3 and HPV-77DE rubella virus vaccines. *Proc Soc Exp Biol Med* 165:44-49.

Welsh F (1992) In vitro approaches to elucidation of mechanisms of chemical teratogenesis. *Teratology* 46:3-14.

World Health Organization (WHO) (2000) Reporting of a meeting on preventing congenital rubella syndrome: immunizations strategies, surveillance needs. <http://www.vaccines.who.int/vaccines-documents/>

World Health Organization (WHO) (2003) Laboratory surveillance for wild and vaccine-derived polioviruses, January 2002-June 2003. *Wkly Epidemiol Rec* 78:341-346.

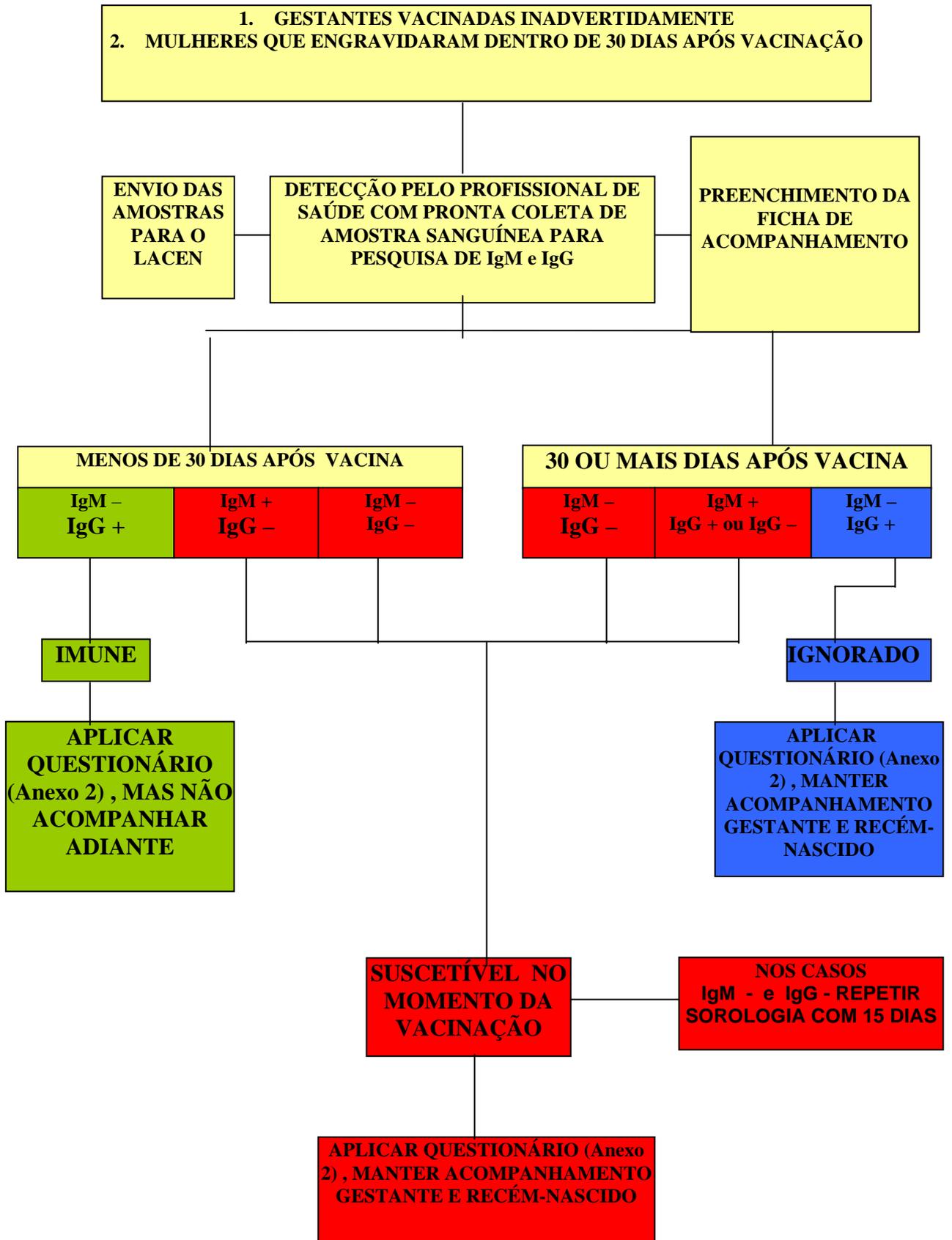
Wosnicova V (2004) Immunoglobulin G avidity in infectious diseases. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 53:4-11.

Yoshinaga-Itano C, Seddley AL, Coulter DK and Mehl AL (1998) Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 102:1161-1171.

Zeffer KB and Sauer MV (1988) Orchitis after a rubella vaccination. *J Reprod Med* 33:80-81.

Anexo 1

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



Ficha para a avaliação e acompanhamento de mulheres grávidas vacinadas inadvertidamente ou que engravidaram até 30 dias após a campanha de vacinação contra a rubéola (preenchida pelo clínico dismorfologista responsável)

Nome da gestante:

Endereço _____ Bairro _____ Ponto _____ de
referência:

Município de Residência :

Data de consulta ___ / ___ / ___ Data da notificação ___ / ___ / ___

Estado _____ Regional _____ Município :

Nome unidade de saúde da consulta :

Nome da unidade de saúde onde faz pré-natal :

Telefones de contato:

Data da nascimento da gestante ___ / ___ / ___ Idade _____ anos

Antecedentes da gestante

Data da última menstruação ___ / ___ / ___ Data de vacinação na campanha ___ / ___ / ___

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

No caso afirmativo, especifique data ___ / ___ / ___ e evento

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

(1=Sim, 2= Não, 9= Não Sabe)

No caso afirmativo, especifique ___ / ___ / ___

Os próximos dados deverão ser coletados do prontuário médico:

Idade gestacional ao momento de vacinação _____ semanas

Data provável do parto ___ / ___ / ___

Método de aferição da IG _____

Hospital (se tiver) _____

Antecedentes obstétricos: Gesta _____ Para _____ Aborto _____

Dados sorológicos da mãe

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

Classificação final do caso: (a ser preenchido pelo responsável pelo CRIE)

Classificação do estado de imunidade no momento de vacinação: ____ (1= Suscetível 2= Imune 9=Ign)

Observações:

Anexo 2

**Questionário para acompanhamento das mulheres durante a
gestação (preenchido pela equipe do siat)**

Nome da mãe: _____

Idade gestacional quando reconheceu a gestação: _____

Data reconhec. gestação: ___ / ___ / ___ Data do teste positivo p/ gravidez: ___ / ___ / ___

1. IG DUM:	Sem:		
2. IG ECO:	Sem:		
3. DPP:			
4. Procedência (Cidade/Hospital):			
5. Escolaridade:	1) Analfabeto		
	2) Alfabetizado		
	3) Primário incompleto		
	4) Primário completo		
	5) Secundário incompleto		
	6) Secundário completo		
	7) Universitário incompleto		
	8) Universitário completo		
6. Ocupação:			
7. Estado Civil:	Casada (mora junto)		Solteira
8. Idade na gestação: _____ Anos			
9. Antecedentes obstétricos:	Gestação		Para
	NV	NM	AE AP
10. Dificuldade para engravidar:	Sim (especifique)		Não
11. Usou método anticoncepcional?	Sim		Não
	Pílula?		
	DIU?		
	Camisinha?		
	Diafragma?		
	Tabela?		
Outros?			
12. Usou alguma coisa para descer a menstruação?	Sim (especifique)		Não
13. Teve algum desejo durante a gravidez?	Sim; Quais?		Não
14. Gestação planejada?	Sim		Não
15. Gestação desejada?	Sim		Não
16. Consangüinidade:	Sim		Não
17. Antecedentes de malformações:	Sim		Não
18. Doença crônica:	Sim (especifique)		Não
19. Complicações da gestação (inclui infecções agudas):	Sim (especifique)		Não
20. Pré-natal:	Ainda não fez	Sim	Consultas:
	Local:		Médico:
21. Ecografia:	Sim (especifique)		Não
22. Fumo:	Sim (especifique)		Não
23. Álcool:	Sim (especifique)		Não
24. Drogas	Sim (especifique)		Não

Formulário de medicamentos e remédios caseiros (chás, ervas, etc)

25. A Sra. utilizou algum tipo de tratamento (remédio ou não) durante a gravidez?

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

Nome:			
Dose:			
Motivo:			
Período	De: / /	Até: / /	
Trimestre de exposição:		Perdido	
Auto-medicação:	Sim	Não	

ALGUMA OUTRA COISA IMPORTANTE?

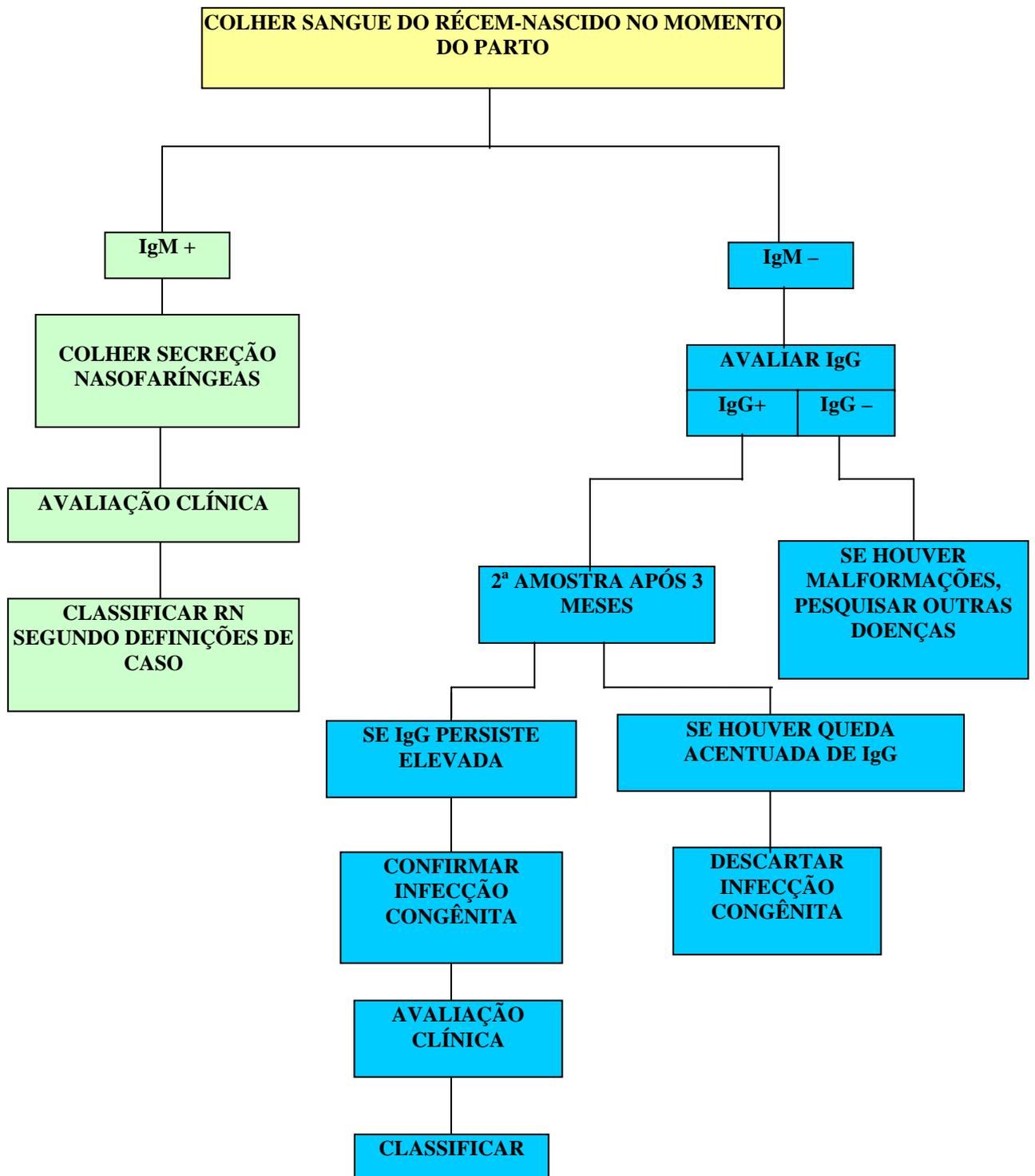
O quê?

26. Quando a Sra. tinha algum dos problemas abaixo, durante a gestação, o que a Sra. fazia para:

MOTIVO	SIM/NÃO	DEFINIÇÃO	PERÍODO DE EXPOSIÇÃO	PRESCRITO POR
Dor de cabeça?				
Cólicas?				
Enjôo?				
Nervosismo/stress?				
Tonturas?				
Para dormir melhor?				
Insônia?				
Dores nos seios?				
Infecção urinária?				
Tosse?				
Falta de ar?				
Gripe?				
Vômitos?				
Azia?				
Diarréia?				
Constipação?				
Prisão de ventre				
Dor abdominal?				
Secreção vaginal?				
Para criar mais leite?				
Dor nas costas?				
Inchaços nas pernas?				
Vitaminas?				
Controle de peso?				
Fraqueza?				
Febre?				
Suplemento nutricional? (Fortificante)				
Outro problema?				

Anexo 3

Fluxograma para recém-nascidos (apenas para os filhos das gestantes suscetíveis)



Ficha individual para a avaliação e acompanhamento de produtos (abortos, natimortos, e recém- nascidos) das mulheres grávidas inadvertidamente vacinadas ou que engravidaram após a vacinação contra a rubéola

Favor preencher esta ficha para cada criança no caso gemelares. Anote número do gêmeo__

Data de preenchimento da ficha ___ ___ / ___ ___ / ___ ___

Estado _____ Regional _____ Município _____
DS _____

Nome da mãe _____

Data de nascimento da mãe ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ Idade _____ anos (idade no momento de parto/aborto)

Telefones de contato _____
Endereço _____ Bairro _____
Ponto de referência _____

Dados do Produto

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

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

Data da nascimento ou aborto ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ Idade gestacional _____ semanas
Nascimento: a) normal b) induzido c) forceps d) simples e) gemelar f)
cesariana

Caso seja cesariana: motivo _____

Malformações/Observações: _____

Se for recém-nascido - nome da criança: _____
Peso ao nascer _____ gramas Sexo ___ (1= M , 2 = F)

Estatura _____ cm

Perímetro cefálico _____ cm

Complicações durante o parto ___ (1=Sim, 2= Não, 9= Ign)
Especifique _____

Dados da Sorologia

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

Amostras para isolamento viral

Data de coleta ____/____/____ Tipo de amostra _____
 Resultado ____ (1= pos, 2= neg, 3= indeterminado., 9= não realizado)

Estudos para outras etiologias:

Teste	Data	Resultado
CMV	____/____/____	
Toxo	____/____/____	
Sífilis	____/____/____	
Herpes	____/____/____	
Genético	____/____/____	
Outro	____/____/____	

Sinais e Sintomas	1 = sim	2 = não	9=Ign	Observ.
Catarata (bilateral o unilateral)				
Glaucoma congênito				
Retinopatia pigmentosa				
Déficit auditivo				
Retardo mental				
Microcefalia				
Persistência do canal arterial				
Estenose aórtica				
Estenose pulmonar				
Cardiopatía não especificada				
Meningoencefalite				
Hepatomegalia				
Esplenomegalia				
Icterícia				
Púrpura				
Alterações ósseas				

Avaliação otorrinolaringológica ____ Data ____/____/____

Resultado

Potenciais evocados ____ Data __ __ / __ __ / __ __

Resultado

Classificação final do caso (a ser preenchido pelo responsável pelo estudo)

____ (1=Sem infecção , 2= Infecção de rubéola congênita, 3= SRC)

Outro diagnóstico:

Observações:

Anexo 4

Carta fornecida a todas as gestantes inadvertidamente vacinadas ou que engravidaram até 30 dias após a vacinação

VACINAÇÃO CONTRA RUBÉOLA: RISCO TERATOGÊNICO?

A vacina contra a rubéola contém vírus vivo atenuado, o que significa que poderia haver risco, mesmo que pequeno, de infecção fetal após a vacinação materna. Com a vacinação ocorre viremia, porém de menor duração que a provocada pela infecção natural. Embora o vírus não seja detectável na maioria dos casos, ele pode atravessar a barreira placentária e entrar em contato com o feto, em aproximadamente 5% dos casos.

Devido ao fato do vírus selvagem da rubéola ser altamente teratogênico no início da gestação, a vacina, que é composta pelo vírus vivo atenuado, não é recomendada durante a gestação e aconselha-se às mulheres que receberam a vacina evitar a concepção até um mês após a vacinação.

Por outro lado, nenhum estudo até o momento, demonstrou a existência de síndrome da rubéola congênita após a vacinação de mulheres grávidas. O Centro de Controle de Doenças dos EUA (CDC) possui um registro de 683 mulheres grávidas que receberam inadvertidamente a vacina entre os anos de 1979 a 1988 e encontrou os seguintes resultados: entre as 272 mulheres suscetíveis na vacinação, houveram 212 bebês nascidos vivos; ocorreram 13 abortos espontâneos ou natimortos; 31 abortos induzidos e 18 nascimentos com resultados desconhecidos. Estes resultados estão dentro do esperado para a espécie humana.

Um estudo realizado no Canadá comparou as taxas de malformações fetais em crianças nascidas de 94 mulheres que receberam inadvertidamente a vacina contra a rubéola com 94 mulheres grávidas que não foram vacinadas durante a gestação. A taxa de anormalidades fetais foi similar em ambos os grupos. Nenhuma diferença significativa existiu em taxas de perdas fetais, baixo peso ao nascimento, ou problemas de desenvolvimento entre os dois grupos. Resultados de testes relacionados à audição também foram equivalentes nos dois grupos.

Considerando o poder estatístico da amostra mundial disponível até o momento, matematicamente ainda não se pode afastar um risco de até 1,6% dos fetos expostos. Portanto, o seguimento das gestantes expostas inadvertidamente à vacinação poderá contribuir com dados significativos para aumentar esta margem de segurança.

Em conclusão, não existe nenhuma evidência de que a vacinação pela rubéola durante a gravidez seja teratogênica e a vacinação inadvertida de gestantes não deve ser uma razão para a interrupção da gravidez.

Conduta do SIAT: De uma maneira geral, a conduta de nosso serviço tem sido de eletivamente preconizar a vacinação pré-concepcional com a espera recomendada de um mês antes de engravidar, que é o período de segurança para desenvolvimento de imunidade, com a preocupação não tanto de evitar o risco de infecção pela vacina, mas principalmente para evitar infecção por vírus selvagem neste período em que a vacina ainda não conferiu imunidade. Por outro lado, temos tranquilizado as gestantes já expostas inadvertidamente à vacina, com base na literatura disponível. Tendo em vista o risco potencial de desenvolvimento de infecção após a vacinação, devem sempre ser

investigados sinais e sintomas pós-vacina nas pacientes expostas, os quais poderiam indicar risco aumentado de infecção fetal.

PARA AS GESTANTES EXPOSTAS NA CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA A RUBÉOLA EM 2002, A SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO RS ELABOROU UM PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO QUE INCLUI SOROLOGIA ANTI-RUBÉOLA (IgG E IgM), ACOMPANHAMENTO DA GESTANTE E AVALIAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO. AS GESTANTES VACINADAS INADVERTIDAMENTE DEVEM SER ENCAMINHADAS AO POSTO DE SAÚDE MAIS PRÓXIMO DE SUA RESIDÊNCIA.

OBS: O seguinte site do CDC de Atlanta fornece importantes informações acerca da rubéola congênita e da vacinação, incluindo vacinação inadvertida na gravidez:
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/rubella.pdf>

Estamos à sua disposição para maiores informações

Atenciosamente,

Dra. Lavínia Schuler Faccini
CRM 13.269
Coordenadora do SIAT

Biol. Lenice Minussi
Departamento de Genética - UFRGS

Anexo 5

Termo de Consentimento
(para todas as gestantes, questionário telefônico)

A senhora foi vacinada para a rubéola durante a campanha de 2002 no estado do Rio Grande do Sul. A senhora já foi informada sobre a inexistência de casos descritos de rubéola congênita após vacinações inadvertidas durante a gravidez, ou de mulheres que engravidaram logo depois (orientação verbal e carta enviada). Entretanto é muito importante o registro de todas as informações sobre sua gestação e seu bebê. Para tanto, serão realizadas perguntas sobre o desenvolvimento de sua gravidez e de dados pessoais através do preenchimento de uma ficha. Além disto, dados sobre o seu bebê, como peso, sexo, condições de nascimento e presença de malformações congênitas serão registrados.

Qualquer esclarecimento com relação às informações colhidas pode e deve ser solicitado aos pesquisadores.

É dado a liberdade da senhora não participar ou desistir desse estudo. Caso decida participar, por favor, responda as questões a seguir. As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo absoluto, sendo utilizados apenas de forma anônima, em publicação científica especializada.

Nome da paciente

Nome do entrevistador

Local e data: _____

Pesquisadores responsáveis:

Lavínia Schüller-Faccini

Lenice Minussi

Serviço de Genética Médica / Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Departamento de Genética / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Fones: 51 3316-6727 / 3316-8088 Fax: 51 3316-8010

e-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Anexo 6

Termo de Consentimento
(para as gestantes que terão a gestação acompanhada)

A senhora foi vacinada para a rubéola durante a campanha de 2002 no estado do Rio Grande do Sul. A senhora já foi informada sobre a inexistência de casos descritos de rubéola congênita após vacinações inadvertidas durante a gravidez, ou de mulheres que engravidaram logo depois (orientação verbal e carta enviada). Seu teste para imunidade prévia ao vírus da rubéola foi negativo ou duvidoso. Sendo assim é muito importante o registro de todas as informações sobre sua gestação e seu bebê para que em situações futuras possamos ter mais informações para gestantes em situação igual à sua. Para tanto, realizaremos um questionário e será efetuada a testagem imunológica de seu filho. Além disto, dados sobre o seu bebê, como peso, sexo, condições de nascimento e presença de malformações congênitas serão registrados. Se o seu bebê mostrar indícios laboratoriais que teve contato durante a gravidez com o vírus da rubéola (IgM positiva ou IgG muito alta), uma avaliação adicional pela equipe do Serviço de Genética será realizada pessoalmente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre que contará, além do exame físico, exames adicionais, como ecocardiografia, Raios-X de ossos, avaliação oftalmológica e de audição.

Qualquer esclarecimento com relação às informações colhidas pode e deve ser solicitado aos pesquisadores.

É dado a liberdade da senhora não participar ou desistir desse estudo. Caso decida participar, por favor, assine este documento. As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo absoluto, sendo utilizados apenas de forma anônima, em publicação científica especializada.

Nome e assinatura da paciente

Nome e assinatura do entrevistador

Nome e assinatura do orientador

Local e data: _____

Pesquisadores responsáveis:

Lavínia Schüller-Faccini / Lenice Minussi

Serviço de Genética Médica / Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Departamento de Genética / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Fones: 51 3316-6727 / 3316-8088 Fax: 51 3316-8010

e-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Anexo 7

PROSPECTIVE EVALUATION OF PREGNANT WOMEN VACCINATED AGAINST RUBELLA IN SOUTHERN BRAZIL

Article to be submitted to: Perspectives on Sexual and Reproductive Health

Lenice Minussi^{1,2}, Wakana Momino^{1,2}, Maria Luiza Conceição Sanchotene³,
Larissa Valency Enéas³, Marilina Bercini⁴, Tani Ranieri⁴, Sidia M. Callegari-
Jacques^{2,5}, Lavínia Schuler-Faccini^{1,2,3}

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

²Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

³SIAT – Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos, Serviço de Genética
Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

⁴Divisão de Vigilância Epidemiológica/Centro Estadual de Vigilância em
Saúde/Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, Brazil

⁵Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Address for correspondence:

Lavínia Schüller-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Fax: 55 51 3316-7311

ABSTRACT

The rubella virus is a potent human teratogen. The highest risk of this infection occurs during pregnancy, as the virus may cause fetal damage known as Congenital Rubella Syndrome (CRS). Since the rubella vaccine is made with live virus, there is a high level of anxiety concerning exposure during pregnancy. Although no case of CRS has been proved in children of immunized susceptible pregnant women, a risk below 1.6% cannot be ruled out. Our main purpose was to evaluate the occurrence of CRS in women who were vaccinated against rubella and did not know that they were pregnant, or became pregnant within 30 days after vaccination. We collected, prospectively, data on 171 pregnant women who were susceptible at the time of vaccination and compared them with data on the total population of pregnant women in the state of Rio Grande do Sul (RS). A serologic sample was collected in 152 infants of susceptible mothers. A total of 10 infants (6.5%) had anti-rubella antibodies. When these were compared with the results obtained in the total population of births in RS, no difference was found in mean birth weight, low weight and sex. None of the ten infants with IgM⁺ presented congenital defects involving CRS, during the physical examinations performed at the time of birth and at three months of age. Our studies allows the safety of rubella vaccination to be extended to pregnant women

Key words: rubella, congenital rubella syndrome, teratogenic effect, vaccination, pregnancy.

INTRODUCTION

Rubella is an acute exanthematous illness affecting children and adults. It is highly contagious and is caused by an RNA virus belonging to genus *Rubivirus*, family *Togaviridae* (Frey, 1994; Signore, 2001). Rubella infection is a matter of concern when a woman contracts the virus during pregnancy. Approximately 90% of the women who contract rubella in the first trimester give it to their fetus (Josefson, 2001). The latter is then at risk of transplacental rubella infection, with one of the following possible prognoses: spontaneous miscarriage, stillbirth, congenital defects at birth or a normal-looking child. The main clinical manifestations of the Congenital Rubella Syndrome (CRS) are cataract, glaucoma, retinopathy, deafness, cardiopathy and mental retardation (Cutts et al, 1997; Bloom et al, 2005).

In Brazil, mandatory vaccination of children beginning at the age of 1 year became part of the vaccine calendar in 1992. It may be administered in the monovalent form or, more usually, together with measles and mumps (MMR). With a view to eliminating the congenital rubella syndrome in Brazil, the Ministry of Health implemented vaccination campaigns for women at a reproductive age throughout the country. The vaccine used against rubella is made with an attenuated strain of live virus, RA 27/3, and is therefore contraindicated in pregnancy. Therefore, women who received the vaccine are advised to avoid conception up to 1 month after vaccination (CDC, 2002; Tookey, 2001, Robinson et al, 2006). The vaccination causes viremia, which, however, is of a shorter duration than that caused by natural infection. Although the virus is not detectable in most cases, it can cross the placental barrier and reach the fetus, in

approximately 5% of the cases (Bart et al, 1985; Enders, 1985; Shepard et al, 1986; Preblud et al, 1981; CDC, 1989; CDC, 2001).

Although no case of congenital rubella syndrome has been proved in children of susceptible pregnant women who received the vaccine made with attenuated virus strain RA 27/3, in over 30 years of experience in the USA, United Kingdom, Germany and other countries that carried out campaigns with women at a fertile age (Caribbean, Chile, Costa Rica), a risk lower than 1.6% cannot be ruled out due to statistical limitations of the size of the sample available so far. Thus, since this risk is quite low, the inadvertent vaccination of pregnant women should not be a reason to interrupt pregnancy (Enders, 1985; CDC, 2001; Sur et al, 2003).

The main purpose of this study was to evaluate the occurrence of the congenital rubella syndrome in babies of women who were vaccinated against rubella and did not know that they were pregnant or who became pregnant within 30 days after vaccination.

METHODOLOGY

This is a prospective cohort study based on women who participated in the rubella vaccination campaign performed in the state of Rio Grande do Sul (RS), between June 15 and July 19, 2002. The target population was all women of a reproductive age, from 12 to 39 years.

At the vaccination site, cards were handed out with instructions for all women who found out that they were pregnant at the time of immunization or who became pregnant within 30 days after this, to return to the clinic for medical advice. In any of the situations mentioned above, a maternal blood sample was collected to research specific IgM and IgG antibodies against rubella.

All the pregnant women considered susceptible (IgM⁺) were referred to SIAT (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos- National System of Information on Teratogenic Agents) of the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The verbal consent of each participant was received by telephone, after explaining the purpose of the study. At that time, a specific questionnaire was applied for the present study, in which details of exposure were obtained, including the vaccination date and maternal obstetrical and demographic history. The protocol was approved by the Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

At the time of delivery, blood was collected from the newborn and sent to the laboratory to determine specific antibodies. All the IgM⁺ infants were clinically evaluated according to a protocol to detect CRS sequelae. Nasopharyngeal secretion was collected to isolate and identify viruses.

The clinical evaluation consisted of an examination headed by a dysmorphologist and an ophthalmologist. Complementary exams such as echocardiography and auditory screening by otoacoustic emission were also performed.

The data in our study were compared to data concerning the total number of births in 2002, in Rio Grande do Sul, recorded by SINASC/RS (Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos- System of Information on Live Births). They were analyzed using statistical program WINPEPI, 2001, version 4. The Chi-square test was performed to test the association among the variables of interest to our study and the comparison group. The Fisher exact test (FET) was used when necessary. The level of significance was $\alpha=0.05$ with a 95% confidence interval, based on Wilson's score-test (Newcombe & Altman, 2000).

RESULTS

The total number of women vaccinated in the campaign performed in Rio Grande do Sul (RS) in 2002 was 1,878,308. Of these, 4,398 were pregnant or became pregnant within 30 days after vaccination, and 421 (9.6%) were classified as susceptible, since their serology was positive for anti-rubella IgM after vaccination. One hundred seventy-one pregnant women were contacted by telephone. Nineteen pregnancies (11.1%) ended in spontaneous miscarriage.

Table 1 shows that the sample collected from women exposed to the vaccine was similar to the total population of pregnant women in RS, as to maternal age. However, the schooling of the pregnant women who were inadvertently vaccinated was significantly lower than the mean of pregnant women in Rio Grande do Sul.

A serological sample was collected from 152 infants of susceptible mothers. In 10 of these infants (6.5%), the serological test showed the presence of anti-rubella antibodies, a sign of vaccine virus infection during pregnancy.

Table 2 shows that of the 152 infants of susceptible women 2.0% were stillbirths. Among the liveborn, 8.7% had low birth weight and 10.7% of the infants were premature. These data are not different from the results obtained in the total population of births in RS ($p=1,000$ and $0,221$). Likewise, no differences were found among the babies with an IgM-positive serology in our study and the total births in RS, as to mean birth weight, low weight and sex ($p>0,90$) (Table 3).

None of the ten IgM-positive infants presented major congenital defects when a physical examination was performed at birth and at three months of age.

DISCUSSION

In Brazil 876 cases of suspected CRS were notified between 1997 and 2001. Of these, 132 were confirmed during the same period. The number of cases confirmed rose from 38, in 1999, to 78, in 2000. Due to this finding, a decision was made resulting in the plan that defined a strategy to vaccinate the female population at a reproductive age.

Evidence from the literature suggests that the risk of developing the syndrome after vaccination at the beginning of pregnancy is low, if any. The US Center for Disease Control (CDC) has a record of pregnant women who were inadvertently vaccinated between 1979 and 1988, and found the following results: among the 272 susceptible women at vaccination, there were 212 livebirths; 13 spontaneous miscarriages or stillbirths; 31 induced abortions and 18 births with unknown results (MMWR, 1989).

A study performed in Canada (Bar-Oz et al, 2004), compared the rates of fetal malformations in the children of 94 women vaccinated for rubella to 94 pregnant women who were not vaccinated during pregnancy. The rate of fetal abnormalities was similar in both groups. No difference was found in the rate of fetal losses, low birth weight or development problems among the two groups. The results of hearing tests were also equivalent in both groups. The only significant difference was the high rate of voluntary interruptions of pregnancy in the group vaccinated during pregnancy

Our study allows us to extend the safety of rubella vaccination to pregnant women. In table 4 the maximum theoretical risk of CRS after vaccination is calculated considering the data available in the literature added to what was

observed during this investigation. The non-existence of CRS cases after vaccination in 906 pregnant women shows that the rubella vaccine does not appear to have a teratogenic effect, but a maximum theoretical risk of 0.4% (CI 95%) cannot be ruled out.

Table 1 – Maternal demographic characteristics

Variable	Susceptible pregnant women vaccinated. (148)		Total population of pregnant women in RS (155,012)		p*
	N	%	N	%	
Young age (<20 years)	30	20.3	30,537	19.7	0,43
Low level of schooling (incomplete middle school)	113	76.3	81,226	52.4	<0.001

* Chi-square test

Table 2 – Comparison between the outcomes in pregnancies of susceptible women and the total births in the population in RS in 2002.

Variable	Infants born to susceptible women (152)		Total population of births in RS (155,012)		Fisher exact test (p)	Relative risk (95% confidence interval)
	N	%	N	%		
Livebirths	149	98.0	153,927	99.3	-	-
Stillbirths	3	2.0	1,085	0.7	0.092	2.82 (0.92-8.66)
Low weight < 2,500 g	13	8.7	14,315	9.3	1.000	0.94 (0.56-1.58)
IG<37 weeks	16	10.7	12,160	7.9	0.221	1.36 (0.86-2.16)

Table 3 – Birth characteristics of infants IgM+ for rubella with the total population of births in RS, in 2002.

Variable	IgM+ infants (10)		Total population of births in RS (155,012)		Test	p	Relative risk (95% confidence interval)
	N	%	N	%			
Female	5/10	50	75,800	48.9	FET	1.000	-
Mean birth weight (g)	3145 ± 474,7	-	3153	-	T	0.957	-
Low weight (<2,500g)	1/10	10	14,315	9.2	FET	1.000	1.08 (0.17-6.95)

Table 4 - Maximum theoretical risk of Congenital Rubella Syndrome from the vaccine, considering the studies available in the literature.

Studies	N	CRS	Wilson's score-test	
			95% of confidence	99% of confidence
MMWR (1989)	272	0	1.4%	2.4%
Bar-Oz et al. (2004)	94	0	3.9%	6.6%
Hamkar et al. (2006)	117	0	3,2%	5,4%
Present study	423	0	0.9%	1.5%
Sum total	906	0	0.4%	0.7%

REFERENCES

1. FREY TK, Molecular biology of rubella virus, *Adv Virus Res*, 1994, 44: 69-170.
2. SIGNORE C, Rubella, *Prim Care Update Ob/Gyns*, 2001, 8:133-137.
3. JOSEFSON D, Rubella vaccine may be safe in early pregnancy, *BMJ*, 2001, 322: 695.
4. CUTTS FT; ROBERTSON SE; SAMUEL R; DIAZ-ORTEGA J.L. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ*, 1997, 75: 55-68.
5. BLOOM S; RGUIG A; BERRAHO A; ZNIBER L; BOUAZZAOUI N; ZAGHLOUL K; FEEF S; ZIDOUH A; PAPANIA M; SEWARD J, Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment. *Lancet*, 2005, 365: 135-141.
6. CDC, Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine, *JAMA*, 2002, 287: 311-312.
7. TOOKEY P, Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ*, 2001, 322:1489.
8. ROBINSON JL; LEE BE; PREIKSAITIS JK; PLITT S; TIPPLES GA, Prevention of congenital rubella syndrome – what makes sense in 2006, *Epidemiol Rev*, 2006, 28:81-87.
9. BART, S.W.; STETLER, H.C.; PREBLUD, S.R, Fetal risk associated with rubella vaccine: an update, *Infect Dis*, 1985, 7: 95-102.
10. ENDERS G, Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy, *Infect Dis*, 1985, 7: 103-107.

11. SHEPPARD S; SMITHELLS RW; DICKSON A, Rubella vaccination and pregnancy: preliminary report of a national survey. *BMJ*, 1986, 292: 727.
12. PREBLUD SR; STETLER HC; FRANK JA JR; GREAVES WL; HINMANN AR; HERRMANN KL, Fetal risk associated with rubella vaccine, *JAMA*, 1981, 246:1413-1417.
13. MMWR, Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971–1988, *JAMA*, 1989, 261: 3374-3376.
14. CDC, Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome, *MMWR*, 2001, 50:1-23.
15. SUR DK; WALLIS DH; O`CONNEL TX, Vaccinations in pregnancy, *Am Fam Physician*, 2003, 68:299-309.
16. NEWCOMBE RG; ALTMAN DG Proportions and their differences. . In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, eds (2000) *Statistics with confidence*, 2nd edn. BMJ Books, pp 45-56.
17. BAR-OZ B; LEVICHECK Z; MORETTI ME; MAH C; ANDREOU S; KOREN G, Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Gen*, 2004, 130: 52-54.

Anexo 8

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF 10 INFANTS WITH IMMUNOLOGICAL
EVIDENCE OF RUBELLA VACCINE VIRUS INFECTION**

Lenice Minussi^{1,2,3}, Renati Mohrdieck⁴, Maria Teresa Vieira Sanseverino³, Rossana Mizunski Peres³, Jacobo Mellamed Cattan⁵, Patrícia Barrios⁶, Lavínia Schüler-Faccini^{1,2,3}

Article to be submitted to Vaccine

¹Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

²Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

³SIAT – Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

⁴Divisão de Vigilância Epidemiológica/Centro Estadual de Vigilância em Saúde/Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, Brazil

⁵Serviço de Oftalmologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

⁶Serviço de Pediatria – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Address for correspondence:

Lavínia Schüler-Faccini

Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053

CEP 91501-970

Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

Fax: 55 51 3316-7311

Abstract

Infection by rubella virus during the initial stages of pregnancy in women who were not previously immune often causes Congenital Rubella Syndrome (CRS) in newborns. This syndrome can be prevented by appropriate vaccination strategies. However, the main discussion on the safety of a live virus vaccine is that it may cause CRS, when administered during pregnancy. Between June and July 2002, a mass vaccination campaign against rubella was carried out in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. The target population was all women of a reproductive age, from 12 to 39, excluding pregnant women. The main purpose of this study was to evaluate all newborns of women who were pregnant or became pregnant within 30 days after the rubella vaccination campaign, and who presented positive immunological titers for this infection. Among the 421 susceptible women vaccinated, there was a rubella virus vaccine infection rate in 6.3% of their infants. All the newborns were clinically evaluated by a geneticist and an ophthalmologist. Complementary examinations by echocardiography and auditory screening by otoacoustic emission were also performed. No CRS-related clinical characteristic was observed in infants with congenital infection. Likewise, no child was found with heart defects, auditory deficiency or ophthalmological problems. Our results are a contribution to increase the statistical power concerning the safety of the rubella vaccine during pregnancy.

Key words: rubella, congenital rubella syndrome, pregnancy, vaccine.

1. Introduction

Rubella is one of the main exanthematous diseases in childhood, together with measles, chicken pox (varicella) and scarlet fever. Although it has been known since the 18th century, rubella was considered a relatively benign infection, until its teratogenicity was discovered by Norman McAlister Gregg, an ophthalmologist, in Australia (Plotkin, 2001). The virulence of fetal rubella virus for the fetus was fully defined between 1963 and 1965, when an epidemic occurred in Europe and the United States, followed by a wave of infants with anomalies. This confirmed the need for prophylaxis.

Vaccination first became available in the United States in 1968. Since permission was granted to use the rubella vaccine in 1969, the number of cases in the United States diminished 99%, from 57,686 cases in 1969 to 271 cases in 1999 (CDC, 2000).

Except for Japan, the most widely disseminated vaccine contains attenuated live virus of the RA 27/3 strain, and it is produced in human fibroblast cells. The virus has high immunogenicity, producing seroconversion in approximately 100% of the people vaccinated, and although the mean antibody titer is lower after vaccination, the immunity produced appears similar to that found after natural infection (Banatvala & Brown, 2004). Data concerning the persistence of antibodies after vaccination are somehow variable, but most studies appear to show that they are maintained for at least 20 years (Plotkin, 1985; Christenson & Bottiger, 1994).

Pregnancy is the main contraindication to administering the rubella vaccine. The main concern with vaccine safety is that it may cause Congenital Rubella

Syndrome (CRS), if given during pregnancy (Plotkin, 2001). When vaccination is performed, viremia occurs, although it is of shorter duration than in a natural infection. Although the virus is not detectable in most cases, it may cross the placental barrier and affect the fetus in approximately 5% of the cases, and it is considered potentially teratogenic (Preblud et al, 1981; MMWR, 1989; CDC, 2001).

Retrospective evidence, however, suggests that the risk of developing the syndrome after vaccination in early pregnancy is low, if any. Thus, the inadvertent vaccination of pregnant women should not be a reason to end pregnancy (Enders, 1985; CDC, 1989; CDC, 2001; Hofman et al 2000; Sur & Wallis, 2003).

In Brazil, between 1997 and 2001, 876 cases of suspected CRS were notified. Of these, 132 were confirmed during that time. The number of cases confirmed rose from 38 in 1999 to 78 in 2000. Because of this finding, in 2002 it was decided to vaccinate the female population aged 12 to 39 years.

The main purpose of this prospective study was to use an established protocol to evaluate all the newborns of women who were pregnant or became pregnant within 30 days after the rubella vaccination campaign, and who presented positive immunological titers for this infection.

2. Methods

2.1 Description of the vaccination campaign and study inclusion criteria:

Between June 15 and July 12, 2002, a rubella vaccination campaign was performed in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Its target population was all women of reproductive age, 12 to 39 years, excluding the pregnant ones.

The vaccine used was double viral, made from the attenuated live strain of the Edmonston-Zagreb measles virus and Wistar rubella, RA 27/3, cultured in human diploid cells, which meets the requirements of the World Health Organization (WHO).

At the clinic where vaccination was performed, cards were handed out, with instructions for all women who found out that they were pregnant at the time of vaccination, or who became pregnant within 30 days, to return to the clinic for medical advice. In any of the situations mentioned above, a maternal blood sample was collected to research specific IgM and IgG antibodies against rubella.

All the pregnant women considered susceptible (IgM⁺) were referred to the SIAT - National System of Information on Teratogenic Agents (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos-) of the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The verbal consent of each participant was received by telephone, after explaining the study goal. At that time, a specific questionnaire was completed for this study, in which details of exposure were obtained, including date of vaccination and maternal obstetrical and demographic history. At the moment of delivery, blood was collected from the newborn's cord and sent to the lab to determine specific antibodies. All IgM⁺ infants were clinically evaluated according to a protocol to detect CRS sequelae.

2.2 Laboratory methods:

The maternal and fetal IgM and IgG titers were performed at a single central laboratory belonging to the government of the state of Rio Grande do Sul (LACEN/RS), using the Immunoenzymatic Assay (ELISA).

2.3 Clinical evaluation:

The clinical protocol was performed at the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The clinical evaluation consisted of examinations directed by a clinical geneticist and by an ophthalmologist. In addition, all infants underwent complementary echocardiography and auditory screening by otoacoustic emission. Complementary examinations were also performed for cytomegalovirus, toxoplasmosis, syphilis and herpes, all with normal results.

The protocol was approved by the Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A Letter of Informed Consent was signed after the purpose of the study was fully explained to all women who participated in it.

The criteria for diagnostic classification and main and secondary clinical signs compatible with CRS were established following tables 1 and 2, according to Reef et al, 2000.

3. Results

During the Rubella Vaccination Campaign in Rio Grande do Sul, 1,878,308 women were vaccinated. Out of these, 4,398 were pregnant or became pregnant within 30 days after the vaccine, and 421 were susceptible (IgM-positive for the rubella antibodies). Only 152 infants (36.1%) children of these women could be tested serologically. The main reason for this loss was the difficulty in contacting all the mothers, due to change of address or wrong address.

In this sample, the total percentage of livebirths from susceptible women was 98%, 2% of the infants having been stillborn, and a total of 11.1% of the pregnancies resulted in spontaneous miscarriage. In ten of these 152 infants (6.5%) IgM⁺ titers were detected for the rubella virus, indicating congenital infection due to the vaccine virus.

No CRS-related clinical characteristics were observed in the ten infants with congenital infection. Likewise, after performing the specific examinations, no infant presented a heart defect, lack of hearing or ophthalmological problems. Neuropsychomotor development at six months of age was as expected. Table 3 shows the characteristics of these children.

4. Discussion

Although previous studies did not show an increased teratogenic risk of the rubella vaccine administered during pregnancy, most of them are based on retrospective evidence and may be influenced by biased sampling or selection. (Enders, 1985; CDC, 1989; Tookey et al, 2001). In a prospective study, performed by The Motherisk Program, no evidence was found of CRS associated with the vaccine against rubella performed during the 3 months before conception or during pregnancy (Bar-Oz et al, 2004). Likewise, during a mass campaign performed in Iran, many pregnant women were inadvertently vaccinated against rubella. All women considered susceptible were followed during pregnancy, with fetal growth rates and possible anomalies related to CRS were examined during this period. All the women had a normal pregnancy, and no infant was born with any CRS-related characteristic (Hamkar et al, 2006). Evidence collected from studies performed in the United Kingdom and Germany, together with the data from the Center of Disease Control in the United States (CDC), shows that of the 680 newborns of mothers who had been exposed to the rubella vaccine up to 3 months before conception or during pregnancy, there was no case of malformation compatible with CRS.

The main purpose of this prospective study was to look at the possibility of occurrence of Congenital Rubella Syndrome in infants, with proved vaccine virus infection, among children of women who had been vaccinated against rubella, and no case was seen.

The vaccine is the only way of preventing rubella among the population, and it is the main control measure. As with any other drug, a few adverse reactions may

occur after vaccination. The most frequent are skin eruptions, fever and lymphadenopathy, found in approximately 5% of the children (CDC, 1998). Vaccine complications are more common in adults, especially in women above the age of 25, in whom the most frequent consequences are fever, adenopathy, arthritis and arthralgia (Schattner, 2005; Robinson et al, 2006). Nevertheless, the main concern associated with the vaccine when administered during pregnancy is the possibility that the virus will cross the placenta and harm the fetus. Our study found a 6.5% rate of fetal infection, consistent with the results found by Hamkar et al, 2006, which showed a viral infection rate of 5.7% in the infants of susceptible women who received the rubella vaccine during pregnancy. After the physical examination, echocardiography, otoacoustic emission screening and ophthalmological exams, there was no positive result for any of these characteristics associated with CRS.

Many of the women inadvertently vaccinated during the rubella vaccination campaign in RS (Rio Grande do Sul), at the time of the prenatal follow up were informed of the possibility of having a therapeutic abortion, justifying this by the fact that their babies would be born with severe defects, such as deafness and blindness. Besides the fact that abortion is forbidden in Brazil, this showed the great lack of information on the teratogenic risk of the vaccine among these professionals. It also caused great anxiety in the mothers, which decreased when we informed them of the minimal existing risk.

Even if our data cannot completely exclude the risk, they help increase the statistical power on the safety of the rubella vaccine during pregnancy, and thus offer greater peace of mind to women who became pregnant right after vaccination against

rubella, or who had the vaccine without knowing that they were pregnant. However, due to the existing theoretical risk, no matter how small (0.4%), women who realize they are pregnant should not have the vaccine and women of a reproductive age should avoid conception for up to one month after vaccination.

Table 1. Classification of the cases of congenital rubella syndrome.

CASE CLASSIFICATION	CONCEPT
CONFIRMED	Child presenting compatible clinical signs and confirmation by laboratory tests.
PROBABLE	Child presenting clinical signs suggesting congenital rubella, which are not sufficient to meet the criteria of a compatible case and whose lab results also do not allow confirmation.
COMPATÍBLE	Child without laboratory confirmation of the illness, but presents two major signs, or a major and a minor one, without evidence of any other causal factor.
RUBELLA INFECTION	Child without signs or symptoms of the illness, but with laboratory tests positive for rubella.

Table 2. Clinical Criteria of CRS.

MAIN	SECONDARY
Cataract	Purpura
Glaucoma	Hepatosplenomegaly
Retinopathy	Microcephaly
Cardiopathy	Mental Retardation
Deafness	Meningoencephalitis
	Bone Radiolucence

Table 3. Data on IgM⁺ babies for the rubella virus

Case	Date of Birth	Sex	Age of Mother	Birth Weight (g)	Height at Birth (cm)	Cephalic Perimeter at Birth (cm)
1	06/03/2003	Female	24	3150	47	33
2	24/02/2003	Female	25	3140	47	33.5
3	23/01/2003	Male	28	2100	46	33
4	10/03/2003	Female	20	3145	49	34.5
5	28/02/2003	Male	25	3530	49	33
6	04/03/2003	Female	31	3705	52	35
7	18/03/2003	Male	21	3070	50	35
8	28/02/2003	Female	25	3050	51	36
9	12/02/2003	Male	20	2820	47	33.5
10	24/03/2003	Male	27	3740	52	34

Bibliografia

1. Plotkin SA (2001) Rubella eradication. *Vaccine* 19: 3311-3319.
2. CDC (2000) Rubella among hispanic adults – Kansas, 1998, and Nebraska, 1999. *MMWR* 49:225-228.
3. Banatvala JE and Brown DWG (2004) Rubella. *Lancet* 363:1127-1137.
4. Plotkin SA and Buser F (1985) History of RA 27/3 rubella vaccine. *Rev Infect Dis* 7:S77-78.
5. Christenson B and Bottiger M (1994) Long-term follow-up studt of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated your adults. *Vaccine* 12: 41-45.
6. Preblud SR, Stetler HC, Frank JA Jr, Greaves WL, Hinmann AR and Herrmann KL (1981) Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA* 246:1413-1417.
7. *MMWR* (1989) Rubella vaccination during pregnancy–United States, 1971–1988. *JAMA* 261: 3374-3376.

8. CDC (2001) Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR* 50: 1-23.
9. Enders G (1985) Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 7:103-107.
10. Centers for Disease Control (CDC) (1989) Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1988. *MMWR* 38:289-293.
11. Hofman J, Kortung M, Pustowoit B, Faber R, Piskazeck U and Liebert UG (2000) Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *J Med Virol* 61:155-168.
12. Sur DK and Wallis DH (2003) Vaccinations in Pregnancy. *Am Fam Physician* 68:299-309.
13. Reef S, Plotkin SA and Cordero JF (2000) Preparing for elimination of congenital rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 31:85-95.
14. Tookey P (2001) Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ* 322:1489.

15. Bar-Oz B, Levicheck Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S and Koren G (2004). Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Gen* 130: 52-54.
16. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, Mohktari-Azad T, Zahraei M and Nategh R (2006) Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 24:3558-3563.
17. Centers for Disease Control (CDC) (1998) Measles, mumps, and rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 47:1-67.
18. Schattner A (2005) Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 23:3876-3886.
19. Robinson JL, Lee BE, Preiksaitis JK, Plitt S and Tipples GA (2006) Prevention of congenital rubella syndrome – what makes sense in 2006. *Epidemiol Rev* 28:81-87.