



**Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz**

***Resultados da gravidez e acompanhamento dos recém-nascidos das mulheres vacinadas na campanha contra rubéola no Estado do Rio de Janeiro, Brasil -2001/2002***

**Gloria R.S. e Sá<sup>1</sup>, Luiz A. B. Camacho<sup>1</sup>, Marilda M. Siqueira<sup>2</sup>  
Mônica S. Stavola<sup>3</sup>, Daise Ferreira<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup> Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, DEMQS, Rio de Janeiro, RJ**

**<sup>2</sup> Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Virologia, Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo, Rio de Janeiro, RJ**

**<sup>3</sup> Secretaria de Estado de Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica, Assessoria de Doenças Imunopreveníveis, Vigilância das Doenças Exantemáticas, Rio de Janeiro, RJ**

## CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA RUBÉOLA ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2001-2002

⇒ Período: 05/11/2001 a 08/03/2002

Vacinação de mulheres em idade fértil (15 a 29 anos), com vacina **dupla viral, vírus vivo atenuado**, cepas *Edmonston-Zagreb* (sarampo) e *Wistar RA 27/3* (rubéola).

População alvo 15 a 29 anos	Doses Aplicadas	Cobertura Vacinal
1.754.071	1.441.838	82,2%

Fonte: DATASUS- CGPNI/CENEPI/MS, 2002.

⇒ **Recomendações do MS:** não vacinar gestantes;  
não engravidar até 30 dias após a vacinação.

## **OBJETIVO GERAL**

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

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- **Analisar a situação imunológica das GVI para rubéola segundo faixa etária e idade gestacional no momento da vacinação.**
- **Estimar a taxa de SRC e ICR pelo vírus vacinal.**
- **Avaliar os resultados de sorologia para rubéola nos RN segundo situação imunológica materna.**
- **Analisar o perfil clínico e laboratorial (sorologia e detecção viral) dos RN com IgM positivo para rubéola.**
- **Comparar a ocorrência de RN de baixo peso segundo situação imunológica materna.**
- **Analisar alterações histopatológicas em material de abortos e natimortos das GVI.**

## SUJEITOS E MÉTODOS

⇒ **Desenho: estudo longitudinal, não controlado.**

### ⇒ **População de estudo**

1- Mulheres de 15 a 29 anos, residentes no Estado do Rio de Janeiro, vacinadas na campanha contra rubéola em 2001 (vacina sarampo+rubéola) que desconheciam estar grávidas no momento da vacinação ou que engravidaram até 30 dias após.

2 - Recém-nascidos das GVI suscetíveis e com situação imunológica indeterminada.

### ⇒ **Fonte de dados**

- Fichas de coleta de dados (GVI e RN)
- Resultados sorológicos (IgM/IgG) e de detecção viral (*swab* SNF)
- Resultados de histopatologia dos produtos da concepção (abortos, natimortos)
- Resultados de teste de otoemissão acústica(OEA) dos RN.

## **Critérios de inclusão**

**GVI suscetível ⇒ IgM positivo** (independente do período de coleta após vacinação)

**GVI com situação imunológica indeterminada ⇒ IgM-/IgG+** (coleta após 30 dias da vacinação)

⇒ **RN de:** GVI suscetíveis, com situação imunológica indeterminada ou com sorologia ignorada ( sorologia realizada no momento do parto).

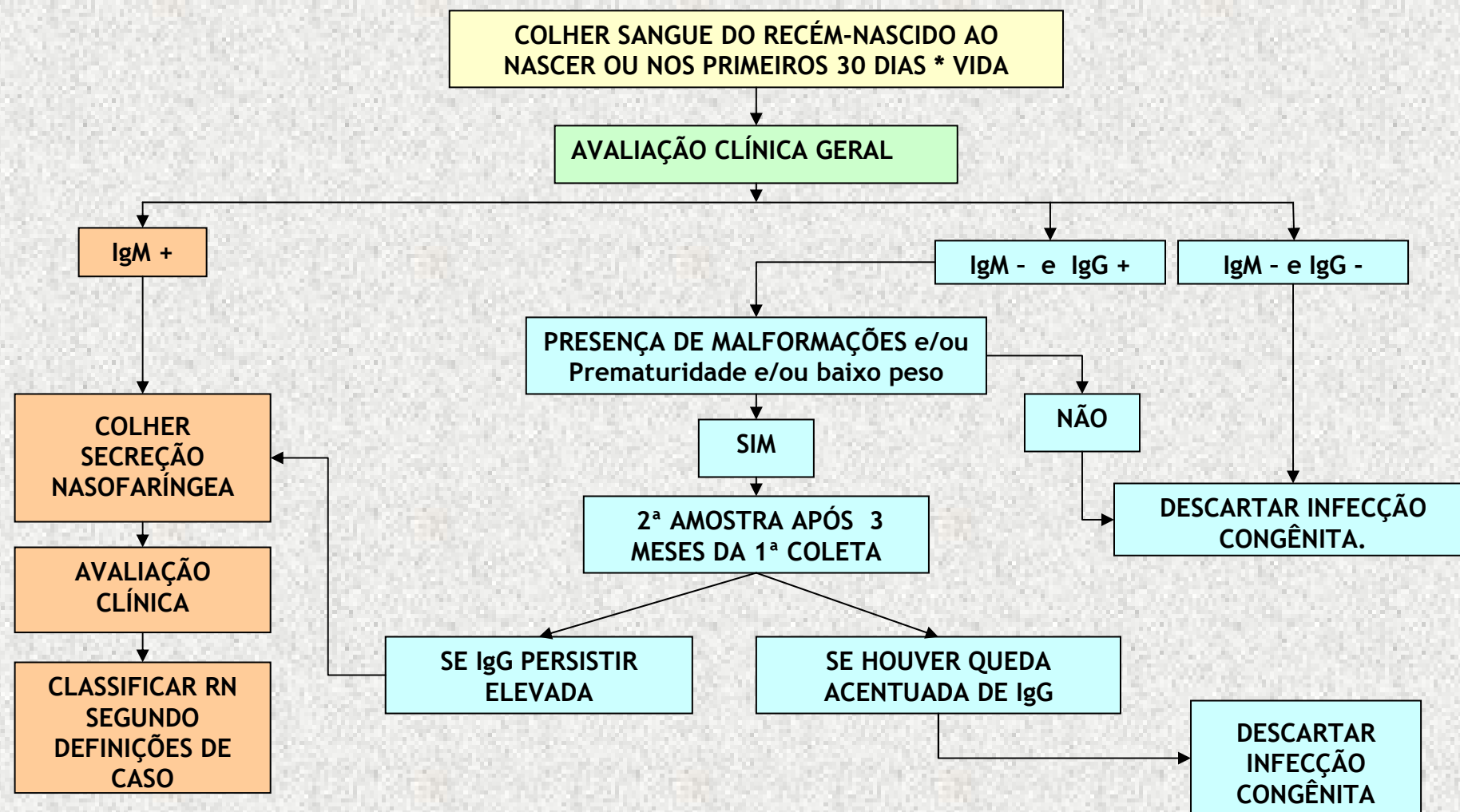
⇒ Notificações de abortos e natimortos *independente da situação imunológica materna.*

# FLUXOGRAMA PARA RECÉM-NASCIDOS DE

**GVI SUSCETÍVEIS (IgM + independente do período de coleta após vacinação)**

**GVI IgM - / IgG + (em sorologia após 30 dias da vacinação)**

**GVI com sorologia realizada no momento do parto**



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

## Diagnóstico laboratorial

- **Dosagem sérica de anticorpos anti-rubéola (IgM/IgG) pelo ensaio imunoenzimático (EIE), kits Dade Behring (Marburg, Alemanha);**
- **Isolamento viral (SNF) nos RN com IgM +  $\Rightarrow$  reação em cadeia da polimerase (RT-PCR);**
- **Sequenciamento genômico;**
- **Análise histopatológica e detecção viral em restos embrionários, placentas, tecidos fetais.**

# Resultados

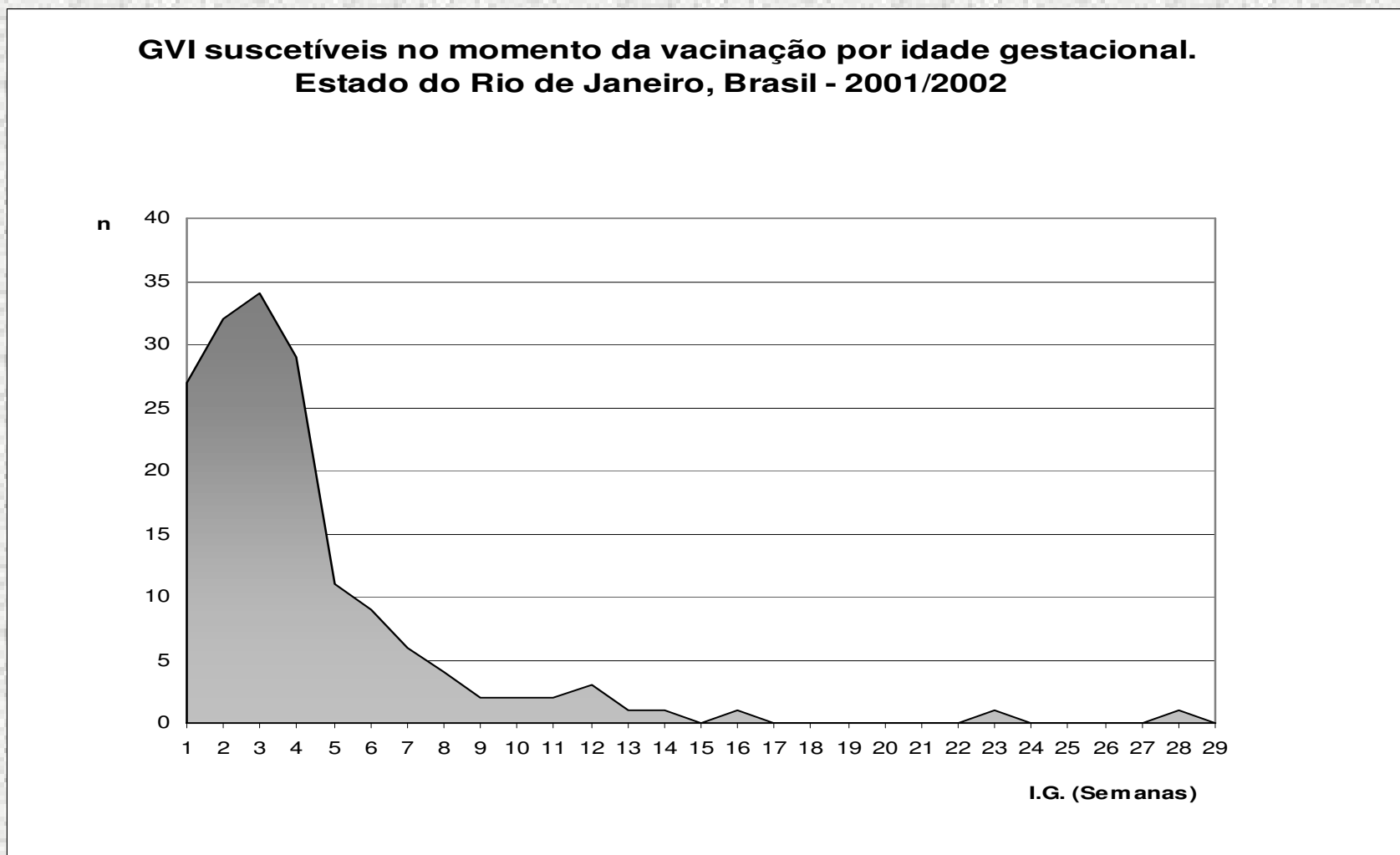
**Distribuição das GVI segundo classificação imunológica para rubéola e faixa etária.  
Estado do Rio de Janeiro, Brasil - 2001/2002**

<b>Faixa etária</b>	<b>Total</b>	<b>Suscetível ( * )</b>	<b>%</b>	<b>Imune</b>	<b>%</b>	<b>Indeterminada #</b>	<b>%</b>
<15 a	4	1	25	0	0	3	75
15 -19a	691	85	12,3	96	13,9	484	70,0
20 - 24a	824	122	14,8	111	13,5	557	67,6
25 - 29a	575	57	9,9	90	15,7	408	71,0
30a e +	72	12	16,7	12	16,7	47	65,3
Ign	126	11	9	7	5,6	77	61,1
<b>Total</b>	<b>2292</b>	<b>288</b>	<b>12,6</b>	<b>316</b>	<b>13,8</b>	<b>1576</b>	<b>68,8</b>

(\*) $\chi^2 = 8,40$  ; p = 0,03844

# GVI com sorologia > 30 dias da data da vacinação  
Excluídos <15 a e ignorados

## Resultados



**75%** das GVI suscetíveis com IG  $\leq$  5 semanas

## *Resultados*

**Resultados da gestação segundo situação imunológica materna para rubéola. Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2001-2002.**

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

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

## Resultados

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

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

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

**Taxa de ICR = 2,0 % (4 /204; IC 95%: 0,54% - 4,94%)**

**Taxa de ICR corrigida = 2,2% (8/370; IC95%: 0,9% - 4,2%) ⇒ supondo % de suscetíveis (12,6%) entre as 1318 GVI (772 c/ sorologia indeterminada + 546 c/ sorologia ignorada): estimativa de 166 RN de GVI possivelmente suscetíveis. Taxa de ICR corrigida = 8 / 204+166 = 8/370**

## Resultados

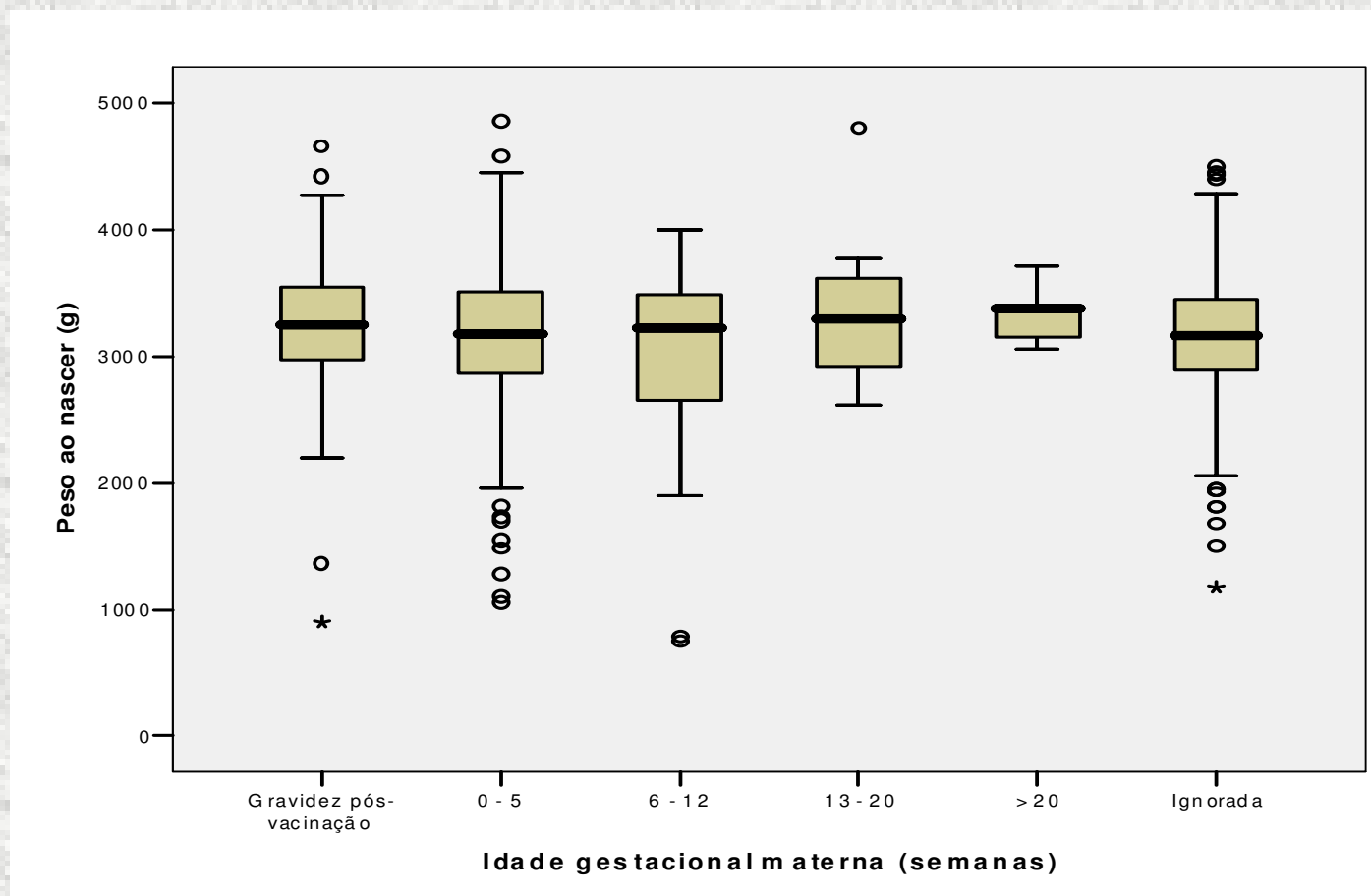
**Proporção de recém-nascidos com IgG positivo e negativo para rubéola na 2ª sorologia, segundo intervalo entre data de coleta da 1ª e 2ª amostras. Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2001-2002.**

Intervalo entre 1ª e 2ª sorologias	Resultados de IgG na 2ª sorologia						Total	
	Negativo		Positivo		Inconclusivo			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Até 90 dias	6	10,2	52	88,1	1	1,7	59	100,0
91 a 180 dias	40	34,5	74	63,8	2	1,7	116	100,0
181 dias e +	41	85,4	7	14,6	0	0,0	48	100,0
Sem informação	4	19,0	17	81,0	0	0,0	21	100,0
Total	91	37,3	150	61,5	3	1,2	244	100,0

$$\chi^2 = 70.135 \text{ df}=6 \text{ p}=0,000$$

## Resultados

### Peso ao nascer segundo idade gestacional materna no momento da vacinação com dupla viral. Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2001/2002



Associação entre peso ao nascer (<2500g versus >=2500g) e estado imunológico materno (suscetível versus imune) ⇒ **baixa magnitude e sem significância estatística: risco relativo=1,01; p=0,609.**

## *Resultados*

- ⇒ **Recém-nascidos de baixo peso (RNBP) do estudo (n=103): 98 RN (95%) e respectivas mães foram testados também para sarampo ⇒ todos IgM não reagentes.**
- ⇒ **Detecção de 15 RN com malformações congênitas, algumas compatíveis com SRC ( CIV, CIA, hipospádia ): todos apresentaram IgM negativo / IgG positivo para rubéola na 1ª sorologia com declínio dos títulos de IgG após 5 -7 meses.**

## *Conclusões*

⇒ Nenhum caso de SRC associado ao vírus vacinal;

⇒ Taxa de SRC = 0 (IC95%: 0-0,23%); risco teórico <1,3% (limite superior do IC 95%: 0/293; CDC, 2001)

⇒ Taxa de infecção congênita (ICR) pelo vírus vacinal = 2,0% e taxa de infecção congênita corrigida de 2,2%, semelhantes à taxa de infecção congênita combinada de 2,3% (IC95%: 1,4%-3,1%) obtida na meta-análise de estudos longitudinais (revisão sistemática de estudos com a cepa *Wistar RA27/3*).

## *Conclusões*

⇒ Não houve detecção viral (RT-PCR) em amostras clínicas (SNF) dos RN c/ IgM positivo

⇒ Produtos da concepção com lesões inflamatórias/vasculares inespecíficas, **sem alterações compatíveis com infecção viral.**

⇒ Não houve detecção viral em material de abortos/natimortos.

⇒ Declínio nos títulos de IgG dos RN com soronegatividade (85,4%) a partir do intervalo de **6 meses** entre a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> amostras **indica que não houve infecção pelo vírus vacinal.**

## ***Dificuldades metodológicas e limitações do estudo***

**⇒ Estimativas baseadas em amostra de GVI representativa, porém não constituiu uma amostra probabilística.**

**⇒ Utilização de dados gerados para fins de monitoramento pelos serviços e não para pesquisa.**

**⇒ não acompanhamento das GVI imunes (*elegíveis para grupo controle*).**

## **Recomendações**

**Os dados obtidos pelo acompanhamento das GVI e RN no Estado do Rio de Janeiro sugerem:**

- (1) não interromper a gravidez nos casos de vacinação inadvertida contra rubéola;**
- (2) manter o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola para detecção das suscetíveis (IgM reagente) no momento da vacinação e acompanhamento dos seus RN.**
- (3) manter avaliações clínicas especializadas dos RN com ICR.**